



НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал
Видається з 2011 р.

Свідectво 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 перенесено 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, hîrurgîa ta perînatal'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 пропедевтики 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. Руднєва, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені О.Гончара МОН України; спеціальність «Дитяча хірургія» (м. Дніпро, Україна)

Денська О.В. – д.мед.н., професор, завідувач відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, стоматології дитячого віку та ортодонції ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової 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 – Горовенко Н.Г., член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)

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

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

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

Стоматологія – Савчук 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 – Поляняська 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. Кірсенблата 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)
Куртжан 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)
Шуноко Є.Є. (м. Київ, Україна)
Яблонов 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)
Конюшій В.С. (м. Вінниця, Україна)
Левицька 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)
Прийтла 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)
Фоданов 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)
Каліновська 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)
Волосовець 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)
Починков Т.В. (м. Київ, Україна)
Раллі 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)
Яценко 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)
Райлян С.К. (м. Кишинів, Молдова)

ФІЗИЧНА ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНА МЕДИЦИНА:

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

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:

Зябіцев 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 № 6 від 27.02.2025 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,
підготівці 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 ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

- М. Й. Малачинська, М. М. Кісельова, О. Л. Шлемкевич,
Н. С. Вереснюк, Г. Є. Коваленко*
ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ БАНКУ ДОНОРСЬКОГО ГРУДНОГО МОЛОКА ЛЬВІВСЬКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ – ДОСВІД, ЩО МОТИВУЄ ДО ПОДАЛЬШОГО РОЗВИТКУ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

НЕОНАТОЛОГІЯ, ПЕДІАТРІЯ

- Т. М. Клименко, М. І. Кононович*
СТАТЕВІ АСПЕКТИ МЕНЕДЖМЕНТУ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ 13
- О. С. Годованець, Ю. М. Нечитайло*
ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО ЕНЕРГЕТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ, ПРООКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ПОЛОГОВОГО СТРЕСУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ 19
- Л. В. Мельничук, А. Р. Дячук, О. В. Макарова*
ВПЛИВ СОЦІАЛЬНИХ ТА МЕДИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ТРИВАЛІСТЬ ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ 26
- О. Ю. Оболонська, Л. І. Вакулєнко*
СТАТИСТИЧНІ ДАНІ ТА АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДжЕРЕЛ ЩОДО ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ НИРОК І ПЕЧІНКИ В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ 31

ХІРУРГІЯ. ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ

- Л. П. Сидорчук, О. П. Саковець*
ГЕН БІЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКУ 70-2 (RS1061581) АСОЦІУЄ З РОЗВИТКОМ ГОСТРИХ СЕРЕДНІХ ОТИТІВ У ДІТЕЙ 37
- О. Б. Боднар, Р. Ю. Рандіук*
«МОДЕЛЬНЕ ОБґРУНТУВАННЯ МАТЕМАТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ХІРУРГІЧНОГО ДОСТУПУ ПРИ ШКІРНО-ПІДШКІРНО-ФАСКАЛЬНОМУ КЛАПТІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ПІЛОНІДАЛЬНИМ СИНУСОМ» 44
- У. У. Джабборов, К. М. Хатамов*
ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГЕМОЛІТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВИСОКОТЕХНОЛОГІЧНОЇ ФЕТАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ 52

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

- Т. К. Знаменська, Т. Д. Задорожна, О. О. Мельник,
Ю. М. Бондаренко, Ю. В. Марушко*
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ ЗІСТАВЛЕННЯ ЗМІН У СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ» ПІД ВПЛИВОМ COVID-19 ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ 56
- В. Л. Ващенко*
ВПЛИВ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ ІЗ ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ НА НАЯВНИЙ ДИСБАЛАНС ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ, АКТИВНІСТЬ ІNOS ТА АРГІНАЗИ 63
- С. Б. Телемуха, О. Г. Пиптюк, І. М. Дідух*
ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИСПАЙКОВИХ ПРЕПАРАТІВ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ПРИ ЗАЩЕМЛЕНИХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ГРИЖАХ І ПРИ ГОСТРІЙ СПАЙКОВІЙ ТОНКОКИШКОВІЙ НЕПРОХОДНОСТІ 69
- О. М. Козар*
МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНІВ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПОЛОГАХ ПІСЛЯ 40 ТИЖНІВ 75

TOPICAL ISSUES OF MEDICAL CARE ORGANIZATION IN UKRAINE

- M. Malachynska, M. Kiselova, O. Shlemkevych, N. Veresnyuk,
G. Kovalenko*
ORGANIZING THE WORK OF THE DONOR BREAST MILK BANK AT THE LVIV PERINATAL CENTER IS AN EXPERIENCE THAT MOTIVATES FURTHER DEVELOPMENT .. 5

DISSERTATION RESULTS AND RESEARCH WORKS

NEONATOLOGY, PEDIATRIC

- T. Klymenko, M. Kononovych*
GENDER ASPECTS FOR THE MANAGEMENT OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION IN PREMATURE INFANTS 13
- O. Godovanets, Yu. Nechytailo*
FEATURES OF INTRACELLULAR ENERGY METABOLISM, PRO-OXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS UNDER BIRTH-RELATED STRESS IN PRETERM INFANTS 19
- L. Melnychuk, A. Dyachuk, O. Makarova*
INFLUENCE OF SOCIAL AND MEDICAL FACTORS ON THE DURATION OF EXCLUSIVE BREASTFEEDING 26
- O. Obolonska, L. Vakulenko*
STATISTICAL DATA AND ANALYSIS OF LITERATURE SOURCES ON PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE CROSSTALK BETWEEN ACUTE KIDNEY AND LIVER INJURY IN PRETERM NEWBORNS DURING THE EARLY NEONATAL PERIOD 31

SURGERY. PEDIATRIC SURGERY

- L. Sydorchuk, O. Sakovets*
THE HEAT SHOCK PROTEIN 70-2 GENE (RS1061581) ASSOCIATES WITH THE ACUTE OTITIS MEDIUM IN CHILDREN 37
- O. Bodnar, R. Randiuk*
MODEL-BASED JUSTIFICATION OF GEOMETRICPARAMETERS FOR SURGICAL ACCESS INCUTANEOUS-SUBCUTANEOUS-FASCIAL PLASTY FOR PILONIDAL SINUS TREATMENT IN CHILDREN 44
- U. Jabborov, X. Xatamov*
CELLULAR IMMUNITY INDICATORS IN NEWBORNS WITH HEMOLYTIC DISEASE UNDERGOING HIGH-TECH FETAL SURGERY 52

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- T. Znamenska, T. Zadorozhna, O. Melnyk, Yu. Bondarenko,
Yu. Marushko*
CLINICAL AND MORPHOLOGICAL COMPARISON OF CHANGES IN THE SYSTEM «MOTHER-PLACENTA-FETUS-NEONATE» UNDER THE INFLUENCE OF COVID-19 DURING PREGNANCY 56
- V. Vashchenko*
THE IMPACT OF PREVENTIVE TREATMENT IN PREGNANT WOMEN AT HIGH RISK OF PREECLAMPSIA ON THE IMBALANCE OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES, INOS, AND ARGINASE ACTIVITY 63
- S. Telemukha, O. Pytiuk, I. Didukh*
THE USE OF ANTI-ADHESION DRUGS IN PREGNANT WOMEN WITH STRANGULATED POSTOPERATIVE HERNIAS AND ACUTE ADHESIVE SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION 69
- O. Kozar*
MORPHOMETRIC PARAMETERS OF PLACENTAL CHORIONIC VILLI IN LABOR AFTER 40 WEEKS 75

<i>Н. В. Русой, А. М. Бербець</i> РІВЕНЬ СЕРЦЕВОГО ПЕПТИДУ NT-PROBNP ПІДВИЩУЄТЬСЯ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ	80	<i>N. Rusoi, A. Berbets</i> THE LEVEL OF CARDIAC PEPTIDE NT-PROBNP INCREASES DURING PRE-ECLAMPSIA OF PREGNANT WOMEN.....	80
<i>О. В. Шевчук, А. Є. Дубчак, Л. Є. Туманова</i> ВПЛИВ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МАТКИ НА ПЕРЕБІГ ПЕРШОГО ТРИМЕСТРУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК	84	<i>O. Shevchuk, A. Dubchak, L. Tumanova</i> INFLUENCE OF HYPERPROLIFERATIVE UTERINE DISEASES ON THE COURSE OF THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY.....	84
<i>Б. Ю. Тофан, А. М. Бербець</i> ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНЕ ЗАПЛІДНЕННЯ ЯК МЕТОД ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗ-АСОЦІЙОВАНОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ.....	90	<i>B. Tofan, A. Berbets</i> IN VITRO FERTILIZATION AS A METHOD FOR TREATING ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY	90
<i>А. В. Бойчук, Ю. Б. Якимчук, Ю. М. Орел</i> ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЗАТРИМЦІ РОСТУ ПЛОДА НА ТЛІ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ.....	100	<i>A. Boychuk, Yu. Yakymchuk, Yu. Orel</i> PECULIARITIES OF THE STRUCTURE OF THE PLACENTA IN FETUS GROWTH RETIREMENT ON THE BACKGROUND OF PLACENTAL DYSFUNCTION ...	100

ПАТОЛОГІЯ

<i>О. В. Цигикало, І. В. Марценяк</i> ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ БІЧНОЇ БОРОЗНИ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ: МОРФОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНИХ ТОМОГРАМ	107	<i>O. Tsyhykalo, I. Marceniak</i> PECULIARITIES OF THE FORMATION OF THE LATERAL SULCUS OF THE CEREBRAL HEMISPHERE OF THE BRAIN IN HUMAN FETUS: A MORPHOMETRIC STUDY OF MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAMS.....	107
<i>Б. З. Хамдамов, У. П. Набієва, Ф. Ш. Хамроєв, Г. М. Расулов,</i> <i>А. Б. Хамдамов, С. С. Давлатов, І. Б. Хамдамов</i> СИСТЕМНИЙ І ЛОКАЛЬНИЙ ІМУНОГЛОБУЛІНОВИЙ СТАТУС У ХВОРИХ З АРТРОЗО-АРТРИТАМИ	112	<i>B. Khamdamov, U. Nabiyeva, F. Khamroyev, G. Rasulov,</i> <i>A. Khamdamov, S. Davlatov, I. Khamdamov</i> SYSTEMIC AND LOCAL IMMUNOGLOBULIN STATUS IN PATIENTS WITH ARTHROSO-ARTHRITIS.....	112
<i>М. С. Гараздіук, О. Г. Ушенко, О. В. Дуболазов</i> ПОЛЯРИЗАЦІЙНЕ ВІДТВОРЕННЯ МАП СТРУКТУРНОЇ АНИЗОТРОПІЇ ПРЕПАРАТІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ КРОВОВИЛИВІВ ТРАВМАТИЧНОГО ТА НЕТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ	116	<i>M. Garazdiuk, O. Ushenko, O. Dubolazov</i> POLARIZATION REPRODUCTION OF STRUCTURAL ANISOTROPY MAPS OF BRAIN PREPARATIONS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF HEMORRHAGES OF TRAUMATIC AND NON-TRAUMATIC GENESIS	116
<i>С. С. Давлатов, Б. З. Хамдамов, М. Ш. Хакімов,</i> <i>А. Б. Хамдамов, І. Б. Хамдамов</i> МОДИФІКОВАНИЙ МЕТОД ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ПОДОВЖНЬОЇ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКА ПРИ ХІРУРГІЙНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ НА ФОНІ ГАСТРОЕЗОФАГЕЛЮ.....	126	<i>S. Davlatov, B. Khamdamov, M. Khakimov, A. Khamdamov,</i> <i>I. Khamdamov</i> MODIFIED METHOD OF LAPAROSCOPIC LONGITUDINAL GASTRIC RESECTION IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE..	126
<i>Ю. З. Коцюбинська, Н. М. Козань, В. О. Чадюк, Т. Л. Котик,</i> <i>І. Б. Іваськевич,</i> ОСОБЛИВОСТІ ТРАВМУВАННЯ ДІТЕЙ ПРИ ЕКСПЛУАТАЦІЇ ЕЛЕКТРИЧНИХ ЗАСОБІВ ПЕРСОНАЛЬНОЇ МОБІЛЬНОСТІ.....	139	<i>Yu. Kotsyubynska, N. Kozan, V. Chadiuk, T. Kotyk, I. Ivaskevych,</i> <i>A. Kotsyubynsky</i> SPECIFICS OF PEDIATRIC INJURIES ASSOCIATED WITH THE USE OF PERSONAL ELECTRIC MOBILITY DEVICES	139

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

<i>Д. О. Добрянський, А. О. Меньшикова</i> ВІДДАЛЕНІ РЕСПІРАТОРНІ НАСЛІДКИ ПЕРЕДЧАСНОГО НАРОДЖЕННЯ	144	<i>D. Dobryanskyy, A. Menshykova</i> LONG-TERM RESPIRATORY OUTCOMES OF PRETERM BIRTHS	144
<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова</i> ФУНКЦІЇ ТА ОКРЕМІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ БІФІДОБАКТЕРІА НА СТАН ЗДОРОВ'Я НЕМОВЛЯТ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	152	<i>T. Znamenska, O. Vorobiova</i> FUNCTIONS AND INDIVIDUAL MECHANISMS OF INFLUENCE OF BIFIDOBACTERIA ON THE STATE OF HEALTH OF INFANTS (LITERARY REVIEW)	152
<i>М. О. Гончарь, І. М. Галдіна, А. І. Жуйборода, А. А. Левченко</i> БІОМАРКЕРИ В РАЙОНІ ДІАГНОСТИКИ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..	158	<i>M. Honchar, I. Haldina, A. Zhuiboroda, A. Levchenko</i> BIOMARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)	158
<i>В. Безрук, Л. Ринжук, Т. Булик, М. Гресько, О. Юрків</i> ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ У НЕФРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ З ПОЗИЦІЙ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ	166	<i>V. Bezruk, L. Rynzhuk, T. Bulyk, M. Hresko, O. Yurkiv</i> PHYSICAL REHABILITATION IN NEPHROLOGY PRACTICE FROM THE EVIDENCE-BASED MEDICINE POSITION.....	166
<i>В. С. Коноплицький, Ю. Є. Коробко, А. С. Дуб,</i> <i>О. О. Лукіянець, О. В. Пасічник</i> АПЕНДИКУЛЯРНИЙ АБСЦЕС У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ).....	176	<i>V. Konopliyskiy, Yu. Korobko, A. Dub, O. Lukiiianets,</i> <i>O. Pasichnyk</i> APPENDICULAR ABSCESS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATION).....	176

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>М. Л. Аряєв, Л. Є. Капліна, Л. О. Виходченко,</i> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ХВОРОБИ МОЯМОЯ У ДИТИНИ ...	185	<i>M. Aryayev, L. Kaplina, L. Vykhodchenko, L. Senkivska,</i> <i>D. Usenko, N. Lotysh, O. Klymanova</i> CLINICAL CASE OF MOYAMOYA DISEASE IN A CHILD.....	185
<i>О. М. Горбатюк, К. Т. Берізон, О. С. Рубіна, А. І. Сасюк,</i> <i>О. О. Лукіянець, О. Г. Мазур, К. І. Сліпчук</i> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНОГО З ОМФАЛОЦЕЛЕ ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ	190	<i>O. Gorbatiuk, K. Bertson, O. Rubina, A. Sasiuk, O. Lukiiianets,</i> <i>O. Mazur, K. Slipchuk</i> CLINICAL CASE OF CONSERVATIVE TREATMENT OF A NEWBORN WITH LARGE OMPHALOCELE	190

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАВАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ	195
---	-----

PATHOLOGY

<i>O. Tsyhykalo, I. Marceniak</i> PECULIARITIES OF THE FORMATION OF THE LATERAL SULCUS OF THE CEREBRAL HEMISPHERE OF THE BRAIN IN HUMAN FETUS: A MORPHOMETRIC STUDY OF MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAMS.....	107
<i>B. Khamdamov, U. Nabiyeva, F. Khamroyev, G. Rasulov,</i> <i>A. Khamdamov, S. Davlatov, I. Khamdamov</i> SYSTEMIC AND LOCAL IMMUNOGLOBULIN STATUS IN PATIENTS WITH ARTHROSO-ARTHRITIS.....	112
<i>M. Garazdiuk, O. Ushenko, O. Dubolazov</i> POLARIZATION REPRODUCTION OF STRUCTURAL ANISOTROPY MAPS OF BRAIN PREPARATIONS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF HEMORRHAGES OF TRAUMATIC AND NON-TRAUMATIC GENESIS	116
<i>S. Davlatov, B. Khamdamov, M. Khakimov, A. Khamdamov,</i> <i>I. Khamdamov</i> MODIFIED METHOD OF LAPAROSCOPIC LONGITUDINAL GASTRIC RESECTION IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE..	126
<i>Yu. Kotsyubynska, N. Kozan, V. Chadiuk, T. Kotyk, I. Ivaskevych,</i> <i>A. Kotsyubynsky</i> SPECIFICS OF PEDIATRIC INJURIES ASSOCIATED WITH THE USE OF PERSONAL ELECTRIC MOBILITY DEVICES	139

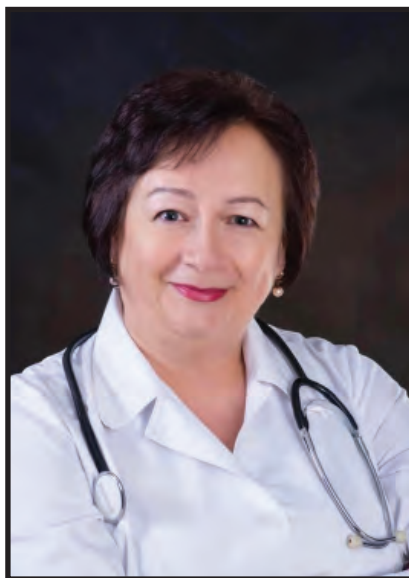
АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

<i>D. Dobryanskyy, A. Menshykova</i> LONG-TERM RESPIRATORY OUTCOMES OF PRETERM BIRTHS	144
<i>T. Znamenska, O. Vorobiova</i> FUNCTIONS AND INDIVIDUAL MECHANISMS OF INFLUENCE OF BIFIDOBACTERIA ON THE STATE OF HEALTH OF INFANTS (LITERARY REVIEW)	152
<i>M. Honchar, I. Haldina, A. Zhuiboroda, A. Levchenko</i> BIOMARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)	158
<i>V. Bezruk, L. Rynzhuk, T. Bulyk, M. Hresko, O. Yurkiv</i> PHYSICAL REHABILITATION IN NEPHROLOGY PRACTICE FROM THE EVIDENCE-BASED MEDICINE POSITION.....	166
<i>V. Konopliyskiy, Yu. Korobko, A. Dub, O. Lukiiianets,</i> <i>O. Pasichnyk</i> APPENDICULAR ABSCESS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATION).....	176

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>M. Aryayev, L. Kaplina, L. Vykhodchenko, L. Senkivska,</i> <i>D. Usenko, N. Lotysh, O. Klymanova</i> CLINICAL CASE OF MOYAMOYA DISEASE IN A CHILD.....	185
<i>O. Gorbatiuk, K. Bertson, O. Rubina, A. Sasiuk, O. Lukiiianets,</i> <i>O. Mazur, K. Slipchuk</i> CLINICAL CASE OF CONSERVATIVE TREATMENT OF A NEWBORN WITH LARGE OMPHALOCELE	190

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS	195
---	-----



СВІТЛОЇ ПАМ'ЯТІ

доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова ОЛЬГИ СТЕПАНІВНИ ЯБЛОНЬ

15 березня 2025 року пішла у всесвіт відомий науковець, педагог, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова **Ольга Степанівна Яблонь**.

Ольга Степанівна народилась 23 вересня 1957 року у місті Скала Подільська Тернопільської області в родині вчителів. У родині Яблонь завжди панувала любов і повага одне до одного, чесність і порядність. Дбайливо передавались з покоління в покоління традиції гідності, інтелігентності і любові до України. Змалку пані Ольга полюбила літературу, мистецтво, музику і пронесла цю любов крізь все життя. У 1970 році родина переїжджає на постійне проживання в місто Вінницю, де у 1974 році Ольга Степанівна закінчує школу із золотою медаллю і вступає до Вінницького медичного інституту імені М.І. Пирогова, якій вона закінчує у 1980 році і отримує диплом із відзнакою.

Професійний шлях Ольги Степанівни розпочався з практичної діяльності лікарем-педіатром, у 1982 року була запрошена на роботу у Вінницький медичний інститут ім. М.І. Пирогова на посаду асистента кафедри педіатрії №1 У 1991 році захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук на тему «Особливості виходжування глибоко недоношених дітей з транзиторним імунodefіцитом і анемією», виконану під науковим керівництвом д.мед.н., професора Л.П. Решоткіної. У 2008 році під керівництвом члена-кореспондента Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професора Є.Є.Шунько захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук на тему «Оптимізація лікувально-профілактичної допомоги новонародженим з дуже малою масою тіла». У дисертаційній роботі на основі вперше проведеного тривалого спостереження за когортою

українських дітей з масою тіла менше 1500 г при народженні визначені віддалені наслідки перинатальної патології, оцінено вклад процесів апоптозу, некрозу та регенерації у формування порушень головного мозку у глибоко недоношених дітей, виявлено тісний зв'язок між активністю запального процесу, оксидативного стресу, ступенем цитопатичної гіпоксії та формою і важкістю патології. За результатами роботи було розроблено та впроваджено принципи виходжування глибоко недоношених новонароджених дітей на підставі концепції розиткового догляду.

У 1996 році О.С. Яблонь було присвоєно вчене звання доцента, у 2011 році – вчене звання професора.

Ольга Степанівна все своє професійне життя присвятила маленьким пацієнтам. Маючи вищу кваліфікаційну категорію з педіатрії та неонатології, і будучи консультантом Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та міської лікарні «Центр матері та дитини», вона була причасна до лікування та виходжування багатьох тисяч новонароджених пацієнтів та дітей старшого віку.

Ольга Степанівна була талановитим науковцем та блискучим лідером Української педіатричної школи. Вона обіймала посаду голови Вінницького осередку Асоціації педіатрів України, а також була членом редколегії медичного науково-практичного журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» (ISSN 2226-1230 print, 2413-4260 online).

Професор О.С. Яблонь була постійним активним учасником та спікером наукових форумів з педіатрії та неонатології в Україні та закордоном, зокрема в Індії (2007), Чехії (2009), Німеччині (2010), Данії (2011), виступала у містах Рим, Амстердам, Барселона (2019). Її лекції завжди були взірцем для практичних лікарів та колег науковців. Ольга Степанівна є автором понад

250 наукових праць, у тому числі, 38 навчальних посібників, розділів національного керівництва та підручників з педіатрії та неонатології, 10 деклараційних патентів, 43 наукових праць, що цитуються у наукометричних базах Scopus та Web of Science. Під керівництвом професора О.С. Яблонь було виконано та захищено 10 дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, вона неодноразово виступала у якості рецензента та опонента при захисті дисертаційних робіт.

За часи своєї сумлінної праці професор Яблонь О.С. була нагороджена Почесною грамотою МОЗ України (2008), Почесною грамотою Асоціації педіатрів України (2019), медаллю «За бездоганну медичну службу» (2022).

Ольга Степанівна була Лікарем з великої літери, умілим Керівником, мудрим Вчителем, неймовірно світлою

Людиною, люблячою донькою і турботливою мамою. Ольга Степанівна дуже любила життя, вміла бачити, цінувати і створювати навколо себе красу і атмосферу добра і любові.

Усі, хто знав Ольгу Степанівну, любили і поважали її за чуйність, велику душевну щедрість, мудрість та оптимізм.

Колеги, співробітники та учні з глибокою скорботою висловлюють щирі співчуття родині і близьким.

Пам'ятають про видатного Науковця, Вчителя, Колегу, інтелігентну та чудову Людину назавжди залишиться у серцях тих, хто знав і мав честь спілкуватися з доктором медичних наук, професором Ольгою Степанівною Яблонь.

Непоправна втрата... Вічна і світла пам'ять...

*Колектив кафедри педіатрії № 1
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова.*

Правління ВГО «Асоціація неонатологів України».

*Редакційна рада та редакційна колегія
медичного науково-практичного журналу
«Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина».*

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

UDC: 613.287.2.001.87 (477.83)

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.1

**M. Malachynska, M. Kiselova,
O. Shlemkevych, N. Veresnyuk,
G. Kovalenko**

Lviv Regional Clinical Perinatal Center,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
(Lviv, Ukraine)

ORGANIZING THE WORK OF THE DONOR
BREAST MILK BANK AT THE LVIV
PERINATAL CENTER IS AN EXPERIENCE
THAT MOTIVATES FURTHER DEVELOPMENT

Summary

Human milk is considered the primary source of nutrition for breastfed infants and is justifiably regarded as the «gold standard.» Errors in feeding breastfed infants negatively affect not only the child's physical health but also their functional capacities. No substitute for human milk can compete with the presence of biologically active substances inherent to the mother-child symbiosis.

However, in the medical care of premature infants and ill full-term neonates, situations arise when human milk is unavailable, even though it is critically needed by the child. In such cases, the best alternative to maternal breast milk is pasteurized donor human milk, which is made accessible through the Donor Human Milk Bank at the Lviv Regional Perinatal Center. In this public healthcare institution, a complete cycle of neonatal care for newborns is successfully implemented in accordance with modern, internationally recognized standards. One example of contemporary, evidence-based standards for feeding newborns – who, for various reasons, cannot be fed maternal human milk – is the operation of the Donor Human Milk Bank. Its equipment and functioning, with the support of the Polish Human Milk Banks Association, meet the highest global standards.

Information about the activities of the Human Milk Bank is disseminated to pregnant women through thematic lectures at the Academy of Parenthood. There, a personalized approach is successfully implemented for each pregnant woman, potential donor of breast milk, as well as for each woman who has delivered a live child. Active and substantive advisory work with potential donors serves as a guarantee for increasing the number of women willing to donate. The selection of donors and the operation of the Donor Human Milk Bank are conducted in accordance with the provisions of the clinical guideline «Collection, Storage, Transportation, Processing, and Banking of Donor Human Milk,» which was approved at the national level in Ukraine in 2022.

Since the inception of the Donor Human Milk Bank in December 2022, a total of 1254 liters of donor human milk have been collected from 127 donor women. The longest donation period lasted 11 months, during which one donor collected 50 liters of human milk. The highest amount of donor human milk collected from a single donor in one month was 55 liters.

Donor milk has most frequently been used for infants in the post-intensive care unit as well as for the care of premature infants and ill full-term newborns. Overall, about one-quarter of the infants born at the perinatal center have received donor human milk annually since December 2022.

Looking ahead, the Lviv Perinatal Center plans to meet the demand for donor human milk in all neonatology departments throughout the Lviv region that provide comprehensive medical care for both premature and full-term newborns. The establishment and expansion of a network of Donor Human Milk Banks may play a strategically important role in ensuring the provision of donor human milk to needy newborns during the current wartime situation in Ukraine and amid a severe demographic crisis.

Key words: Premature Infants; Newborn; Human Milk; Donor Human Milk; Donor Human Milk Bank.

Infancy represents the most critical phase in a child's life, as it is during this period that structural differentiation occurs and the primary regulatory mechanisms, including the central nervous system, are established following intrauterine life.

Errors in nutrition and care during infancy can have irreversible consequences, as they cannot be rectified in later stages of adulthood.

Breast milk is universally recognized as the optimal source of nutrition for infants. It is safe, pure, and contains antibodies that protect against numerous common childhood illnesses. Breast milk fulfills the energy and nutritional requirements of infants during the first months of life, providing over half of their nutritional needs in the latter half of the first year and up to one-third during the second year.

The absence of breastfeeding can lead to deficiencies in critical immunological components, such as anti-inflammatory substances, antibodies, and white blood cells [2].

Research indicates that breastfed children exhibit higher levels of cognitive development, lower rates of overweight and obesity, and a reduced risk of developing diabetes later in life [4].

However, preterm infants and sick full-term newborns are particularly vulnerable to disease and mortality, often missing out on the life-saving benefits of breast milk.

For these newborns, breast milk from their own mother is the first best option for feeding, but due to a number of reasons, temporary or absolute contraindications on the part of the mother to breastfeeding, it is impossible to meet the nutritional needs of the child with mother's

breast milk, then the next best option is donation of women's milk.

In other words, in cases where a child cannot be fed with its own mother's milk, the best alternative is to feed it with donor human milk. According to the recommendations of the World Health Organization (WHO), the American Academy of Pediatrics and the United Nations Children's Fund (UNICEF), **donor human milk is the best alternative food** for newborns and infants **after** mother's milk [3].

Pasteurized donor human milk may be prescribed in the following situations and cases:

- the mother is absent due to divorce, illness, death, or abandonment;
 - Mothers infected with HIV, human T-cell lymphotropic virus type I or II, untreated brucellosis, Ebola virus disease, or breast cancer with double mastectomy
 - Mothers who need medications that are contraindicated during breastfeeding, such as amiodarone, chemotherapy or antineoplastic agents, chloramphenicol, ergotamine, gold salts, phenindione, radioactive pharmaceuticals, retinoids, tetracyclines (use for more than 3 weeks) and certain psychotropic drugs
 - Mothers who use phencyclidine, cocaine, and cannabis may be potential candidates for long-term neurobehavioral developmental disorders in their infants. At the same time, it is necessary to weigh the potential risk-benefit ratio in cases of maternal drug dependence and the development of neonatal abstinence syndrome in her child. It is in the case of neonatal abstinence syndrome that breastfeeding reduces the clinical manifestations of the latter [1].
 - lesbian, gay, bisexual and transgender (LGBT) couples, foster and other non-lactating parents;
 - mothers who do not have enough breast milk in the first days after childbirth, despite lactation support [4].
- In accordance with the recommendations of the evidence-based clinical guideline «Collection, storage, transportation, processing and banking of donor human milk», which is a regulatory industry standard approved by the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, the target categories for the administration of donor human (breast) milk are:
- prematurely born children
 - infants with very low and extremely low birth weight;
 - other high-risk newborns, serious condition;
 - children born at term to mothers who have a serious condition after childbirth, additional interventions that delay or prevent lactation;
 - children deprived of parental care in the first 3 days of life;
 - children preparing for surgery;
 - absence of mother's milk, its shortage or the presence of contraindications to breastfeeding [6]
 - Donor milk is a bridge to breastfeeding with positive clinical and psychological benefits for both mother and child [7]
 - donor milk is of great importance for newborns born prematurely, with low birth weight for their gesta-

tional age, low birth weight, diseases or complications during childbirth, and for those who require hospitalization [8].

International studies consistently demonstrate that pasteurized donor milk provides superior nutritional and immunological benefits compared to formula, significantly reducing infectious complications in preterm and low-birth-weight infants. A systematic review revealed that the use of pasteurized donor milk reduced the incidence of necrotizing enterocolitis by 46% compared to formula feeding in preterm or low-birth-weight infants. Additionally, the consumption of donor milk was associated with a 19% reduction in sepsis risk for every 10 ml/kg of milk consumed daily by very low-birth-weight infants during the first 28 days of life [5, 7, 8].

Breast milk banks are an integral part of the modern system of postnatal care, especially if children require long-term treatment or breastfeeding by their biological mother is difficult. Thanks to milk banks, preterm infants can be fed exclusively breast milk from the first minutes of life.

It is important to integrate women's milk banks into existing medical facilities to expand global access to the use of donor milk for infant feeding [7].

What is a breast milk bank?

A **breast milk bank** is a high-tech institution whose activities include

- collecting breast milk from mothers who produce more than their children need.
- processing and storage of breast milk.
- feeding babies who, for medical or other reasons, cannot receive it temporarily or for a long time.

The modern breast milk bank was opened at the Lviv Perinatal Center on December 19, 2022, during the period when Ukraine was at war. The breast milk bank was opened with the support of the Lviv Regional Military Administration (Photo 1).

The information and technical component of the Bank's project and staff training were made possible with the assistance of the Association of Breastmilk Banks of Poland. The Bank operates in accordance with the Clinical Guideline «**Collection, Storage, Transportation, Processing and Banking of Donor Human Milk**» approved in Ukraine in 2022 [6].

The operation of the breast milk bank is one of the high-tech areas of the Lviv Perinatal Center's work. The bank is equipped with all the necessary equipment that meets the highest modern international standards. These include special refrigerators with a temperature indicator, freezers for storing milk, ultrasonic homogenizers for analyzing milk, pasteurizers, and other equipment. The Bank's work is highly computerized.

The Lviv Perinatal Center has implemented a full cycle of neonatal care in accordance with international standards within one institution through the following departments

- anesthesiology and intensive care of newborns;
- post-intensive care of newborns and nursing of premature infants from 500 grams
- postnatal care for newborns;
- medical rehabilitation of prematurely born and young children



**Photo 1. Director of the Lviv Regional Clinical Perinatal Center M. Malachynska
Head of the Breast Milk Bank at the Lviv Oblast Perinatal Center O. Shlemkevych
Breastfeeding consultants of the Lviv Oblast Clinical Perinatal Center L. Zhuk, I. Pylypiv, H. Pigan, A. Farat**

Pregnant women will receive information about the activities of the Breast Milk Bank at thematic lectures of the Parenting Academy (photos 2;3), which are regularly held by leading specialists of the Lviv Perinatal Center for

pregnant women and their partners during their preparation for childbirth. After the birth of the child, breastfeeding consultants work with each new mother. At the same time as providing counseling to mothers, they search for and recruit donors.



Photo 2. A. Farat conducts a breastfeeding consultation



Photo 3. O. Shlemkevych gives a lecture for expectant mothers on «How to ensure successful breastfeeding»

Who can become a milk donor?

Donor recruitment usually occurs during the postpartum period among women who have been and remain under gynecological/obstetric and lactation care. Donors are mostly mothers who have consciously chosen breastfeeding as a way of feeding their child, know its benefits for the child and, for altruistic reasons, want to provide optimal nutrition for other children. Today, the donors of the Breast Milk Bank are mostly mothers who gave birth at the Lviv Perinatal Center. Thanks to the spread of information about the Bank's activities, mothers who gave birth in other maternity hospitals began to express their desire to become donors.

An interesting fact is that donors are often women who have given birth to a child prematurely, a low birth weight, a sick child, and fed him or her with donor milk. With the support of breastfeeding consultants, they established

lactation and later expressed a desire to share their own milk.

Milk donation is possible during the first 12 months of breastfeeding.

Interesting facts about the work of our breast milk donors (photo 4) [9]:

- 1254 liters of donated breast milk have been collected by the Bank since its launch in December 2022 and 1194 liters have been distributed
- total number of donors is 127;
- longest period of donation by one woman – 11 months – 50 liters of milk;
- largest amount of milk collected from one donor – 79 liters in 5 months;
- the largest amount of milk from a donor in one month – 55 liters.



Photo 4. Breast milk donors

How does the Breast Milk Bank work?

In the Breast Milk Bank, donor milk is collected, tested, processed and prescribed by a doctor to children who need it. The entire process is carefully controlled at every stage (from the examination of female donors, research on the composition and microbiological purity of donor milk, pasteurization to ensure microbiological safety and preservation of maximum nutritional value, and compliance with storage conditions). The duration of donated breast milk use is also determined by doctors, taking into account the lactation capacity

of the biological mother, the severity of the infant's condition, etc.

The premises of the Breast Milk Bank consist of a laboratory room equipped with modern equipment for testing, pasteurization, freezing and storage of milk, and a room for interviews, donor consultations, and for expressing breast milk by mothers of children in the perinatal center's departments. The equipment of the laboratory room includes a pasteurizer, a transport trolley, a laminar flow box, a milk composition analyzer, a refrigerator with a freezer, a place for milk portioning and composition testing.



**Photos 5; 6. Breast milk bank laboratory
I. Pylypiv pasteurizes milk**



**Photo 7. Room for consultations
O. Shlemkevych consults a donor**

Before using donor milk, the Breast Milk Bank consultants take the following steps:

1. **Screening of donors.** Contact of a potential donor with a Breast Milk Bank consultant, who conducts a survey on the woman's health status, past or present diseases, medications, diet and lifestyle. A healthy woman who has excess breast milk and is willing to share it can become a donor.

2. **Serological examination of the donor** to exclude infections: hepatitis B and C, HIV and syphilis.

3. **Providing the donor with the necessary information** on the rules of milk expressing, proper storage, adequate

freezing of milk and its transfer to the Breast Milk Bank.

4. **Milk is collected** at the Lviv Perinatal Center or delivered from the donor to the Bank.

5. **Investigation of the composition and microbiological purity of donor milk, its pasteurization.**

Qualitative analysis of the milk composition is carried out on an analyzer, which determines fats, proteins, carbohydrates and calories.

Pasteurization involves heating milk to a temperature of 62.5 °C to eliminate microorganisms.



Photo 8. Milk before and after pasteurization

1. Storage

Milk is frozen and then stored at a temperature of –18 to –20 °C in laboratory-type freezers for no more than 3 months (Photo 9).

During the first meeting of the breastfeeding consultant with the donor, a questionnaire is filled out regarding her health and lifestyle, and the terms of cooperation are discussed. Each donor has her own number – an identifier. It is needed for the information that is placed on the bottle of milk after pasteurization.

The donor is provided with a set of tools necessary for expressing milk. The kit includes: a breast pump, bottles

for storing milk, individual disposable kits for expressing milk. When a certain amount of milk has been collected, a courier delivers the expressed milk from the donor to the Breast Milk Bank in a thermal bag at a certain temperature.

Subsequently, the milk is tested for bacteriological purity before and after pasteurization, and pasteurization is performed to ensure microbiological safety and preservation of maximum nutritional value. The quality composition of milk is also determined. After pasteurization, the milk is stored in the freezer until it is dispensed.



Photo 9. Refrigerators where donor milk is stored

2. Delivery of donor milk to neonatal

Milk is allowed to be used after its quality is confirmed in accordance with the clinical guideline «Collection, storage, transportation, processing and banking of donor human milk» approved in Ukraine in 2022.

The decision to prescribe milk from the Bank is made by a doctor in consultation with the Bank's consultants, with the consent of the mother and father of the child to feed the child with donor milk (Photo 10).

The future goals of the Lviv Perinatal Center's Breast Milk Bank are to:

1. Attracting more donors to the Breast Milk Bank.
2. Providing more children born at the Lviv Perinatal Center with donor breast milk, if needed.
3. With the increase in reserves, donor milk from the Breast Milk Bank can be used to meet the needs of newborns in other medical institutions in Lviv.



Photo 10. Children in the neonatal intensive care unit with neonatal surgery who are fed with donor breast milk

Every year, about 1000 of all newborns at the Lviv Perinatal Center are preterm infants with low and extremely low birth weight. They, as well as sick full-term babies, are the first to receive donor milk. Donor milk can also be given to children who, for certain reasons, are temporarily unable to feed on their own mother's milk. The largest amount of donor milk was received by children in the neonatal intensive care unit and preterm infants.

In the future, the Lviv Perinatal Center plans to supply donor breast milk to maternity hospitals in Lviv and neighboring regions.

Thus, thanks to the uninterrupted functioning of the Lviv Perinatal Center's breast milk bank, preterm and full-term infants who, for some reason, cannot receive breast milk from their own mothers, have the opportunity to optimally meet their nutritional and biologically active needs with the best food product – donor human (breast) milk.

The experience of the effective operation of the Lviv Perinatal Center's breast milk bank can serve as an excellent example for the establishment of new donor breast milk banks in different regions of Ukraine.

Promoting the creation of a network of breast milk banks in Ukraine at the state level will help to make a significant contribution to the preservation of the full

healthy development of newborns and infants in our country, which has become especially important in times of war and a deep demographic crisis in Ukraine.

References:

1. Anbalagan S, Falkowitz DM, Mendez MD. Neonatal Abstinence Syndrome. 2024 Apr 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31855342.
2. Pavlovski CJ. Efficacy of screening immune system function in at-risk newborns. *Australas Med J.* 2014;7(7):272-84. DOI: <http://doi.org/10.4066/AMJ.2014> PMID: 25157267; PMCID: PMC4127958.
3. World Health Organization. Health Topics. Breastfeeding. WHO [Internet]. 2025[cited 2025 Jan 19]. Available from: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1
4. World Health Organization. WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant. WHO [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 19]; 75 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058262>
5. Tran HT, Nguyen TT, Mathisen R. The use of human donor milk. *BMJ.* 2020; m4243. DOI: <http://doi.org/10.4066/AMJ.2014>
6. MOZ Ukrainy. Zbyrannia, zberihannia, transportuvannia, obrobka ta bankinh donors'koho zhinochoho moloka. Clinical information, zasnovana on dokazakh [Collection, storage, transportation, processing and banking of donor breast milk. Evidence-based clinical practice guideline]. DETs MOZ Ukrainy [Internet]. 2019 [tsytovano 2025 Lut 10]. 15 s. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2019_03_04_kn_bakndk.pdf (In Ukrainian)
7. Arslanoglu S, Moro GE, Tonetto P, De Nisi G, Ambrozzi AM, Biasini A, Profeti C, et al. Recommendations for the establishment and operation of a donor human milk bank. *Nutr Rev.* 2023;81(Suppl 1):1-28. DOI: <http://doi.org/10.1093/nutrit/nuad012> PMID: 36892193; PMCID: PMC9997086.
8. PATH. Jensen D. How does human milk banking help ensure child health? [Internet]. 2024 Jan 30 [Cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.path.org/our-impact/articles/how-does-human-milk-banking-help-ensure-child-health>
9. Facebook. Tsikavi fakty pro robotu nashoho Banku hrudnoho moloka [Internet]. 2014[tsytovano 2025 Ber 12]. L'vivs'kyi oblasnyi klinichnyi perynatal'nyi tsentr. Dostupno: https://www.facebook.com/story.php?story_fbid=1177519967712530&id=100063636125913&_rdrhttps://www.facebook.com/share/p/1BHKATh4Xh/ (In Ukrainian)

ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ БАНКУ ДОНОРСЬКОГО ГРУДНОГО МОЛОКА ЛЬВІВСЬКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ – ДОСВІД, ЩО МОТИВУЄ ДО ПОДАЛЬШОГО РОЗВИТКУ

М. Й. Малачинська, М. М. Кісельова, О. Л. Шлемкевич, Н. С. Вереснюк, Г. Є. Коваленко

**Львівський обласний клінічний перинатальний центр,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
(м. Львів, Україна)**

Резюме.

Основним видом їжі для немовлят грудного віку, її «золотим стандартом», аргументовано вважається людське молоко. Допущені помилки у вигодовуванні дітей грудного віку залишають негативний вплив не тільки на фізичне здоров'я організму дитини, але й на його функціональні можливості. Жодний замінник людського молока не може позмагатися із вмістом біологічно активних речовин, спорідних із симбіозом «мати-дитина».

Однак в медичному процесі виходжування передчасно народжених немовлят, хворих доношених новонароджених виникають ситуації, коли людське молоко є недоступне, при тому, що воно вкрай необхідне дитині. В таких випадках найкращою альтернативою материнського грудного молока є пастеризоване донорське грудне молоко, завдяки існуванню Банку донорського грудного молока є доступним у Львівському обласному перинатальному центрі. У цьому державному закладі охорони здоров'я успішно реалізується повний цикл надання неонатальної допомоги новонародженим відповідно до сучасних, найкращих світових стандартів. Одними із зображень сучасних науково-обґрунтованих стандартів вигодовування новонароджених дітей, які з різних причин не можуть вигодовуватись материнським людським молоком є функціонування Банку донорського людського молока, оснащення і робота якого, за сприяння Асоціації Банків грудного молока Польщі відповідає найвищим світовим стандартам.

Поширення інформації про діяльність Банку грудного молока вагітні жінки отримують на тематичних лекціях Академії батьківства. Там успішно реалізується персоналізований підхід до кожної вагітної, потенційної донорки грудного молока, а також до кожної жінки, що народила живу дитину. Активна, змістовна консультативна робота з потенційними донорками людського молока слугує запорукою збільшення кількості бажаючих жінок бути донорами. Відбір донорок і забезпечення роботи Банку грудного донорського молока проводиться відповідно до положень клінічної настанови «Збирання, зберігання, транспортування, обробка та банкінг донорського жіночого молока», затвердженої на державному рівні в Україні у 2022 році.

Від початку роботи Банку донорського грудного молока з грудня 2022 року було зібрано 1254 л донорського грудного молока від 127 жінок-донорок. Найдовший період донорства склав 11 міс. За цей період донорка збрала 50 л людського молока. А найбільша кількість донорського людського молока від однієї донорки за 1 міс склала 55 л.

Найчастіше донорське молоко використовувалося для дітей відділення постінтенсивного догляду новонароджених і виходжування передчасно народжених і хворих доношених новонароджених дітей. Загалом, близько ¼ частина дітей, народжених в перинатальному центрі щороку, починаючи з грудня 2022 року отримували донорське людське молоко.

У планах на перспективу Львівський перинатальний центр має забезпечення потреб у донорському людському грудному молоці усі відділення неонатологічного профілю Львівської області, що надають повний обсяг медичної допомоги передчасно народженим і доношеним новонародженим. Стратегічно важливу роль у забезпеченні донорським людським молоком здоров'я потребуючих новонароджених в часи воєнного сьогодення в Україні та глибокої демографічної кризи може відіграти створення і відкриття мережі Банків донорського людського молока.

Ключові слова: передчасно народжені немовлята; новонароджений; людське молоко; донорське людське молоко; банк донорського людського молока.

Contact Information:

Mariya Malachynska – Director of the Lviv Perinatal Center; PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).
e-mail: malaschynska@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2895-3666>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57433879800>

Mariia Kiselova – Doctor of Medicine, PhD, MD, Professor, Chief of the Department of Pediatrics and Neonatology Faculty of Postgraduate Education Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)
e-mail: maria.tchuiko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/Q-6735-2016>

Oliha Shlemkevych – MD, PhD, Head of the Breast Milk Bank, neonatologist of the Lviv Regional Clinical Perinatal Center
e-mail: oshlemkevych@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8425-4159>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JMB-3742-2023>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57841666700>

Nataliia Veresniuk – Deputy Director for Medical Quality of the Lviv Perinatal Center; Doctor of Medicine, PhD, MD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).
e-mail: veresniuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5233-7105>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/rid/Y-8949-2018>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57217244457>

Galina Kovalenko – Acting Deputy Director of Neonatology and Pediatrics of the Lviv Perinatal Center, anesthesiologist, neonatologist, Assistant at Paediatric and Neonatology Department of post-degree education faculty of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).
e-mail: halyna.kovalenko@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8167-0203>

Контактна інформація:

Малачинська Марія Йосипівна – директор Львівського перинатального центру; кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).
e-mail: malaschynska@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2895-3666>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57433879800>

Кісельова Марія Миколаївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії та неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)
e-mail: maria.tchuiko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/Q-6735-2016>

Шлемкевич Ольга Любомирівна – к. м. н., керівник Банку грудного молока, лікар-неонатолог Львівського обласного клінічного перинатального центру,
e-mail: oshlemkevych@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8425-4159>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JMB-3742-2023>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57841666700>

Вереснюк Наталія Сергіївна – заступник директора з якості медичної діяльності Львівського перинатального центру; доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).
e-mail: veresniuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5233-7105>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/rid/Y-8949-2018>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57217244457>

Галина Євгенівна Коваленко – в.о. заступника директора по неонатології та педіатрії Львівського перинатального центру, лікар анестезіолог, неонатолог, асистент кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
e-mail: halyna.kovalenko@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8167-0203>



Received for editorial office on 27/01/2025
Signed for printing on 20/03/2025

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

UDC 616.24-008.331.1-07-085-053.31/.32:612.6.057
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.2

GENDER ASPECTS FOR THE MANAGEMENT
OF PERSISTENT PULMONARY
HYPERTENSION IN PREMATURE INFANTS

T. Klymenko¹, M. Kononovych²

Kharkiv National Medical University, Department
of Pediatrics № 3 and Neonatology¹,
Municipal Non-Profit Enterprise «City Perinatal Center»
of the Kharkiv City Council² (Kharkiv, Ukraine)

Summary

Nowadays, premature birth continues to cause negative long-term consequences for subsequent morbidity and mortality of infants. Underdevelopment of pulmonary vessels on the background of insufficiency of the antioxidant system and diseases of the early neonatal period lead to the development of persistent pulmonary hypertension. Since pulmonary hypertension is a multifaceted pathology that requires a systematic approach to diagnosis and treatment, we considered the gender aspects of the management of persistent pulmonary hypertension in premature infants.

The aim of the study: To improve the effectiveness of management of premature infants with persistent pulmonary hypertension with asphyxia and respiratory distress syndrome based on the development of an algorithm for a differentiated approach to the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, taking into account the levels of oxidative stress as determined by the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and gender differences.

Material and methods of the study. The study included 100 premature infants born at a gestational age of 26/1-34/6 weeks: group I consisted of 50 children with respiratory distress syndrome, group II – 50 children with respiratory distress syndrome associated with perinatal asphyxia. Group I included 26 boys and 24 girls, group II included 25 boys and 25 girls. All newborns were assessed for the presence and severity of persistent pulmonary hypertension using echocardiography on the first and 3rd-5th days of life, and 44 infants were quantified for the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (ng/ml) by enzyme-linked immunosorbent assay on the first and 3rd-5th days of life. The study was carried out in compliance with the requirements of bioethics within the framework of the planned scientific research work of the Department of Pediatrics № 3 and Neonatology of Kharkiv National Medical University (state registration number 0122U000025).

Results. Gender differences in pulmonary hypertension were established in premature infants with respiratory distress syndrome: mean pulmonary artery pressure levels were significantly lower in girls in both groups, despite the aggravating effect of perinatal asphyxia. It was determined that in both groups of newborns by the 3rd-5th day of life, the number of cases of mild persistent pulmonary hypertension exceeded that in girls, which was observed due to a higher proportion of cases of moderate and severe persistent pulmonary hypertension in boys. According to the results of the analysis of cases of complications of the neonatal period, there were a greater number of episodes of bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhages of grade II-IV, retinopathy of prematurity of stages I-III, hearing impairment (test not passed), anemia of prematurity, hypoxic-ischemic encephalopathy stages II-III in premature boys of both groups. A correlation was found between the content of urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative stress in premature infants and mean pulmonary artery pressure on the first and 3rd-5th day of life. Levels of urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine on the 3rd-5th day of life were significantly higher in boys of both groups. The created algorithm of a differentiated approach to the management of persistent pulmonary hypertension includes the calculated diagnostic coefficient of the male sex ($I=1.04$) as a predictor of the development of severe pulmonary hypertension by the 3rd-5th day of life.

Conclusions. 1. On the first day of life moderate and severe persistent pulmonary hypertension occurs in premature boys 3 times more often than in girls in the early neonatal period, and on the 3rd-5th day of life – 4 times more often. 2. Perinatal asphyxia complicates the course of persistent pulmonary hypertension in infants with respiratory distress syndrome to a greater extent in prematurely born boys, which is associated with the peculiarities of compensation for the effects of oxidative stress at birth. 3. In the developed algorithm of a differentiated approach to the management of persistent pulmonary hypertension, it should be taken into account that the diagnostic coefficient in male newborns is $I=1.04$, and is a predictor of the development of severe persistent pulmonary hypertension by the 3rd-5th day of life.

Keywords: Persistent Pulmonary Hypertension; Premature Babies; Sexual Dimorphism; Oxidative Stress.

Introduction

Persistent pulmonary hypertension (PPH) in preterm infants is a multifaceted pathology, with oxidative stress (OS) as an integral component of its pathophysiology [1-4]. A biomarker of OS in preterm infants is the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) [5-8]. Animal and clinical studies have shown that males have lower neuroendocrine reactivity and adaptability to oxidative stress, leading to higher morbidity and mortality rates [9].

We have previously published articles analyzing current medical literature highlighting the need to improve the management of PPH in a population of premature infants [10], the results of determining the urinary biomarker of OS and its correlation between OS levels and mean pulmonary artery pressure (mPAP) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) and perinatal asphyxia in the early neonatal period [11, 12]. Data on the duration and types of respiratory support for preterm infants, taking

into account OS levels [13], and the results of the creation and scientific substantiation of an algorithm for a differentiated approach to the management of PPH in preterm infants [9] were presented.

This article is a supplement to the previously presented results of scientific work on PPH management in premature infants, taking into account gender aspects.

The aim of the study is to improve the effectiveness of management of premature infants with persistent pulmonary hypertension with asphyxia and respiratory distress syndrome based on the development of an algorithm for a differentiated approach to the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, taking into account the levels of oxidative stress as determined by the urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and gender differences.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the intensive care unit for premature infants of the MNPE «City Perinatal Center» of the Kharkiv City Council during 2020-2023. 100 prematurely born infants were examined, and divided into groups. The first group included 50 children with RDS (including 26 boys and 24 girls), the second group consisted of 50 children with birth asphyxia in association with RDS (including 25 boys and 25 girls). The clinical characteristics of the examined newborns are presented in Table 1. Inclusion criteria for the

study: the presence of persistent pulmonary hypertension; gestational age 26/1-34/6 weeks; neonatal period; the presence of respiratory distress syndrome grades II-III; the presence of RDS in association with birth asphyxia; obtaining voluntary informed consent from the patient's parents/guardians to participate in the study. Exclusion criteria from the study: gestational age less than 26/1 weeks or more than 34/6 weeks; presence of congenital heart disease and hemodynamically significant patent ductus arteriosus; presence of necrotizing enterocolitis, sepsis; refusal of the child's parents/guardians to participate in the study [14].

On the first and on the 3rd-5th day of life, all children were determined for the presence and severity of PPH using echocardiography in accordance with modern international recommendations [15-18]. Urinary 8-OHdG level (ng/ml) as biomarker of oxidative stress was measured in 44 infants on the first and on the 3rd-5th day of life by ELISA using the DNA Damage ELISA reagent kit, Enzo Life Sciences (USA) according to the manufacturer's instructions.

Statistical analysis was performed using MS Excel, Statsoft software package. Statistics 7.0. (USA), MedCalc® Statistical Software, version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend (Belgium). Quality. The parameters were analyzed using Fisher's exact test (ϕ) [19].

Table 1

Clinical characteristics of examined newborns by groups, n(%), M $\pm$ m [14]

Group	Gestational age, weeks (M $\pm$ m)	Body weight at birth, grams (M $\pm$ m)	Boys, n (%)	Girls, n (%)	Total
1 (n=50) – RDS	30.66 $\pm$ 2.60*	1399 $\pm$ 542*	26 (52%)	24 (48%)	50
2 (n=50) – RDS + perinatal asphyxia	30.34 $\pm$ 3.15*	1534 $\pm$ 677*	25 (50%)	25 (50%)	50
Total n=100	Note: * – $p > 0.05$ – no significant difference between groups				

Results. On the first day of life, in both groups of newborns, there was almost no significant difference in mPAP (mm Hg) between boys and girls. By the 3rd-5th day of life, a significant difference in the mean pulmonary artery pressure was established in both groups of children by

gender: in girls of group I, by the 3rd-5th day of life, there was a more significant decrease in mPAP ($p < 0.05$) than in boys. In group II, the following changes occurred: – the level of mPAP increased in boys and decreased in girls, despite the aggravating effect of perinatal asphyxia (Table 2).

Table 2

Gender characteristics of mPAP dynamics in premature infants with RDS and perinatal asphyxia, M $\pm$ m [14]

Average mPAP (mmHg)	Group I (n=50)		Group II (n=50)	
	Boys (n=26)	Girls (n=24)	Boys (n=25)	Girls (n=25)
1 day of life	25.70 $\pm$ 0.67*	24.53 $\pm$ 0.45*	40.89 $\pm$ 0.43*	39.42 $\pm$ 0.32*
3 rd -5 th days of life	22.75 $\pm$ 0.54*	20.94 $\pm$ 0.84*	45.79 $\pm$ 0.52*	37.99 $\pm$ 0.78*

Note: * $p < 0.05$ – There is a significant difference between the groups.

The results obtained indicate that birth asphyxia aggravates the course of PPH in children with respiratory distress syndrome, especially in male newborns, who are less adapted and have reduced compensatory mechanisms to the effects of perinatal asphyxia [14].

Analysis of cases of persistent pulmonary hypertension of varying degrees in children of both groups depending on gender allowed us to establish that: in the first day of life in boys of both groups the number of cases of mild PPH was 48% less than in girls (77.6% and 29.5%, respectively). This was due to the increased number of cases of moderate

and severe PPH in boys of both groups by 38.5% and 9.6%, respectively.

The absence of ultrasound and clinical signs of PPH by the 3rd-5th day of life was registered in 20.4% of girls, which is 2 times more than in boys. The number of cases of mild PPH decreased in both sexes and was 5.9% in boys and 65.3% in girls. Regarding moderate and severe PPH, the following dynamics were observed: in girls – a decrease in the number of cases of moderate PPH by 4% and severe PPH by 4.1%. In boys – an increase in the number of cases of moderate and severe PPH by 8% and 6%, respectively (Table 3).

Table 3

Number of cases of persistent pulmonary hypertension of various degrees in premature infants of both groups depending on gender, n (%) [14]

Degree of pulmonary hypertension	Number of cases, n (%)			
	Boys n=51		Girls n=49	
	Life span			
	1	3-5	1	3-5
No	0 (0%)*	5 (9.8%)*	0 (0%)*	10 (20.4%)*
Mild	15 (29.5%)*	3 (5.9%)*	38 (77.6%)*	32 (65.3%)*
Moderate	29 (56.8%)*	33 (64.7%)*	9 (18.3%)*	7 (14.3%)*
Severe	7 (13.7%)*	10 (19.6%)*	2 (4.1%)*	0 (0%)*

Note: * $p < 0.05$ – is a significant difference between groups.

The peculiarity of the number of cases of PPH of different severity by gender that we analyzed indicates a greater tendency to development of severe PPH in males, which is confirmed by modern literature data [20-22].

The following results of the analysis of complications of the neonatal period were obtained (Table 4). Among the children of group I, 19 (38%) children were discharged from the hospital without complications, the majority of them were girls (58.3%) and boys (19.2%). In group II, 12% of the total number of children did not develop complications, all – girls [14].

The number of cases of BPD in the group I was 8 children (16%), of which 2 cases (25%) were in girls, and 6 (75%) were in boys. In the group II, 13 children were diagnosed with BPD, which was 26%, of which 6 cases were in girls (46.2%), and 7 (53.8%) were in boys; this is 10% higher compared to Group I of children without perinatal asphyxia [14].

Retinopathy of prematurity stage II-III was detected in 13 infants of group I (26%), among them 5 cases (38.5%) were in girls, 8 (61.5%) were in boys. In the group II, the number of retinopathy of prematurity increased by 6% and amounted to 32%; of these, 7 cases (43.8%) were in girls, 9 (56.2%) were in boys [14].

IVH grade II-IV was detected in 4 children. group (8%), among them – 1 girl (25%), and 3 boys (75%).

Regarding IInd group, the number of cases of IVH was 12%, including 2 girls (33.3%) and 4 boys (66.6%) [14].

Hearing impairment (failed screening test) in I group was observed in 6 children (12%), of whom 4 were boys (66.6%) and 2 were girls (33.3%). In the IInd group – 18% of children failed the test, including 5 boys (55.5%) and 4 girls (44.4%) [14].

Anemia of prematurity was observed in 9 children in the group I (18%), of which 3 were girls (33.3%) and 6 were boys (66.7%). In the II group – developed in 11 children (18%), of whom – 5 girls (45.5%) and 6 boys (54.5%) [14].

HIE grade II-III grade, in the Ist group was observed in 28 children (56%), of which 12 were girls (42%), and 16 were boys (58%). In the II group – in 36 children (72%), of whom – 10 girls (28%), and 26 boys (72%) [14].

The obtained data indicate that the number of cases and severity of complications of the neonatal period is higher in the group of children with perinatal asphyxia. Regarding gender characteristics in terms of the number of complications, prematurely born boys demonstrate a predisposition to an unfavorable course of PPH, and a higher risk of further morbidity, disability and mortality [14].

Table 4

Characteristics of complications of the neonatal period of premature babies of different groups, taking into account gender [14]

Complication	Group I (n=50)		Group II (n=50)	
	Boys (n=26)	Girls (n=24)	Boys (n=25)	Girls (n=25)
Without complications, n (%)	5 (26.3%)*	14 (73.7%)*	0 (0%)*	6 (100%)*
Bronchopulmonary dysplasia, n (%)	6 (75%)*	2 (25%)*	7 (53.8%)*	6 (46.2%)*
Retinopathy stages I-III, n (%)	8 (61.5%)*	5 (38.5%)*	9 (56.2%)*	7 (43.8%)*
IVH grade II-III, n (%)	3 (75%)*	1 (25%)*	4 (66.6%)*	2 (33.3%)*
Hearing impairment, n (%)	4 (66.6%)*	2 (33.3%)*	5 (55.5%)*	4 (44.4%)*
Anemia of prematurity, n (%)	6 (66.7%)*	3 (33.3%)*	6 (54.5%)*	5 (45.5%)*
HIE stage II-III, n (%)	12 (42%)*	10 (58%)*	10 (28%)*	26 (72%)*

Note: * $p < 0.05$ – is a significant difference between groups

In our previous work, it was determined that the best biomarker of oxidative stress, in premature infants, associated with PPH is the urinary 8-OHdG, and its correlation with

mPAP has been established [11, 12, 13]. In this article, we present gender differences in the dynamics of the urinary 8-OHdG levels, ng/ml in premature infants (Table 5).

Table 5

Gender differences in the dynamics of urinary 8-OHdG levels in premature infants with RDS and perinatal asphyxia, M±m [14]

8-OHdG level in urine, ng /ml	Group I (n=23)		Group II (n=21)	
	Boys (n=13)	Girls (n=10)	Boys (n=11)	Girls (n=10)
1 day of life	1.87±0.32*	1.77±0.27*	2.82±0.48*	2.24±0.30*
3 rd -5 th days of life	1.14±0.14**	0.90±0.21**	3.89±0.45**	1.78±0.19**

Note: * $p>0.05$ – no significant difference between groups
** $p<0.05$ – there is a significant difference between groups

In both groups of examined infants on the first day of life, there was no significant difference ($p>0.05$) in the levels of the urinary 8-OHdG among boys and girls. On the 3rd-5th day of life, boys in both groups had a significant increase in the level of 8-OHdG in urine ($p<0.05$) compared to girls [14]. Thus, the male sex demonstrates reduced adaptability, reactivity and compensatory capabilities to counteract oxidative stress, which was confirmed by previous researchers [23, 24, 25]. Based on scientifically substantiated relationships between clinical, laboratory, radiological, gender aspects of premature infants with perinatal pathology and the identified diagnostic and prognostic values of the informativeness of 8-OHdG levels in urine, an algorithm for a differentiated approach to the diagnosis and treatment of PPG was developed. The calculated diagnostic coefficients showed that male gender is a predictor of the development of severe PPH by the 3rd-5th day of life ($I=1.04$) [14].

Conclusions

1. On the first day of life moderate and severe persistent pulmonary hypertension occurs in premature boys 3 times more often than in girls in the early neonatal period, and on the 3rd-5th day of life – 4 times more often.

References:

1. Rawat M, Lakshminrusimha S, Vento M. Pulmonary hypertension and oxidative stress: Where is the link? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022;27(4):101347. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.siny.2022.101347> PMID: 35473693; PMCID: PMC11151383.
2. Mikhael M, Makar C, Wissa A, Le T, Eghbali M, Umar S. Oxidative Stress and Its Implications in the Right Ventricular Remodeling Secondary to Pulmonary Hypertension. *Front Physiol.* 2019;10:1233. DOI: <http://doi.org/10.3389/fphys.2019.01233> PMID: 31607955; PMCID: PMC6769067.
3. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12504. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms22212504> PMID: 34830385; PMCID: PMC8625766.
4. Poyatos P, Gratacós M, Samuel K, Orriols R, Tura-Ceide O. Oxidative Stress and Antioxidant Therapy in Pulmonary Hypertension. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(5):1006. DOI: <http://doi.org/10.3390/antiox12051006> PMID: 37237872; PMCID: PMC10215203.
5. Millán I, Piñero-Ramos JD, Lara I, Parra-Llorca A, Torres-Cuevas I, Vento M. Oxidative Stress in the Newborn Period: Useful Biomarkers in the Clinical Setting. *Antioxidants (Basel).* 2018;7(12):193. DOI: <http://doi.org/10.3390/antiox7120193> PMID: 30558164; PMCID: PMC6316621.
6. Ferrante G, Carota G, Li Volti G, Giuffrè M. Biomarkers of Oxidative Stress for Neonatal Lung Disease. *Front Pediatr.* 2021;9:618867. DOI: <http://doi.org/10.3389/fped.2021.618867> PMID: 33681099; PMCID: PMC7930002.
7. Elkabany ZA, El-Farrash RA, Shinkar DM, Ismail EA, Nada AS, Farag AS, et al. Oxidative stress markers in neonatal respiratory distress syndrome: Advanced oxidation protein products and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in relationship that disease severity. *Pediatr Res.* 2019;87(1):74-80. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41390-019-0464-y> PMID: 31216566; PMCID: PMC7223063.
8. Di Fiore JM, Vento M. Intermittent hypoxemia and oxidative stress in preterm infants. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019;266:121-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.resp.2019.05.006> PMID: 31100375; PMCID: PMC6561791.
9. van Westering-Kroon E, Huizing MJ, Villamor-Martínez E, Villamor E. Male Disadvantage in Oxidative Stress-Associated Complications of Prematurity: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9):1490. DOI: <http://doi.org/10.3390/antiox10091490> PMID: 34573122; PMCID: PMC8465696.
10. Klymenko TM, Karapetyan OY, Kononovych MI. Problems and management reserves of newborns with pulmonary hypertension. *Neonatol Hir Perinat Med.* 2020;10(2(36)):58-63. DOI: <http://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.7>

2. Perinatal asphyxia complicates the course of persistent pulmonary hypertension in infants with respiratory distress syndrome to a greater extent in prematurely born boys, which is associated with the peculiarities of compensation for the effects of oxidative stress at birth.

3. In the developed algorithm of a differentiated approach to the management of persistent pulmonary hypertension, it should be taken into account that the diagnostic coefficient in male newborns is $I=1.04$, and is a predictor of the development of severe persistent pulmonary hypertension by the 3rd-5th day of life.

Prospects for further research. Prospects for further research include continuing to study the influence of gender in newborns with perinatal pathology, due to higher clinical instability and greater need for invasive interventions for oxidative stress in boys compared to girls. Further study of sexual dimorphism will allow the development of information-search systems for pathology management in neonatology.

Conflict of interest: none

Financing: initiative

11. Klymenko TM, Kononovych MI. Clinical significance of correlation between persistent pulmonary hypertension and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine level in premature newborns. *J Neonatal Perinatal Med.* 2023;16(1):81-5. DOI: <http://doi.org/10.3233/NPM-221005> PMID: 36530094.
12. Klymenko T, Kononovych M. Diagnostic aspects of persistent pulmonary hypertension in premature infants with oxidative stress. *Neonatal Hir Perinat Med.* 2022;12(2(44)):19-23. DOI: <http://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.3>
13. Klymenko T, Kononovych M. Clinical significance of dynamics between oxidative stress levels during mechanical lung ventilation in premature infants with persistent pulmonary hypertension. *ScienceRise: Medical Science.* 2022;4(49):50-4. DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4798.2022.262638>
14. Kononovych MI. Dyferentsiirovanyi pidkhid do menedzhmentu persystuiuchoi lehenevoi hipertenzii u peredchasno narodzhennykh ditei [A differentiated approach to the management of persistent pulmonary hypertension in premature infants][dysertatsiia]. Kharkiv: KhMAPO; 2023. 154 s. Dostupno: https://knmu.edu.ua/wp-content/uploads/2023/07/kononovych_dys.pdf (In Ukrainian)
15. Carlton EF, Sontag MK, Younoszai A, DiMaria MV, Miller JJ, Poindexter BB, et al. Reliability of echocardiographic indicators of pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2017;186:29-33. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.027> PMID: 28411949; PMCID: PMC5493442.
16. de Boode WP, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A, et al. Application of neonatologist performed echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res.* 2018;84(Suppl 1):68-77. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41390-018-0082-0> PMID: 30072805; PMCID: PMC6257221.
17. Nagiub M, Lee S, Guglani L. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: Systematic review of literature and a proposed algorithm for assessment. *Echocardiography.* 2014;32(5):819-33. DOI: <http://doi.org/10.1111/echo12738> PMID: 25231322
18. Kumaran U, Shenoi A. Management of pulmonary hypertension in preterm infants – a review. *J. Neonatol.* 2022;36(2):143-52. DOI: <https://doi.org/10.1177/09732179221084>
19. Wald A. Sequential tests of statistical hypotheses. *The Annals of Mathematical Statistics.* 1945;16(2):117-86. DOI: <http://doi.org/10.1214/aoms/1177731118>
20. Nandula PS, Shah SD. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585100> PMID: 36256747
21. Ong MS, Abman S, Austin ED, Feinstein JA, Hopper RK, Krishnan US, et al. Racial and Ethnic Differences in Pediatric Pulmonary Hypertension: An Analysis of the Pediatric Pulmonary Hypertension Network Registry. *J Pediatr.* 2019;211:63-71.e6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.04.046> PMID: 31176455; PMCID: PMC6776463.
22. Kim HH, Sung SI, Yang MS, Han YS, Kim HS, Ahn SY, et al. Early pulmonary hypertension is a risk factor for bronchopulmonary dysplasia-associated late pulmonary hypertension in extremely preterm infants. *Sci Rep.* 2021;11(1):11206. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-021-90769-4> PMID: 34045608; PMCID: PMC8160152.
23. Lavoie JC, Tremblay A. Sex-Specificity of Oxidative Stress in Newborns Leading to a Personalized Antioxidant Nutritive Strategy. *Antioxidants (Basel).* 2018;7(4):49. DOI: <http://doi.org/10.3390/antiox7040049> PMID: 29584624; PMCID: PMC5946115.
24. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(4):220-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.siny.2017.03.004> PMID: 28342684.

СТАТЕВІ АСПЕКТИ МЕНЕДЖМЕНТУ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Т. М. Клименко¹, М. І. Кононович²

Харківський національний медичний університет, кафедра педіатрії № 3 та неонатології¹, Комунальне неприбуткове підприємство «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради²
(м. Харків, Україна)

Резюме.

На сьогодні передчасні пологи продовжують спричиняти негативні довгострокові наслідки для подальшої захворюваності та смертності немовлят. Недорозвинення легеневих судин на фоні недостатності антиоксидантної системи та хвороб раннього неонатального періоду призводять до розвитку персистуючої легеневої гіпертензії. Оскільки легенева гіпертензія – багатогранна патологія, що потребує систематичного підходу до діагностики та лікування, ми розглянули статові аспекти менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей.

Мета дослідження. Підвищення ефективності ведення передчасно народжених дітей з персистуючою легеневою гіпертензією з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом на підставі розробки алгоритму диференційованого підходу до діагностики та лікування легеневої гіпертензії з урахуванням рівнів оксидативного стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі та статевих відмінностей.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження було включено 100 недоношених немовлят, народжених у терміні гестації 26/1-34/6 тижнів: I групу складали 50 дітей з респіраторним дистрес-синдромом, II групу – 50 дітей з респіраторним дистрес-синдромом у поєднанні з асфіксією при народженні. У I групі було 26 хлопчиків і 24 дівчинки, в II групі – 25 хлопчиків і 25 дівчаток.

За допомогою ехокардіографії всім новонародженим було проведено визначення наявності та ступеню тяжкості персистуючої легеневої гіпертензії в першу та на 3-5 добу життя, а 44 немовлятам в першу та на 3-5 добу життя методом імуноферментного аналізу проводилось кількісне визначення рівня 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину (нг/мл).

Дослідження виконано з дотриманням вимог біоетики в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 3 та неонатології Харківського національного медичного університету (№ держреєстрації 0122U000025).

Результати дослідження. Встановлено гендерні відмінності легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом: рівні середнього тиску у легеневій артерії були достовірно нижчі у дівчаток в обох групах, незважаючи на обтяжуючий вплив перинатальної асфіксії. Визначено, що в обох групах новонароджених к 3-5 добі життя

кількість випадків легкого ступеня персистуючої легеневої гіпертензії перевищувала у дівчаток, що спостерігалось за рахунок більшої частки випадків персистуючої легеневої гіпертензії помірного та важкого ступеня у хлопчиків. За результатами аналізу випадків ускладнень неонатального періоду було встановлено більшу кількість епізодів бронхолегеневої дисплазії, внутрішньошлункових крововиливів II-IV ступеню, ретинопатії недоношених I-III стадії, уражень слуху (тест не пройдено), анемії передчасно народжених дітей, гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи II-III ступеню у передчасно народжених хлопчиків обох груп. Встановлено кореляцію між вмістом 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі як біомаркеру оксидативного стресу у передчасно народжених дітей з середнім тиском у легеневій артерії в першу та на 3-5 добу життя. Рівні 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі на 3-5 добу життя достовірно вищі у хлопчиків обох груп. До створеного алгоритму диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії входить розрахований діагностичний коефіцієнт чоловічої статі дитини ($I=1,04$) як предиктора розвитку легеневої гіпертензії важкого ступеня к 3-5 добі життя.

Висновки. 1. В першу добу життя у передчасно народжених хлопчиків персистуюча легенева гіпертензія вираженого та важкого ступенів зустрічається в 3 рази частіше ніж у дівчаток в ранньому неонатальному періоді, а на 3-5 добу життя – в 4 рази частіше. 2. Перинатальна асфіксія погіршує перебіг персистуючої легеневої гіпертензії у дітей респіраторним дистрес-синдромом, більшою мірою у передчасно народжених хлопчиків, що пов'язано з особливостями компенсації до впливу оксидативного стресу при народженні. 3. У розробленому алгоритмі диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії потрібно враховувати, що діагностичний коефіцієнт у новонароджених чоловічої статі дорівнює $I=1,04$, і є предиктором розвитку персистуючої легеневої гіпертензії важкого ступеня к 3-5 добі життя.

Ключові слова: персистуюча легенева гіпертензія; передчасно народжені діти; статевий диморфізм; оксидативний стрес.

Contact information:

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

e-mail: klimenko57.t@gmail.com

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

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

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

Mariia Kononovych – PhD, neonatologist, neonatal intensive care unit Municipal non-profit enterprise «City perinatal center» of Kharkiv city council (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: konon_92@ukr.net

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

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

Контактна інформація:

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

e-mail: klimenko57.t@gmail.com

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

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

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

Кононович Марія Ігорівна – PhD, лікар-неонатолог відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради (м. Харків, Україна).

e-mail: konon_92@ukr.net

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

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



Received for editorial office on 13/12/2024
Signed for printing on 20/03/2025

УДК: 618.396-06:616.891:612.015.3-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.3

О. С. Годованець, Ю. М. НечитайлоБуковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)**ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО
ЕНЕРГЕТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ,
ПРООКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ
СИСТЕМИ ЗА УМОВ ПОЛОГОВОГО СТРЕСУ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ****Резюме**

Особливості адаптації та стану здоров'я дітей від народження залежать від здатності регулюючих систем організму щодо пристосування до умов позаутробного існування. Морфо-функціональна незрілість при передчасному народженні є предиктором розвитку порушень адаптації. Неприятливий вплив перинатальної гіпоксії спричиняє розвиток перинатальної патології, що потребує розуміння патофізіологічних механізмів для призначення своєчасних діагностичних та лікувальних заходів.

Мета дослідження. Визначити контрольні показники внутрішньоклітинного енергетичного обміну, прооксидантної системи та системи антиоксидантного захисту організму у дітей гестаційним віком 34-36/6 тижнів, за умов задовільної адаптації при народженні.

Матеріали і методи дослідження. Проведено клініко-лабораторне дослідження 50 дітей гестаційним віком від 34 до 36/6 тижнів, які мали задовільний стан при народженні. Додаткові лабораторні дослідження включали показники: енергетичного обміну (гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа, НАДН-дегідрогеназа лімфоцитів крові; лактат, піруват сироватки крові; коефіцієнт аеробного дихання, коефіцієнт електронно-транспортного ланцюга); прооксидантної системи (малоновий альдегід, окиснювальна модифікація білків плазми крові); антиоксидантної системи захисту організму (каталаза, церулоплазмін, HS-групи, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глутатіон-S-трансфераза). Дослідження проведено із дотриманням положень про права людини та біомедицину (протокол наукового дослідження від 12.09.2015 р.) На участь у дослідженні отримана інформована згода батьків дитини. Статистична обробка проведена з використанням ліцензованих програм «Statistica» (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5) та MedCalc Software (Version 16.1). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стюдента, вірогідність відмінностей вважалася статистично значущою при $p < 0,05$. Дослідження проведені в рамках планових науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету.

Результати та їх обговорення. Проведено аналіз клінічних особливостей адаптації новонароджених гестаційним віком 34 до 36/6 тижнів. Незважаючи на наявність соматичної патології, факторів ризику з боку матері під час вагітності та пологів, стан дітей при народженні оцінювався у межах 8-10 балів. Відповідно становлення функції зовнішнього дихання, серцево-судинної системи та інших систем органів проходило задовільно, що свідчило за фізіологічний характер відповіді основних регулюючих систем організму. Проведено аналіз показників внутрішньоклітинного обміну, зокрема внутрішньоклітинного енергетичного забезпечення, прооксидантної та антиоксидантної системи захисту, які можна використовувати у якості контрольних для оцінки тяжкості метаболічних порушень у передчасно народжених дітей за умов гіпоксії при перинатальній патології. Своєчасне виявлення змін на субклінічному рівні дозволить провести корекцію терапевтичних заходів для попередження розвитку клінічних проявів дизадаптації в неонатальному періоді, що сприятиме розвитку віддалених наслідків гіпоксичного ураження у подальшому періоді розвитку.

Висновки: 1. Показники внутрішньоклітинного енергетичного обміну, прооксидантної та антиоксидантної системи захисту можуть бути рекомендовані для підтвердження норм фізіологічної адаптації організму у передчасно народжених дітей. 2. Діагностика дисметаболічних змін на клітинному рівні сприятиме своєчасному виявленню патології на субклінічному етапі її розвитку, що дозволить обґрунтувати відповідну корекцію терапевтичних заходів. 3. Виявлення порушень обміну речовин за умов гіпоксії при передчасному народженні спрямовано на попередження віддалених наслідків перинатальної патології у подальші роки життя.

Ключові слова: новонароджені; передчасно народжені діти; гіпоксія; мітохондріальна недостатність; енергетичний обмін; прооксидантна система; система антиоксидантного захисту організму.

Вступ

Особливості постнатальної адаптації передчасно народжених дітей мають безпосередній вплив на їх подальший психофізичний розвиток та стан здоров'я. Формування адаптаційних процесів організму залежить від внутрішньоутробного розвитку та ступеня зрілості при народженні. Неприятливий вплив гіпоксії в антенатальному, перинатальному періодах та постнатально спричиняє значні дисметаболічні зміни в організмі, наслідком чого є розвиток поєднаних органних дисфункцій, клінічним проявом яких є синдром поліорганної невідповідності [1, 2].

Наслідком гіпоксичного ушкодження центральної нервової системи є неонатальна енцефалопатія (НЕ). У країнах із середнім та низьким рівнем доходу населення частота НЕ сягає 10-20 на 1000 живонароджених. Найбільш тяжкі форми НЕ можуть бути причинами неонатальної смертності або, при виживанні, розвитку важкої неврологічної патології у подальші роки життя [3, 4]. Особливо негативні наслідки відмічаються у дітей при передчасному народженні, що обумовлено особливостями адаптації за умов гіпоксії та морфо-функціональної незрілості організму.

Клініко-молекулярні механізми гіпоксичного ураження організму новонароджених, їх діагностика та лікування активно обговорюються у сучасних наукових джерелах [3, 4, 5]. Відзначено, що недостатність кровообігу за умов гіпоксії викликає суттєві метаболічні порушення, починаючи зі змін внутрішньоклітинного обміну, є причиною цитолітичного синдрому. Недостатній рівень енергетичного забезпечення, антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) організму за умов підвищеної активації вільнорадикального окиснення (ВРО) призводить до розвитку глутамінергічної ексайтотоксичності, клітинному апоптозу та некрозу [6, 7, 8]. Найбільш широко використовуваною матрицею для оцінки механізмів адаптації організму в недоношених дітей є пуповинна кров, оскільки це дозволяє проводити аналіз необхідних біомаркерів не поглиблюючи дистресу за рахунок додаткового втручання для проведення досліджень.

Включення до комплексу діагностичних заходів рекомендацій щодо визначення порушень внутрішньоклітинного обміну за умов гіпоксії у передчасно народжених дітей надасть змогу виявлення змін на етапі їх доклінічного розвитку, що дозволить обґрунтувати відповідні методи терапевтичної корекції, сприяючи підвищенню ефективності лікування у гострому періоді захворювань, з метою профілактики розвитку віддалених наслідків гіпоксичного ураження за умов морфо-функціональної незрілості при народженні.

Мета дослідження. Визначити контрольні показники внутрішньоклітинного енергетичного обміну, прооксидантної системи та системи антиоксидантного захисту організму у дітей гестаційним віком 34-36/6 тижнів за умов задовільної адаптації при народженні.

Матеріали і методи дослідження

Для визначення контрольних показників внутрішньоклітинного енергетичного обміну, а також, ВРО та АОСЗ організму проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 50 новонароджених дітей гестаційним віком від 34 до 36/6 тижнів, які вважалися умовно здоровими. Критерії включення: гестаційний вік при народженні 34-36/6 тижнів, оцінка за шкалою Апгар 8-10 балів при народженні, відсутність клінічних ознак порушень адаптації, інформаційна згода батьків дитини на участь у дослідженні. Критерії виключення: гестаційний вік < 34 та ≥ 37 тижнів, оцінка за шкалою Апгар менше 8 балів при народженні, клінічні ознаки дизадаптації при народженні, відсутність інформаційної згоди батьків.

Комплекс дослідження показників енергетичного обміну передбачав: рівень гліцерол-3-фосфатдегідрогенази (ГФДГ) (КФ 1.1.99.5), сукцинатдегідрогенази (СДГ) (КФ 1.3.99.1) та НАДН-дегідрогенази (НАДНД) (КФ 1.6.5.3) у лімфоцитах крові; рівень лактату та пірувату у сироватці крові; проводився розрахунок коефіцієнтів аеробного дихання (АД) та електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ). Перелік показників ВРО та АОСЗ організму включав: рівень малонового

альдегіду (МА) та окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у плазмі крові; активність каталази (КТ), рівень церулоплазміну (ЦП), HS-груп еритроцитів і плазми крові, активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глутатіон-S-трансферази (ГСТ). Лабораторні дослідження здійснювалися з використанням мікрометодик. Забір пуповинної крові проводився у кількості 1,0 мл, до якої додавали 0,1 мл (500 Од) гепарину, розведеного 0,4 мл 0,9% NaCl у співвідношенні 1:4. Шляхом центрифугування гепаринізованої крові при 3 тис. об./хв. відокремлювали плазму, яку заморожували в пробірках при температурі -12°C .

Наукові дослідження виконані з дотриманням положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.). Перед початком дослідження отримана інформована письмова згода від батьків пацієнтів на участь дитини у дослідженні. Протокол наукового дослідження затверджений Комісією з питань біомедичної етики БДМУ від 12.09.2015 року.

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

Дослідження виконувалися в рамках затверджених тем науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (Державний реєстраційний номер 0115U002768, термін виконання 01.2015 р. – 12.2019 р.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 01.2020 р. – 12.2024 р.)

Результати дослідження та їх обговорення

На сучасному етапі розвитку неонатології доказано, що розвиток значних проблем постнатальної адаптації у новонароджених пов'язаний з наслідками гіпоксії і морфо-функціональної незрілості за умов передчасного народження. Реалізація несприятливих чинників в антенатальному періоді та під час пологів, що супроводжується гіпоксією за умов морфо-функціональної незрілості організму, окрім патологічних станів періоду новонародженості, створює умови для розвитку відхилень подальшого психо-фізичного розвитку та виникнення соматичної патології у подальші роки життя. Таким чином, спостерігається висока ймовірність зни-

ження якості життя пацієнтів внаслідок порушень основних адаптаційних механізмів організму після народження, незважаючи на проведену інтенсивну терапію у гострому періоді захворювань неонатального періоду.

Перехід від внутрішньоутробного до зовнішньоутробного існування передбачає складні фізіологічні зміни в організмі, що супроводжуються активацією стреслімітуючих систем для забезпечення становлення самостійного дихання та перебудови кровообігу. Дефіцит кисню в організмі є найважливішим фактором порушень внутрішньоклітинного обміну, спричиняючи клітинну, тканинну, органну та системну дисфункцію з формуванням важких форм перинатальної патології. За даними літератури, шкідлива дія гіпоксії на організм проявляється як загальний енергетичний дистрес – синдром, який потребує проведення наукових досліджень для уточнення кореляційних зв'язків глибини порушень внутрішньоклітинного обміну та тяжкості стану новонароджених [8, 9]. Експериментальні та клінічні дослідження надають переконливі докази зв'язку між тяжкістю первинної біоенергетичної кризи та поганим неврологічним прогнозом внаслідок гіпоксичного ураження. Стратегія лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГПЕ) вимагає чіткого розуміння механізмів клітинної смерті, керованих ішемією-реперфузією, що визначає ступінь реперфузійного пошкодження мозку та має пролонгований характер, продовжуючи свою негативну дію після народження дитини [10, 11].

Недоношені новонароджені не мають добре розвинених механізмів антиоксидантного захисту, що робить їх більш вразливими до пошкоджень, спричинених оксидативним стресом. Основними причинами такої вразливості є гіпоксично-гіпероксичне пошкодження, недостатність антиоксидантного захисту організму та високий рівень вільного заліза. Перехід від внутрішньоутробного до позаутробного середовища значно збільшує продукцію вільних радикалів, що за фізіологічних умов регулюється АОСЗ організму. При порушенні цієї регуляції виникає оксидативний стрес (ОС) через накопичення надмірної кількості активних форм кисню (АФК). Внаслідок надмірного утворення чи порушення інактивації АФК, або при поєднанні обох зазначених факторів відмічається нездатність АОСЗ відновлювати пошкодження, що вважається патологічною формою ОС [12, 13].

Основну групу у ході дослідження для формування контрольних показників у новонароджених склали 50 дітей, які народилися у термін гестації 34-36/6 тижнів, вважалися майже доношеними та не мали будь-яких порушень адаптації впродовж раннього неонатального періоду. Серед даної групи новонароджених було 23 хлопчиків (46,0%) та 27 дівчат (54,0%). Антропометричні показники у дітей при народженні були наступними: маса тіла $2364,00 \pm 113,67$ см, довжина – $45,21 \pm 0,75$ см, обвід голови – $31,59 \pm 0,71$ см, обвід груддя – $30,51 \pm 1,46$ см.

Аналіз особливостей соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу матерів показав, що у 13 випадках (26,0%) вагітність була першою, у 39 (78,0%) повторною. Природнім шляхом народилися 36 дітей

(72,0%), 11 дітей (22,0%) – при плановому кесаревому розтині, 3 дітей (6,0%) – при ургентному кесаревому розтині. Незначна кількість жінок – до 6,0% відповідно мали захворювання серцево-судинної, ендокринної системи та сечовидільної системи, а також гастроінтестинальну патологію; у 6,0% матерів було діагностовано анемію II та III ступеня, 8,0% жінок перенесли під час вагітності гострі вірусні інфекції. Обтяжений акушерський анамнез, зокрема непліддя, мали 6,45% жінок. Гінекологічні захворювання були представлені в поодиноких випадках істміко-цервікальною недостатністю (3,22%), вагінітом (6,45%) та TORCH-інфекціями (3,22%). Перебіг вагітності у в одному випадку (3,22%) був ускладнений плацентарною недостатністю та у двох випадках (6,45%) – загрозою викидня. Дистрес плоду було діагностовано у 6,45% випадків, відповідно по одному випадку (3,22%) відзначено передчасний розрив плідних оболонок, аномальне передлежання плоду і передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

Оцінка адаптації новонароджених за шкалою Апгар складала у середньому на 1-й хвилині $6,85 \pm 0,24$ бали, на 5-й хвилині – $8,32 \pm 0,35$ бали. Незважаючи на наявність певної кількості факторів ризику під час вагітності та пологів у матері, діти не мали будь-яких клінічних ознак порушеної адаптації після народження, що надало обґрунтування для включення їх у ході виконання досліджень до контрольної групи. Діти перебували в палаті спільного з матір'ю, отримували виключно грудне вигодовування. Час перебування у родопомічному закладі у середньому склав $3,86 \pm 0,32$ доби. Новонароджені були виписані додому під спостереження лікаря педіатра чи сімейного лікаря.

Адаптація дітей при народженні передбачає розуміння переходу організму від етапу внутрішньоутробного до зовнішньоутробного існування, що передбачає відповідну активацію фізіологічних механізмів за участю регуляторних систем зі становленням самостійного дихання та перебудовою кровообігу. Мітохондрії є внутрішньоклітинними органелами, основною функцією яких є забезпечення клітин енергією у вигляді АТФ, що продукується дихальним ланцюгом, який локалізується на внутрішній мітохондріальній мембрані. Мітохондріальна енергетична адаптація передбачає збереження основних процесів, які підтримують здатність клітин і організму в цілому до виживання шляхом регулювання дихальної здатності мітохондрій. Порушення функцій мітохондрій за умов гіпоксії спричиняє розвиток клітинної, тканинної, органної та системної патології. Таким чином, основою системних порушень в організмі вважається загальний енергетичний дистрес – синдром [14, 15, 16]. Тому дослідження процесів мітохондріального окиснення та їх порушень є дуже актуальним та важливим науковим напрямком для розуміння розвитку патологічних процесів в організмі за умов гіпоксії, тим більше у передчасно народжених дітей. Результати показників рівнів лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват у новонароджених контрольної групи представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Рівень лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват у сироватці пуповинної крові ПНД контрольної групи (М±m)

Показники	Контрольна група (n=50)
Лактат (ммоль/л)	7,22±0,45
Піруват (ммоль/л)	4,58±0,31
Лактат/Піруват	9,64±1,60

Важливість визначення рівня лактату у крові новонароджених підтверджені рядом досліджень та практичним досвідом роботи. Вважається, що рівень лактату в артерії пуповини <3 ммоль/л асоціює з низькою ймовірністю розвитку неврологічної патології у передчасно народжених дітей. Рівень рН пуповинної артеріальної крові <7,0 і/або фактичний надлишок буферних основ (BE) <-12 ммоль/л є загальноприйнятими пороговими значеннями для визначення патологічного ацидозу і вважаються факторами підвищеного ризику судинного синдрому, розвитку ГПЕ та церебрального паралічу в дитячому віці [7, 9, 16]. Піруват утворюється внаслідок переробки білків та вуглеводів і слугує джерелом енергії для клітин. Він вважається ключовим метаболітом вуглеводного обміну, який задіяний в циклі Кребса, за допомогою якого клітини виробляють енергію у вигляді АТФ. Співвідношення вмісту лактату й пірувату у сироватці крові вважається параметром виміру співвідно-

шення аеробних та анаеробних процесів. Збільшення співвідношення показнику лактат/піруват є свідчить за недостатність енергопостачання клітин та підтверджує домінування в організмі саме анаеробних метаболічних процесів [17, 18]. Враховуючи вище зазначене, дослідження показників лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват у сироватці пуповинної крові ПНД є дуже важливим для оцінки адаптаційних процесів під час народження. Виявлення порушень кисневого забезпечення у новонароджених дозволить провести своєчасну терапевтичну корекцію для забезпечення ефективної адаптації організму до умов позаутробного існування.

Проведені дослідження передбачали вивчення деяких показників ферментативної активності, які характеризують особливості енергетичного обміну як ефективності мітохондріального дихання. Отримані показники контрольної групи новонароджених представлені у табл. 2.

Таблиця 2

Показники енергетичного обміну у сироватці пуповинної крові ПНД контрольної групи (М±m)

Показники	Контрольна група (n=50)
СДГ (мкм ²)	3,76±0,35
ГФДГ (мкм ²)	5,78±0,55
НАДНД (мкм ²)	22,70±1,77

Ферментний статус лімфоцитів за показниками СДГ та ГФДГ є важливим, оскільки вважається універсальним індикатором стану організму на цитохімічному рівні. Визначення показників СДГ та ГФДГ дозволяє опосередковано оцінити резервні можливості адаптації, оскільки вони характеризують енергетичний потенціал клітин, зокрема їхня активність характеризує функцію клітинної ланки імунного захисту та є віддзеркаленням метаболічних порушень [9, 19]. Огляд даних наукової літератури щодо змін НАДНД показали дві експериментально відмінні та незалежні функції даного ферменту. Відзначається, що даний білок, з одного боку, спрямовуючи електрони до дихального ланцюга може сприяти активації мітохондріального дихання, з іншого боку, неконтрольоване зростання активності НАДНД може бути тригером проапоптичних механізмів у мітохондріях, що спричиняє загибель клітин шляхом апоптозу [14].

Баланс взаємодії про- та антиоксидантних механізмів в організмі дитини при народженні є одним з факторів повноцінної адаптації до умов позаутробного життя. Сучасні клініко-молекулярні дослідження показують, що поряд із механізмами ексайтотоксичності та запалення, ОС є одним з провідних механізмів формування тяжкості гіпоксичного ураження організму, що призводить у подальшому до формування функціональної та хронічної патології [12, 20]. При утворенні АМК під час транспорту електронів у мітохондріальному ди-

хальному ланцюжку повноцінне функціонування АОСЗ попереджає ураження клітинних структур. Дефіцит антиоксидантів за умов підвищеної продукції преоксидантів призводить до неконтрольованої активації вільнорадикальних і пероксидних реакцій з пошкодженням мембрани мітохондрій. Це спричиняє патологічні зміни структури й функції клітинних мембран систем органів, викликаючи тяжкі клінічні прояви дисадаптації у ПНД за умов реалізації антенатальних та перинатальних факторів ризику. [21, 22]

Отримані показники ВРО та АОСЗ організму в новонароджених дітей контрольної групи представлені в таблиці 3.

Синтез ферментів АОСЗ, поряд із загальною регуляторною відповіддю організму, можуть змінюватися як якісно, так і кількісно, залежно від активності ОС, що має кореляційну залежність з факторами ризику порушень адаптації при народженні та ступенем морфо-функціональної зрілості дитини. Вважається, що антиоксидантний потенціал плода значно нижчий, ніж у дітей старшого віку. У тому числі, доказана знижена ферментативна активність, які відповідають за інактивацію вільних радикалів (ВР). Результати опублікованих наукових досліджень свідчать, активність збільшення гестаційного віку при народженні корелює зі зростанням компонентів АОСЗ, зокрема відмічається підвищення активності ГП, КТ і СОД [23, 24].

Таблиця 3

Показників ВРО та АОСЗ у ПНД контрольної групи ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=50)
МА, мкмоль/л	15,3 $\pm$ 0,77
ОМБ, Е/г	63,4 $\pm$ 1,48
ЦП плазми, Е/г білку	61,8 $\pm$ 2,87
КТ плазми крові, Е/хв·г білку	5,0 $\pm$ 0,22
HS-групи еритроцитів, мкмоль/мл ер.маси	1,0 $\pm$ 0,04
HS-групи плазми крові, мкмоль/г білку	1,4 $\pm$ 0,06
ГП еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	96,2 $\pm$ 4,81
GST плазми, мкмоль/хв·мг білку	5,3 $\pm$ 0,27
Г6ФДГ еритр., мкмоль/хв·Нв	6,3 $\pm$ 0,32
ГР еритроцитів, мкмоль/хв·Нв	3,6 $\pm$ 0,18

За даними літератури, ЦП є універсальним знешкоджувачем ВР. Він відновлює в крові супероксидні радикали до кисню та води, тим самим захищаючи від пошкодження фосфоліпідні структури мембран. ЦП може окиснювати різні субстрати, зокрема, катехоламіни, поліаміни, поліфеноли, серотонін, а також, перетворювати Fe^{2+} у Fe^{3+} . ЦП виконує роль універсальної позаклітинної пастки ВР і є одним з факторів нейроендокринної регуляції та природного захисту організму за умов гіпоксичного стресу [25]. КТ є гемвісним ферментом, локалізованим переважно у пероксисомах клітин, яка задіяна у знешкодженні нерадикальної активної форми кисню H_2O_2 . У окисненому стані КТ може діяти у якості пероксидази, каталізуючи окиснення спиртів та альдегідів, а також власно виступати джерелом утворення АМК [12, 25].

Найважливішою системою захисту організму від АФК є система глутатіону та глутатіонзалежних ферментів. Глутатіон є найважливішою редокс-системою, яка захищає організм від токсичної дії пероксидів. За умов стресової ситуації під час пологів для ПНД характерний саме глутатіондефіцитний стан, який супроводжується інтенсифікацією ПОЛ та окисненням білкових HS-груп [22, 23]. Ферменти ГП та GST приймають участь у захисті організму від токсичної дії пероксидів за умов гіпоксії. Основна частина ГП локалізована в цитозолі, інша – у мітохондріях. При зниженні рівня ГП відмічається недостатня стійкість організму до пошкодження ВР, що є причиною розвитку вільнорадикальних захворювань. Відновлення глутатіону відбувається за рахунок окиснення глюкозо-6-фосфату та 6-фосфоглюконату в пентозо-фосфатному циклі, що у свою чергу забезпечує утворення НАДФН. У регенерації глутатіону з окисненої у відновлену форму задіяні ферменти такі ферменти, як Г6ФД та ГР.

Посилення ОС при вторинній енергетичній недостатності, фаза якої розпочинається через 6-48 годин після початку гіпоксичної травми, характеризується посиленням ексатотоксичності, запалення та поглибленням мітохондріальної недостатності. Ішемія та реперфузія за умов гіпоксії, порушення процесів фосфорилування при передчасному народженні, спричиняють недостатність ланок мітохондріального дихання, що провокує надмірне неконтрольоване утворення

АФК [24]. Таким чином, дисбаланс механізмів антиоксидантного захисту при підвищеній активації ВРО є основною причиною, що провокує розвиток клітинного апоптозу та некрозу, що супроводжується клінічними ознаками тяжкої перинатальної патології та сприяє умовам формування її віддалених наслідків у подальші роки життя. Результати наукових досліджень засвідчують, що недоношені діти, на відміну від доношених, мають недостатність клітинного енергетичного забезпечення та знижену активність системи АОЗ, що при підвищеному рівні продуктів ВРО більш активно провокує розвиток цитолітичного синдрому. Вважається, що ОС є особливо шкідливим для мозку ПНД [25, 26].

Отримані результати наукових досліджень, представлені у роботі, вказують на необхідність продовження у подальшому комплексних наукових досліджень для визначення та обговорення критеріїв оцінки показників енергетичного обміну, показників ВРО та АОСЗ організму у ПНД для удосконалення методів діагностики та лікування у гострому періоді захворювань неонатального періоду та профілактики розвитку віддалених наслідків гіпоксичного ураження організму.

Висновки

1. Показники внутрішньоклітинного енергетичного обміну, прооксидантної та антиоксидантної системи захисту можуть бути рекомендовані для підтвердження норм фізіологічної адаптації організму у передчасно народжених дітей.

2. Діагностики дисметаболических змін на клітинному рівні сприятиме своєчасному виявленню патології на субклінічному етапі її розвитку, що дозволить обґрунтувати відповідну корекцію терапевтичних заходів.

3. Виявлення порушень обміну речовин за умов гіпоксії при передчасному народженні спрямовано на попередження віддалених наслідків перинатальної патології у подальші роки життя.

Перспективи подальших досліджень: Вивчення можливостей впровадження комплексу показників енергетичного забезпечення, системи вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту у практичну неонатологію.

Література

1. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:78. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00078> PMID: 28533743; PMCID: PMC5420571.
2. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2023;402(10409):1261-71. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4) PMID: 37805217.
3. Baburamani AA, Ek CJ, Walker DW, Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Front Physiol.* 2012;3:424. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00424> PMID: 23162470; PMCID: PMC3493883.
4. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(2):277-88. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01308-3> PMID: 32112349
5. Piešová M, Mach M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiol Res.* 2020;69(2):199-213. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934198> PMID: 32199007; PMCID: PMC8565942.
6. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:61-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035> PMID: 30954546; PMCID: PMC6791125.
7. Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1672. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10111672> PMID: 34829543; PMCID: PMC8614893
8. Годованець ОС. Маркери внутрішньоклітинного енергетичного забезпечення за умов гіпоксії у передчасно народжених дітей. *Здоров'я дитини – Zdorov'e Rebenka.* 2024;19(6):354-61. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.6.2024.1739>
9. Stoieva T, Titkova O, Sytnik V, Kartashova V, Synenko V, Radiuk, L. Коррекция метаболических нарушений при вторичном ацетонемическом синдроме в условиях острой респираторной вирусной инфекции у детей. *Здоровье ребенка.* 2021;13(8):736-42. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.8.2018.154153>
10. Maïza A, Hamoudi R, Mabondzo A. Targeting the Multiple Complex Processes of Hypoxia-Ischemia to Achieve Neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5449. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25105449> PMID: 38791487; PMCID: PMC11121719.
11. Garcia-Martínez T, Gornatti DG, Ortiz M, Cañellas G, Heine-Suñer D, Vives-Bauzá C. The Triad of Blood-Brain Barrier Integrity: Endothelial Cells, Astrocytes, and Pericytes in Perinatal Stroke Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2025;26(5):1886. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26051886> PMID: 40076511; PMCID: PMC11900453.
12. Perrone S, Tataranno ML, Beretta V, Buonocore G, Gitto E. Oxidative Stress in Fetuses and Newborns. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(10):1157. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13101157> PMID: 39456411; PMCID: PMC11505219.
13. S. Ten V, Stepanova AA, Ratner V, Neginskaya M, Niatsetskaia Z, Sosunov S, et al. Mitochondrial Dysfunction and Permeability Transition in Neonatal Brain and Lung Injuries. *Cells.* 2021;10(3):569. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10030569> PMID: 33807810; PMCID: PMC7999701.
14. Herrmann JM, Riemer J. Apoptosis inducing factor and mitochondrial NADH dehydrogenases: redox-controlled gear boxes to switch between mitochondrial biogenesis and cell death. *Biol Chem.* 2020;402(3):289-97. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2020-0254> PMID: 32769219.
15. Rai M, Carter SM, Shefali SA, Mahmoudzadeh NH, Pepin R, Tennessen JM. The *Drosophila melanogaster* enzyme glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 is required for oogenesis, embryonic development, and amino acid homeostasis. *G3 (Bethesda).* 2022;12(8):jkac115. DOI: <https://doi.org/10.1093/g3journal/jkac115> PMID: 35536221; PMCID: PMC9339270.
16. Rousset CI, Baburamani AA, Thornton C, Hagberg H. Mitochondria and perinatal brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(Suppl 1):35-8. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.666398> PMID: 22348594.
17. Shah PS, Joynt C, Håkansson S, Narvey M, Navér L, Söderling J et al. Infants Born to Mothers Who Were SARS-CoV-2 Positive during Pregnancy and Admitted to Neonatal Intensive Care Unit. *Neonatology.* 2022;119(5):619-28. DOI: <https://doi.org/10.1159/000526313> PMID: 36088904; PMCID: PMC9747725.
18. Yilmaz A, Cebi MN, Yilmaz G, Karacaoglu G, Aydin SN, Perk Y, et al. Long-term neurodevelopmental effects of exclusively high cord lactate levels in term newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2):2284115. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2284115> PMID: 37989542.
19. Shah PS, Barrett J, Claveau M, Cieslak Z, Makary H, Monterrosa L, et al. Association of umbilical cord blood gas values with mortality and severe neurologic injury in preterm neonates <29 weeks' gestation: a national cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(1):85.e1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.01.001> PMID: 34999082.
20. Kalpage HA, Wan J, Morse PT, Zurek MP, Turner AA, Khobeir A et al. Cytochrome c phosphorylation: Control of mitochondrial electron transport chain flux and apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2020;121:105704. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105704> PMID: 32023432; PMCID: PMC7044036.
21. Saugstad OD. Oxygenation of the newborn. The impact of one molecule on newborn lives. *J Perinat Med.* 2022;51(1):20-6. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0259> PMID: 35848535.
22. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12504. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222212504> PMID: 34830385; PMCID: PMC8625766.
23. de Almeida VO, Pereira RA, Amantéa SL, Rhoden CR, Colvero MO. Neonatal diseases and oxidative stress in premature infants: an integrative review. *J Pediatr (Rio J).* 2022;98(5):455-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.11.008> PMID: 34953780; PMCID: PMC9510798.
24. González-Candia A, Arias PV, Aguilar SA, Figueroa EG, Reyes RV, Ebensperger G, et al. Melatonin Reduces Oxidative Stress in the Right Ventricle of Newborn Sheep Gestated under Chronic Hypoxia. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1658. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10111658> PMID: 34829529; PMCID: PMC8614843.
25. Graziosi A, Perrotta M, Russo D, Gasparroni G, D'Egidio C, Marinelli B, et al. Oxidative Stress Markers and the Retinopathy of Prematurity. *J Clin Med.* 2020;9(9):2711. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9092711> PMID: 32825796; PMCID: PMC7563779.
26. Dantas GN, Santarosa BP, Santos VH, Hooper HB, Micai RA, Sinzato YK, et al. Oxidative stress biomarkers in newborn calves: Comparison among artificial insemination, in vitro fertilization and cloning. *Anim Reprod Sci.* 2020;219:106538. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106538> PMID: 32828412.

FEATURES OF INTRACELLULAR ENERGY METABOLISM, PRO-OXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS UNDER BIRTH-RELATED STRESS IN PRETERM INFANTS

O. Godovanets, Yu. Nechytailo

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

The adaptation and health status of children from birth depend on the ability of the body's regulatory systems to adjust to extrauterine conditions. Morphofunctional immaturity in preterm birth is a predictor of impaired adaptation. The adverse effects of perinatal hypoxia contribute to perinatal pathology, necessitating an understanding of pathophysiological mechanisms to guide timely diagnostic and therapeutic interventions.

Aim of the study. To establish reference values for intracellular energy metabolism, pro-oxidant activity, and antioxidant defense systems in preterm infants with a gestational age of 34-36% weeks exhibiting satisfactory postnatal adaptation.

Materials and methods. A clinical and laboratory study was conducted in 50 preterm infants (gestational age 34-36% weeks) with satisfactory birth conditions. Laboratory assessments included: energy metabolism (glycerol-3-phosphate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, NADH dehydrogenase in blood lymphocytes; serum lactate/pyruvate; aerobic respiration ratio, electron transport chain efficiency); pro-oxidant system (malondialdehyde, oxidative protein modification in blood plasma); antioxidant defense system (catalase, ceruloplasmin, SH-groups, glucose-6-phosphate dehydrogenase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione-S-transferase).

The study adhered to biomedical ethics guidelines (research protocol approved 12.09.2015), with informed parental consent. Statistical analysis was performed using licensed software (*Statistica v.7, Microsoft Excel with AtteStat v.12.5, MedCalc v.16.1*). Normally distributed quantitative data were compared via Student's t-test; $p < 0.05$ was considered statistically significant. The study was part of planned research at the Department of Pediatrics, Neonatology, and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University.

Results and discussion. Clinical adaptation features were analyzed in preterm neonates (34-36% weeks). Despite somatic pathology and maternal risk factors during pregnancy/delivery, infants had Apgar scores of 8-10. Respiratory, cardiovascular, and other systems adapted physiologically, indicating adequate regulatory responses. Analyzed parameters of intracellular metabolism (energy supply, pro-/antioxidant systems) may serve as reference values to assess metabolic dysfunction severity in preterm infants under hypoxic conditions. Early detection of subclinical changes enables therapeutic correction, preventing neonatal dysadaptation and mitigating long-term hypoxic sequelae.

Conclusions: 1. Intracellular energy metabolism, pro-oxidant, and antioxidant parameters may confirm physiological adaptation norms in preterm infants. 2. Cellular-level dysmetabolism diagnostics facilitate early subclinical pathology detection, justifying targeted therapeutic adjustments. 3. Identifying hypoxia-induced metabolic disturbances in preterm birth aims to prevent long-term perinatal pathology consequences.

Key words: Newborns; Preterm Infants; Hypoxia; Mitochondrial Dysfunction; Energy Metabolism; Pro-Oxidant System; Antioxidant Defense System.

Контактна інформація:

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

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

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

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

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

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

e-mail: Yunech02@i.ua

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

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

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

Contact Information:

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

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

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

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

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

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

e-mail: Yunech02@i.ua

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

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

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



Надійшло до редакції 27.01.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.

УДК:618.63:613.287.8:316.62
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.4

INFLUENCE OF SOCIAL AND MEDICAL FACTORS ON THE DURATION OF EXCLUSIVE BREASTFEEDING

L. Melnychuk, A. Dyachuk,
O. Makarova

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

The rates of exclusive breastfeeding (EBF) remain low worldwide, with only 36% of children under six months receiving EBF. Recent research indicates that parents are influenced by numerous social and medical factors that affect their decisions regarding infant feeding.

Aim of the study. To analyze the impact of social and medical factors on the success and duration of breastfeeding.

Materials and methods. A survey was conducted among 96 breastfeeding women with varying feeding practices using a Google form. The questionnaire included 24 items covering the woman's age, social status, adherence to breastfeeding support strategies at different stages of medical care, difficulties with breastfeeding, knowledge of the benefits of breastfeeding, the influence of healthcare professionals on feeding decisions, and more. In carrying out scientific work, the basic principles of biomedical research are preserved. Statistical analysis was performed using methods of variation statistics, calculating the mean (*M*) and standard error of the mean (*m*). Correlation analysis was conducted to determine the relationship between variables and to assess its strength and direction. The significance of differences between means was evaluated using Student's *t*-test.

Results. According to the survey, 66.7% of children were exclusively breastfed for up to six months, which aligns with statistical reports from healthcare facilities in Chernivtsi (69.3%, $p > 0.05$). The longest duration of breastfeeding was observed among office workers (18.00 ± 2.27 months) and women without permanent employment (15.00 ± 5.09 months), while the shortest duration was among entrepreneurs (11.14 ± 3.83 months). Among age groups, women aged 31-35 years had the longest breastfeeding duration, while women aged 21-30 years had the shortest. Strong positive correlations were found between breastfeeding duration and participation in breastfeeding education sessions ($r = 0.69$; $p < 0.005$) as well as the woman's social group ($r = 0.73$; $p > 0.005$). Strong negative correlations were observed between breastfeeding duration and the use of infant formula in the first days ($r = -0.62$; $p < 0.005$) as well as difficulties with breastfeeding ($r = -0.70$; $p < 0.005$).

Conclusion. A breastfeeding support strategy requires training for healthcare professionals and women during pregnancy, the initial days in maternity hospitals, and subsequent stages of medical care to prevent difficulties and avoid the discontinuation of breastfeeding.

Keywords: Infant; Breastfeeding; Breast Milk Substitutes; Duration of Breastfeeding.

Introduction

The World Health Organization (WHO) recommends that all children receive exclusive breastfeeding (EBF) for the first six months of life and continue breastfeeding alongside complementary foods for at least two years [1]. However, global rates of exclusive breastfeeding remain low, with only 36% of children under six months receiving EBF [1-4]. Increasing evidence suggests that parents are influenced by various sociocultural factors that impact their feeding decisions [4-6]. Previous international studies have identified several factors associated with mothers' intent to breastfeed exclusively, including a positive attitude toward EBF, perceived social support, prior experience with exclusive breastfeeding, older maternal age, higher education levels, and knowledge of the benefits of exclusive breastfeeding [5-7]. However, there is a lack of evidence in this field, particularly in Ukraine.

Early initiation of breastfeeding, within one hour after birth, provides significant protection for infants against infectious diseases, including gastrointestinal infections. According to WHO data, exclusive breastfeeding significantly reduces the risk of death from diarrhea, pneumonia, and other infectious diseases, and children recover more quickly when they do fall ill [8, 9]. Breastfeeding also helps prevent future serious conditions such as asthma and diabetes [10-12]. Furthermore, children and adolescents who were breastfed are less likely to experience overweight or obesity later in life [12].

Most women decide to breastfeed during the first trimester or even before pregnancy, although some make this decision

later, during pregnancy or after childbirth. The intent to breastfeed is a key factor in its initiation, particularly regarding the duration of exclusive breastfeeding [13-18]. The process of starting and maintaining breastfeeding is highly vulnerable to external influences and social factors, meaning that many women who wish to breastfeed may not be able to do so [19-23]. Nevertheless, this complex process is worthwhile due to the long-term positive health outcomes for the child [24, 25].

Aim of the study. To analyze the influence of social and medical factors on the success and duration of breastfeeding.

Materials and Methods

A survey was conducted among 96 breastfeeding women with varying feeding practices using a Google form. The questionnaire included items such as the woman's age, social status, adherence to breastfeeding support strategies at different stages of medical care, difficulties with breastfeeding, knowledge of the benefits of breastfeeding, and the influence of healthcare professionals on feeding decisions. Statistical analysis was performed using standard methods for calculating relative values and variation statistics, including the mean (*M*) and standard error of the mean (*m*). Correlation analysis was conducted to study and evaluate the relationship between two or more variables, determining the presence, strength, and direction of correlations. The significance of differences between means was assessed using Student's *t*-test.

Results of the Study

According to the survey, 66.7% of children were exclusively breastfed for up to 6 months, 25.0% for up to 2 months

months, and 8.3% for up to 4 months. These findings align with statistical data from healthcare facilities in Chernivtsi (69.3%, $p > 0.05$) (Fig. 1).

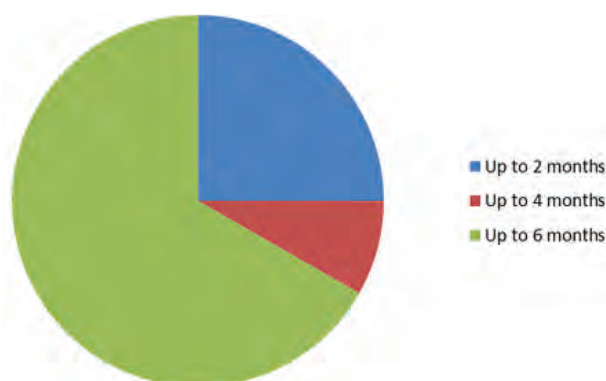


Fig.1. Duration of exclusive breastfeeding

The most common breastfeeding difficulties were nipple problems (35.7%), lactostasis (21.4%), and weak

sucking (7.1%). 28.6% of women reported no problems with breastfeeding (fig.2).

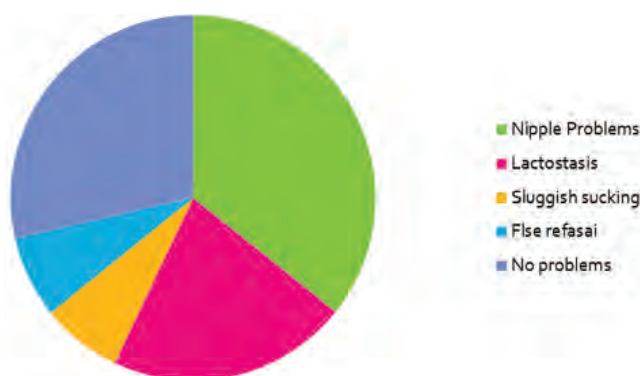


Fig. 2. Most common breastfeeding difficulties.

73.2% of mothers reported that the first breastfeeding occurred within 30-60 minutes after birth. However, 64.3% of women were offered infant formula in the first days. The reasons for using formula included: «perceived lack of milk» in the first days (34.3%), weight loss of the newborn by day 3 (20.0%), infant restlessness (34.3%), nipple problems, and other factors (11.4%).

Additionally, mothers were asked to evaluate the influence of various external figures (nurses, pediatricians, family doctors, friends, and social media) as well as the motivations

that led them to choose breastfeeding. Only 40% of women were satisfied with the information received from their family doctor, and 46.4% were satisfied with the information provided by nurses. The majority of participants (60%) reported obtaining information from social media and other sources.

The longest duration of breastfeeding was observed in office workers and unemployed women, while the shortest was among entrepreneurs (tabl.1). In age groups, women aged 31-35 years breastfed the longest, while those aged 21-30 years breastfed the least (tabl. 2).

Table 1

Duration of breastfeeding in different social groups of women

Social Group	Duration of Breastfeeding (months) (M±m)
Students	11,57±6,12
Office workers	18,00±2,27
Entrepreneurs	11,14±3,83
Unemployed	15,00±5,09

Table 2

Duration of breastfeeding in different age groups of women

Age Group	Duration of Breastfeeding (months) (M±m)
Under 20 years	8,04±4,91
21-30 years	4,76±3,89
31-35 years	18,0±0,00
Over 35 years	9,26±5,24

Correlation analysis was conducted to examine the relationship between various factors and the duration of breastfeeding. The results revealed the following: strong positive correlations were found between breastfeeding duration and the following factors: participation in breastfeeding education sessions ($r = 0.69$; $p < 0.005$). The woman's social group ($r = 0.73$; $p > 0.005$). Moderate positive correlations were observed between breastfeeding duration and: satisfaction with the information received from the family doctor ($r = 0.42$; $p > 0.005$). The woman's age group ($r = 0.47$; $p < 0.005$). Strong negative correlations were

identified between breastfeeding duration and the use of infant formula in the first days ($r = -0.62$; $p < 0.005$). Difficulties with breastfeeding ($r = -0.70$; $p < 0.005$) (Table 3).

The duration of breastfeeding was negatively influenced by early difficulties, such as nipple problems and the use of milk substitutes. Positive factors associated with longer breastfeeding duration included adherence to modern early breastfeeding practices (initiation within the first 30-60 minutes after birth), rooming-in, and participation in breastfeeding education. The presence of lactostasis did not significantly affect breastfeeding duration.

Table 3

Correlation analysis of factors affecting breastfeeding duration

Factor	Lactation Problems	Adequate Weight Gain	Duration of Breastfeeding Use of Milk Substitutes	Use of Milk Substitutes
Age of the Woman	$r = -0,3^*$	$r = 0,3$	$r = 0,47^*$	$r = 0,1$
Social Group	$r = -0,5^*$	$r = 0,1$	$r = 0,73$	$r = 0,02$
Breastfeeding education	$r = -0,2$	$r = 0,1$	$r = 0,69^*$	$r = -0,2$
Breastfeeding Difficulties	$r = -0,2^*$	$r = 0,2$	$r = -0,70^*$	$r = -0,2$
Satisfaction with Family Doctor's Info	$r = -0,4$	$r = 0,2$	$r = 0,42$	$r = -0,1$
Use of Milk Substitutes in the First Days	$r = 0,95$	$r = 0,1$	$r = -0,62^*$	-

* $p < 0,05$.

Table 4

Duration of breastfeeding (months) based on factors

Factor	Yes	No	Probability of difference
Breastfeeding Education	13,71±5,53	11,08±4,37	$p > 0,05$
Nipple Problems	8,70±3,47	16,0±4,06	$p < 0,05$
Lactostasis	15,86±5,12	7,64±5,24	$p < 0,05$
Use of Milk Substitutes in the First Days	9,5±6,62	13,33±5,71	$p < 0,05$
Early Breastfeeding	14,83±4,89	8,69±5,53	$p < 0,05$
Rooming-in	14,83±4,89	8,69±5,53	$p < 0,05$

A multifactorial analysis was conducted, including all variables potentially related to breastfeeding decisions. Five factors were identified as significantly associated with the prenatal decision to breastfeed: 1. Breastfeeding training: Women who attended breastfeeding training were twice as likely to breastfeed (OR: 1.32-3.34; 95% CI) compared to those who did not receive training. 2. Previous breastfeeding experience: Women with prior breastfeeding experience were significantly more likely to intend to breastfeed (OR: 3.46-14.10; 95% CI). 3. Partner support: Women who received support from their partner were 1.5 times more likely to breastfeed (OR: 1.09-2.28; 95% CI) compared to those without such support.

Conclusions

Numerous factors, including social, demographic, and medical influences, affect a woman's decision to breastfeed and the duration of breastfeeding.

References:

1. WABA. World Breastfeeding Week 2022: Step up for Breastfeeding. Educate and Support. Available from: <https://worldbreastfeedingweek.org/2022/>
2. WHO. Breastfeeding. Geneva: World Health Organization; 2023 Available: <https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab>
3. WHO. Infant and young child feeding,. Geneva: World Health Organization; 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
4. International Child Development Centre. Celebrating the Innocenti Declaration on the Protection, Promotion and Support of Breastfeeding: past achievements, present challenges and priority actions for infant and young child feeding. Florence, Italy: UNICEF Innocenti Research Centre, 2006. 57 p. Available from: <https://innocenti15.waba.org.my/Innocenti15finalpink.pdf>

5. Babich L, Kryvov'iaz T, Debela V, Krasnikova M, Kudlai M. Pozytsiyni dokument № 1. Aktual'nist' hrudnoho vyhodovuvannia, perevahy, mozhylyvi pereshkody, shliakhy spriannia poshyrenosti [Position document No. 1. Relevance of breastfeeding, benefits, possible obstacles, ways to promote its prevalence.]. Ukrain's'ka Akademiia Medytsyny Hrudnoho Vyhodovuvannia; 2023. Dostupno: https://drive.google.com/file/d/1HjU9G54HOxhaeVeENqX_1IWCVP1ty6Ao/view (In Ukrainian)
6. Callaghan S, Moore RL, Geraghty AA, Yelverton C, McAuliffe F. Examination of weight status, parity and maternal education factors on intentions to breastfeed and breastfeeding duration in an Irish cohort. *Proc Nutr Soc.* 2020;79:1. DOI: <http://doi.org/10.1017/S0029665120001068>
7. Kisel'ova MM, Moshtuk OS, Hryhorenko LV, Shlemkevych OL. Hrudne vyhodovuvannia ditei – «zoloty standart», davnyi dosvid i novi naukovy dovedeni perevahy [Breastfeeding – the «gold standard», long-standing experience and new scientifically proven benefits]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatal'na medytsyna.* 2022;2(44):53-8. DOI: <http://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.10> (In Ukrainian)
8. Miettinen ME, Honkanen J, Niinistö S, Vaarala O, Virtanen SM, Knip M, et al. Breastfeeding and circulating immunological markers during the first 3 years of life: the DIABIMMUNE study. *Diabetologia.* 2022;65(2):329-35. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00125-021-05612-2> PMID: 34837504; PMCID: PMC8741720.
9. Hamer DH, Solomon H, Das G, Knabe T, Beard J, Simon J, et al. Importance of breastfeeding and complementary feeding for management and prevention of childhood diarrhoea in low- and middle-income countries. *J Glob Health.* 2022;12:10011. DOI: <http://doi.org/10.7189/jogh.12.10011> PMID: 35916658; PMCID: PMC9344980.
10. Nuzzi G, Di Cicco ME, Peroni DG. Breastfeeding and Allergic Diseases: What's New? *Children (Basel).* 2021;8(5):330. DOI: <http://doi.org/10.3390/children8050330> PMID: 33923294; PMCID: PMC8145659.
11. Hu Y, Chen Y, Liu S, Jiang F, Wu M, Yan C, et al. Breastfeeding duration modified the effects of neonatal and familial risk factors on childhood asthma and allergy: a population-based study. *Respir Res.* 2021;22(1):41. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12931-021-01644-9> PMID: 33549112; PMCID: PMC7866653.
12. Peters RL, Kay T, McWilliam VL, Lodge CJ, Ponsonby AL, Dharmage SC et al. The Interplay Between Eczema and Breastfeeding Practices May Hide Breastfeeding's Protective Effect on Childhood Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):862-71.e5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.006> PMID: 32949808.
13. Yang X, Ip WY, Gao LL. Maternal intention to exclusively breast feed among mainland Chinese mothers: A cross-sectional study. *Midwifery.* 2018;57:39-46. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.midw.2017.11.001> PMID: 29169075.
14. AEP. Lactancia Materna en cifras: Tasas de inicio y duración de la lactancia en España y en otros países. Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría; 2016; 9 p. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/201602-lactancia-materna-cifras.pdf>
15. Roll CL, Cheater F. Expectant parents' views of factors influencing infant feeding decisions in the antenatal period: A systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2016;60:145-55. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.04.011> PMID: 27297376.
16. Lok KYW, Bai DL, Tarrant M. Family members' infant feeding preferences, maternal breastfeeding exposures and exclusive breastfeeding intentions. *Midwifery.* 2017;53:49-54. doi: <http://doi.org/10.1016/j.midw.2017.07.003> PMID: 28755584.
17. World Health Organization. WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant. WHO [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 19]; 75 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058262>
18. Patel S, Patel S. The Effectiveness of Lactation Consultants and Lactation Counselors on Breastfeeding Outcomes. *J Hum Lact.* 2016;32(3):530-41. DOI: <http://doi.org/10.1177/0890334415618668> PMID: 26644419.
19. Martínez-Galán P, Martín-Gallardo E, Macarro-Ruiz D, Martínez-Martín E, Manrique-Tejedor J. Educación prenatal e inicio de la lactancia materna: Revisión de la literatura. *Enfermería Universitaria.* 2017;14(1):54-66. <http://doi.org/10.1016/j.reu.2016.11.005>
20. Rm MS, Rn EW, Rn JL, Rm AB. The supporting role of the midwife during the first 14 days of breastfeeding: A descriptive qualitative study in maternity wards and primary healthcare. *Midwifery.* 2019;78:50-7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.midw.2019.07.016> PMID: 31357116.
21. World Health Organization. Health Topics. Breastfeeding. WHO [Internet]. 2025[cited 2025 Jan 19]. Available from: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1
22. Peres KG, Cascaes AM, Nascimento GG, Victora CG. Effect of breastfeeding on malocclusions: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104(467):54-61. DOI: <http://doi.org/10.1111/apa.13103> PMID: 26140303.
23. Thompson JMD, Tanabe K, Moon RY, Mitchell EA, McGarvey C, Tappin D, et al. Duration of Breastfeeding and Risk of SIDS: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;140(5): e20171324. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2017-1324> PMID: 29084835.
24. Lactation Education Accreditation and Approval Review Committee (LEAARC), Campbell SH, Lawrence J., Mannel R, Spencer B. Core Curriculum for interdisciplinary Lactation Care. Jones & Bartlett Learning; 2018. 538 p.
25. Duka KD, Myshyna NV, Yefanova AO, Duka IH. Vil'ne vyhodovuvannia nemovliat: problemy i naslidky u ditei rann'oho viku [Free infant feeding: problems and consequences in young children]. *Zdorov'ia dytyny.* 2017;12(2):117-20. DOI: <http://doi.org/10.22141/2224-0551.12.2.2017.99765> (In Ukrainian)

ВПЛИВ СОЦІАЛЬНИХ ТА МЕДИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ТРИВАЛІСТЬ ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ

Л. В. Мельничук, А. Р. Дячук, О. В. Макарова

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

Резюме.

Обсяги виключно грудного вигодовування залишаються низькими у всьому світі. Лише 36% дітей віком до 6 місяців отримують виключно грудне вигодовування. Все більше досліджень показують, що батьки знаходяться під впливом багатьох соціальних та медичних факторів, які впливають на рішення про годування дитини.

Мета дослідження – проаналізувати вплив соціальних і медичних факторів на успішність та тривалість грудного вигодовування.

Матеріал та методи дослідження. Проведено опитування 96 жінок-годувальниць з різними видами вигодовування дитини за допомогою створеної Google форми. Питання анкети включали 24 пункти: вік жінки, соціальний статус, дотримання стратегії

підтримки грудного вигодовування на різних етапах медичного супроводу, труднощі прикладання до грудей, знання переваг грудного вигодовування, вплив медичних працівників на рішення щодо вигодовування, тощо. При виконанні наукової роботи передбачено збереження основних принципів щодо проведення біомедичних досліджень. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики, вираховували середню арифметичну вибірки (М), стандартну помилку середньої арифметичної (m). Проведено кореляційний аналіз, визначили, чи існує взаємозв'язок між змінними, а також оцінили його силу та напрямок. При оцінці значимості різниці між середніми величинами вираховували t-критерій Стюдента.

Результати. За даними активного опитування матерів, 66,7% дітей вигодовувались до 6 місяців грудним молоком, що відповідає даним статистичних звітів закладів у м. Чернівцях (69,3%, $p > 0,05$). Найбільша тривалість грудного вигодовування спостерігалась у групі службовців ($18,00 \pm 2,27$ міс.) та жінок без постійного місця роботи ($15,00 \pm 5,09$ міс.), найменша – у жінок-підприємців ($11,14 \pm 3,83$ міс.). У вікових групах жінок тривалість грудного вигодовування була більшою у жінок 31-35 років, найменшою – 21-30 років. Сильні позитивні кореляційні зв'язки існують між тривалістю грудного вигодовування та наявністю навчання з питань грудного вигодовування ($r = 0,69$; $p < 0,005$), соціальною групою жінки ($r = 0,73$; $p > 0,005$), сильні негативні кореляції виявлено між тривалістю грудного вигодовування та використанням заміників грудного молока у перші доби ($r = -0,62$; $p < 0,005$), труднощами прикладання до грудей ($r = -0,70$; $p < 0,005$).

Висновок. Стратегія підтримки грудного вигодовування потребує навчання медичних працівників та жінок на етапах вагітності, перших днів перебування в пологових стаціонарах та подальших етапах медичного супроводу для уникнення проблем та відмови від грудного вигодовування.

Ключові слова: немовля; грудне вигодовування; заміники грудного молока; тривалість грудного вигодовування.

Contact Information:

L. Melnychuk – PhD in Medicine Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Family Medicine in Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: lora@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9954-745X>

Scopus Author ID <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193918844>

Researcher ID (Web of Science): <http://www.researcherid.com/rid/C-6949-2017>

A. Dyachuk – student, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: diachuk4@gmail.com

O. Makarova – PhD in Medicine Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Nursing and Higher Nursing Education in Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: makarova@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202752680>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-9339-2017>

Контактна інформація:

Мельничук Лариса Василівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: lora@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9954-745X>

Scopus Author ID <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193918844>

Researcher ID (Web of Science): <http://www.researcherid.com/rid/C-6949-2017>

Дячук Анастасія Романівна – студентка, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: diachuk4@gmail.com

Макарова Олена Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: makarova@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202752680>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-9339-2017>



Received for editorial office on 25/01/2025
Signed for printing on 20/03/2025

UDC 616.61:616.36]-036.1-008.6-042.75-07-053.31/32
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.5

O. Obolonska, L. Vakulenko

Dnipro State Medical University
(Dnipro, Ukraine)

STATISTICAL DATA AND ANALYSIS OF LITERATURE SOURCES ON PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE CROSSTALK BETWEEN ACUTE KIDNEY AND LIVER INJURY IN PRETERM NEWBORNS DURING THE EARLY NEONATAL PERIOD

Summary

Acute kidney injury (AKI) and acute liver failure (ALF) are common and potentially dangerous complications in neonates admitted to the NICU. This article reviews data on the adverse effects of AKI on liver function and the development of ALF in preterm neonates. Infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) are highlighted.

Aim. To analyze risk factors and the incidence of liver damage in preterm newborns who experienced AKI during the early neonatal period.

Materials and methods. The study retrospectively analyzed the medical history of 74 preterm infants admitted to the anesthesiology and neonatal intensive care unit. Patients were examined using a complex of general clinical, biochemical, immunoenzymatic, and instrumental methods, as well as measuring the urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) biomarker and performing statistical analysis. Scientific research was conducted in accordance with the provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on the Ethical Principles for Conducting Scientific Research with Human Participation (1964-2008), and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 dated July 12, 2012).

The distribution of patients was carried out depending on the AKI development, that was diagnosed and stratified by the severity based on the neonatal modification of the 2012 KDIGO criteria. AKI was diagnosed according to the Pediatric Acute Liver Failure Study Group recommendations: prothrombin time ≥ 20 seconds after vitamin K administration or International Normalized Ratio values ≥ 2 units).

Results. AKI was diagnosed in 36.5% of all preterm infants studied and 77.8% of them had hsPDA. ALF manifestations were mostly detected on day 5 and accounted for 79.3% of infants with AKI, 3 times more frequent in its severe course ($p < 0.05$) and 4.2 times more frequent than in those without AKI signs ($p < 0.05$). Correlation analysis of blood creatinine levels on days 3 and 10 showed a direct association with the development of AKI ($\rho = 0.496$, $p < 0.05$ and $\rho = 0.456$, $p < 0.05$, respectively). At the same time, AKI was 3.4 times ($p < 0.05$) more severe when combined with ALF. An increase in bilirubin levels to levels indicating the need for phototherapy was directly correlated with the development of AKI ($\rho = 0.544$, $p < 0.05$). Episodes of hypoglycemia and the need for its additional correction were directly correlated with the severity and duration of AKI ($\rho = 0.349$, $p < 0.05$ and $\rho = 0.556$, $p < 0.05$, respectively). In addition, 78% of the children were predisposed to lactic acidosis.

The diagnostic value of urinary NGAL for AKI in preterm infants was 229.7 ± 94.82 (208.5; 176-297.3). An NGAL concentration of 249.0 ± 113.27 (210; 185.5-302) tripled the odds of developing AKI ($p < 0.05$). Elevated urine NGAL was an independent prognostic factor for 28-day mortality. Unfortunately, all 6 infants with urine NGAL levels above $250 \mu\text{g/L}$ developed severe AKI with ALF manifestations and died in the neonatal period. Analysis of the perinatal history of the studied preterm infants showed a statistically significant association between AKI and ALF in those infants whose mothers had a history of renal disease, chronic infection, or chorioamnionitis.

Conclusions. Understanding the impact of acute kidney injury on liver function in preterm infants can help address the issues of early diagnosis, management and prevention of acute liver failure and improve outcomes of care for these infants. Identification of early pathological manifestations using biomarkers and analysis of patient history are needed to prevent complications caused by the complex and potentially dangerous vicious circle related to kidney-liver crosstalk.

Keywords: Neonates; Preterm Infants; Jaundice; Clinical and Laboratory Diagnostics; Acute Kidney Injury; Acute Liver Failure.

Introduction

Acute kidney injury (AKI) and acute liver failure (ALF) are common and potentially dangerous complications in newborns admitted to the anesthesiology and intensive care unit. Literature reviews and meta-analyses have shown large discrepancies in data on the occurrence of these conditions, that could be associated with different study group compositions and gestational ages as well as various work streams of departments [1, 2].

A study by J. G. Jetton et al. [3] has reported a frequency of AKI ranging from 18% in very low-birth-weight neonates, 38% – with asphyxia, to 71% in those who required extracorporeal membrane oxygenation. According to a multicenter study conducted in 2017, the incidence of

AKI in newborns according to the neonatal modification of the 2012 KDIGO criteria was 29.9% [4], while this rate was significantly higher (57.5%) in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA). This is due to the fact that preterm infants with hsPDA are considered the most vulnerable category since ductal left-to-right blood shunting results in hypoperfusion of organs, including the kidneys [5].

As for the present situation with regard to ALF, the following can be mentioned. Although isolated studies have reported incidence of 17/100,000 across all age groups, there are no accurate estimates of ALF development in newborns and children of other ages. The basis for the diagnosis of ALF, according to the Pediatric Acute Liver

Failure Study Group, is the presence of a liver-based coagulopathy not corrected with vitamin K. The mortality rate from ALF is as high as 55-70% [6, 7]. It should be taken into account that the neonatal period is characterized by substantial physiological changes associated with the fetal hemoglobin replacement, making it difficult to diagnose ALF. Concomitant kidney-liver diseases determine survival rates and are tightly correlated with the need for early intervention and treatment of identified dysfunctions [8-10]. Several studies have shown AKI-induced systemic low-grade inflammation. Inflammatory cytokines released in AKI (IL-6, IL-17A and tumor necrosis factor- α (TNF- α)) promote oxidative stress, increased hepatic vascular permeability and endothelial dysfunction, which in turn causes immune cell migration initiating inflammatory responses to liver cells and resulting in apoptosis, fatty degeneration, and hepatocellular necrosis [9, 11, 12].

The aim of the study. To analyze risk factors and the incidence of liver damage in preterm newborns who experienced acute kidney injury during the early neonatal period.

Materials and methods. The study retrospectively analyzed medical histories of 74 preterm newborns who were admitted to the Anesthesiology and Neonatal Intensive Care Unit with a mobile neonatal team from the community enterprise «Regional Medical Center of Family Health, DRC».

In the examinations of patients, a complex of general clinical, biochemical, immunoenzymatic, instrumental methods were used, as well as urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) biomarker was measured (using the ELISA Kit reagent, 96), and a statistical analysis was performed.

The distribution of patients was carried out depending on the AKI development, that was diagnosed and stratified by the severity based on the neonatal modification of the 2012 KDIGO criteria [4]. AKI was diagnosed according to the Pediatric Acute Liver Failure Study Group recommendations: prothrombin time ≥ 20 seconds after vitamin K administration or International Normalized Ratio values ≥ 2 units) [6].

To attain the stated objectives, a set of statistical research methods was used, namely, independent samples were subjected to the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests, the Wilcoxon signed-rank test and the McNemar index were used for dynamics assessment, the χ^2 test and the Fisher's exact test – for contingency tables, the Spearman (rank) correlation was employed to assess the degree of associations between variables. The study results were statistically analyzed using the STATISTICA 6.1® software product (StatSoft Inc., serial number AGAR909E415822FA).

The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of Dnipro State Medical University (DSMU). Scientific research was carried out in compliance with the provisions of GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (dated April 4, 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on the Ethical Principles for Conducting Scientific Research with Human Participation (1964-2008), and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 dated July 12, 2012).

The work was supported by the research project of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics No. 2 of DSMU: «Diagnosis and Treatment of Kidney Injury in Children with Somatic Diseases». State registration number: 0124U000052, project timeline: 2024-2027.

Results and discussion. All the children were admitted to the department on the 1st day after birth. Gestational age of the examinees was 32.6 ± 1.93 , the mean weight was 2037.8 ± 552.60 g. The sex ratio: males – 43 (58.1%), females – 31 (41.9%). It is interesting to note the significant predominance of males in hspDA group, as there were 28 males (70.0%) and 12 (30%) females, while in the group with PDA or closed ductus arteriosus – 8 (47.1%) and 7 (41.2%), respectively. No differences were found in Apgar Scores assessed at the 1st and 5th minutes of life. None of the infants was diagnosed with congenital liver diseases.

The nosological structure of the studied groups is presented in Figure 1.

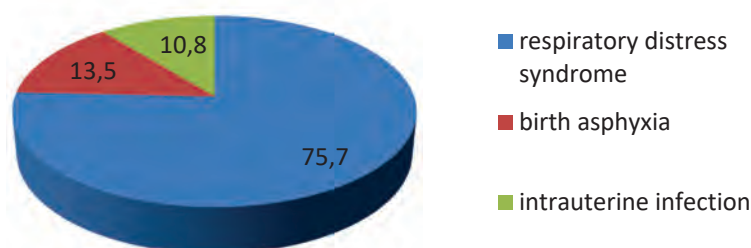


Fig. 1. Nosological structure of the studied groups, %.

HsPDA was detected in 40 infants, non-hsPDA – in 17, and 17 infants had closed their ductus by the time of the examinations. Patent ductus arteriosus was considered hemodynamically significant according to the following criteria: large diameter of ductus arteriosus (≥ 1.5 mm in newborns weighing < 1500 g, > 1.4 mm/kg in newborns weighing ≥ 1500 g); ductal left-to-right shunting and

increasing, pulsatile flow pattern; left atrium-to-aortic root ratio > 1.4 ; high diastolic flow velocity in the pulmonary artery > 0.2 m/s; retrograde diastolic blood flow in descending aorta in the post-ductal descending aorta; regional circulatory disturbances[13].

AKI was diagnosed in 27 (36.5%) of 74 examined infants on the 3rd day of life, predominantly in those with

hsPDA. Among these children, AKI occurred in 52.5% of cases, which was 2.2 times more often than that in children with non-hsPDA ($p<0.05$) and 4.4 times more frequently as compared to infants with a closed ductus arteriosus ($p<0.007$). So, according to the study, the presence of hsPDA was a predictor of AKI development. An association between the PDA diameter and the serum creatinine level has been found. AKI stage II-III has been shown to prevail in the case of a PDA diameter of more than 2 mm [5].

Additional analyses have revealed ALF manifestations in most infants with AKI, more commonly seen on day 5. The clinical features of ALF have been identified in 79.3% of children with AKI, 3 times more often ($p<0.05$) in its severe course and 4.2 times more often than in those without AKI signs ($p<0.05$) (Figure 2).

The dynamics of symptom onset has testified that kidney injury was primary. This makes total sense, since patients with manifestations of congenital hepatitis were excluded from the study.

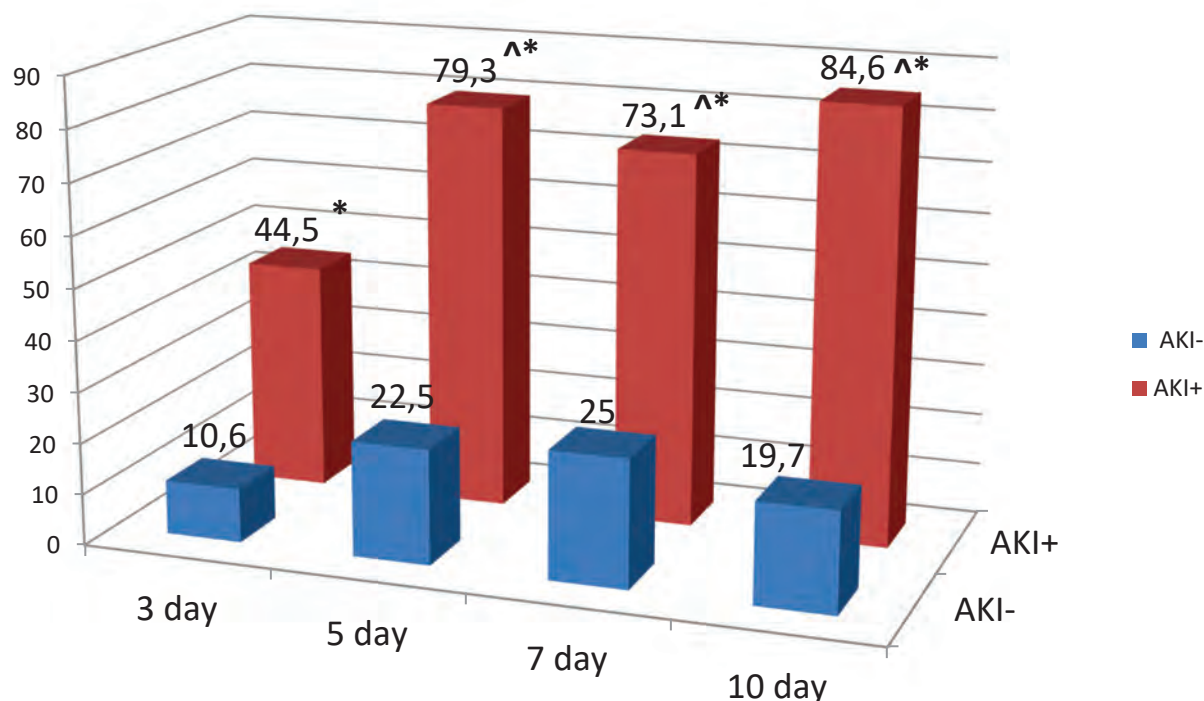


Fig. 2. The occurrence of ALF in the examined infants regarding the presence of AKI, %.

Note: * – statistically significant differences compared to the presence of AKI. Differences between independent samples were tested using the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney criteria. ^ – significant differences from the values on the 1st day; ($p<0.05$) values from the Wilcoxon signed-rank test.

What we have found to be interesting were the results obtained from the correlation analysis. Serum creatinine levels on the 3rd and 10th days were directly correlated with the ALF development ($\rho=0.496$, $p<0.05$ and $\rho=0.456$, $p<0.05$, respectively), and worsening severity of AKI by 3.4 times ($p<0.05$) was associated with the ALF presence.

An increase in serum bilirubin levels to concentrations requiring phototherapy was directly correlated with the AKI development ($\rho=0.544$, $p<0.05$). Since preterm infants with comorbidities develop complications at lower serum bilirubin levels, there is no hyperbilirubinemia value that would be deemed non-toxic. A liver damage, irrespective of etiology, reduces the number of hepatocytes and can impair the uptake of indirect bilirubin from blood plasma and decrease transport and clearance of direct bilirubin through the bile ducts, as well as causes a decrease in albumin synthesis [14-16]. Therefore, these infants experienced a prolongation of neonatal jaundice for an average of 1.3 ± 0.2 weeks. This condition required additional control of serum bilirubin levels to prevent bilirubin encephalopathy, that is characterized by a delayed development of physiological reflexes (more than 3 weeks by postconceptual age).

In fact, glucose metabolism is maintained by the state of the liver and kidneys, since gluconeogenesis occurs mainly in the liver and partially in the renal cortex. The gluconeogenic principal regulatory enzymes of renal gluconeogenesis are expressed in the proximal tubular epithelial cells, while the enzymes responsible for glycolysis are mainly functioning in the distal tubular cells [10]. Hence, blood glucose levels and the need for correction have been evaluated. It has been shown that episodes of hypoglycemia and the need for additional correction were directly correlated with the AKI severity and duration ($\rho=0.349$, $p<0.05$ and $\rho=0.556$, $p<0.05$, respectively). This has confirmed the data obtained by N. K. Rad et al. regarding potentially abnormal glucose metabolism in children with AKI. Researchers have also found that thiamine (vitamin B1) reduced the rate of glycolysis and increased lactate clearance and glucose production [10]. Thus, thiamine regulates cellular metabolism in proximal renal tubular cells and reduces mortality in patients with acute renal failure, which might be a subject of further examinations in newborns. The findings obtained in this study have revealed 78% of children with underlying risk

for lactic acidosis. Such being the case, it is challenging to differentiate lactic acidosis due to its multifactorial origin and potential links to hypoxia or other causes. Therefore, in patients with an unstable glucose profile and severe lactic acidosis, a suspicion of the possible ALF occurrence and appropriate diagnostics are deemed to be reasonable.

In relation to early diagnosis of AKI as well as the crosstalk between the liver and kidney, papers focused on specific biomarkers have been reviewed to identify relevant critical indicators that facilitate early detection and assessment of pathological conditions involving both the kidneys and the liver [11, 17]. The diagnostic value of urinary NGAL for the detection of AKI in preterm infants has been found to be 229.7 ± 94.82 (208.5; 176-297.3). At a value of 249.0 ± 113.27 (210; 185.5-302), infants had threefold increased chances of developing AKI ($p < 0.05$). An increase in the urine NGAL level was an independent prognostic factor for 28-day mortality.

The liver and kidneys are central organs to numerous homeostatic functions and have close pathophysiological interrelationships. The presence of liver injury significantly increases the mortality and disability rate in patients with any other conditions [8, 10], that has been confirmed by our study. All 6 children with urinary NGAL levels above 250 $\mu\text{g/L}$ who developed severe AKI and ALF manifestations (marked coagulopathy, impaired synthetic and metabolic liver functions) and hsPDA, unfortunately, died in the neonatal period.

A vicious circle is triggered by interrelations between kidney-induced liver injury and liver-induced kidney disease. The following factors are conducive to crosstalk between the liver and kidneys: ischemia, reperfusion, release of pro-inflammatory cytokines, metabolic acidosis, oxidative stress and altered enzyme activity [16, 18, 19].

The analysis of the perinatal history of the examined preterm neonates has shown a statistically significant association between AKI and ALF in those children whose mothers had a history of kidney disease ($p < 0.009$), foci of chronic infection ($p < 0.005$), chorioamnionitis ($p < 0.009$), early gestosis ($p < 0.03$), and threatened miscarriage ($p < 0.04$). Similar data have been obtained from the analysis of infants with ALF, but the greatest associations have

been shown with chorioamnionitis ($p < 0.007$) and early gestosis ($p < 0.04$).

Furthermore, these children were at high risk of developing necrotizing enterocolitis ($p < 0.007$) and intraventricular hemorrhage ($p < 0.005$) in later life. Perhaps this is due to the molecular mechanisms of interactions between remote organs in AKI, including leukocyte activation and infiltration, inflammatory cytokine influences and endothelial damage, accompanied by oxidative stress and production of reactive oxygen species [20, 21].

Thus, our data have confirmed the direct association between renal hypoperfusion resulting from hsPDA functioning and the AKI development with the vicious circle induction generated by renal-induced liver damage that significantly increased the mortality rate [8, 9, 20, 21].

Conclusions. Acute kidney injury has been detected in 36.5% of all the examined preterm infants, 77.8% of whom had hemodynamically significant patent ductus arteriosus. Clinical manifestations of acute liver failure have mostly been identified in 79.3% of infants with acute kidney injury on the 5th day, that was 3 times more often in its severe course and 4.2 times more often compared to those without signs of acute kidney injury.

Understanding the impact of acute kidney injury on liver functions in preterm infants may help address the issues of early diagnosis, management, and prevention of acute liver failure, as well as improve the outcomes of nursing care for them. Appropriate follow-up by a nephrologist and hepatologist along with the identification of early pathological manifestations using biomarkers and medical history analysis are essential to prevent complications caused by the complex and potentially dangerous vicious cycle related to the kidney-liver crosstalk.

The results obtained have presented the feasibility of further studies.

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

Funding: the study has received no financial support.

References:

1. Chirico V, Lacquaniti A, Tripodi F, Conti G, Marseglia L, Monardo P et al. Acute Kidney Injury in Neonatal Intensive Care Unit: Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors. *J Clin Med* [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 28];13(12):3446. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11205241/pdf/jcm-13-03446.pdf> doi: 10.3390/jcm13123446 PMID: 38929977; PMCID: PMC11205241
2. Branagan A, Costigan CS, Stack M, Slagle C, Molloy EJ. Management of Acute Kidney Injury in Extremely Low Birth Weight Infants. *Front Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 28];10:867715. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2022.867715/full> doi: 10.3389/fped.2022.867715 PMID: 35433560; PMCID: PMC9005741
3. Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ, Dill L, Jacobs J, Kent AL, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates: Design of a Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr* [Internet]. 2016[cited 2025 Jan 29];4:68. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2016.00068/full> doi: 10.3389/fped.2016.00068 PMID: 27486571; PMCID: PMC4950470
4. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):184-94. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X PMID: 29732396; PMCID: PMC5933049
5. Borysova T, Obolons'ka O, Surkov D. Hostre poshkodzhennia nyrok u nedonoshenykh ditei z hemodinamichno znachuschoiu arterial'noi protokoiu [Acute kidney injury in premature children with hemodynamically significant open arterial duct]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatal'na medytsyna*. 2020;10(4(38)):26-34. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.2 (In Ukrainian)
6. Karadağ N, Okbay Güneş A, Karatekin G. Acute liver failure in newborns. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(2):108-14. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.190205 PMID: 34286318; PMCID: PMC8269940

7. Sardar A Sr, Parkash A, Merchant AA, Qamar B, Ayub F, Zehravi S. Etiology in Children Presented With Chronic Liver Disease in a Tertiary Care Hospital. Cureus [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 30];14(6): e25570. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9249028/pdf/cureus-0014-00000025570.pdf> doi: 10.7759/cureus.25570 PMID: 35785014; PMCID: PMC9249028
8. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med. 2015;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7 PMID: 26162677
9. Park SW, Chen SW, Kim M, Brown KM, Kolls JK, D'Agati VD, et al. Cytokines induce small intestine and liver injury after renal ischemia or nephrectomy. Lab Invest. 2011;91(1):63-84. doi: 10.1038/labinvest.2010.151 PMID: 20697374; PMCID: PMC2991383
10. Rad NK, Heydari Z, Tamimi AH, Zahmatkesh E, Shpichka A, Barekat M, et al. Review on Kidney-Liver Crosstalk: Pathophysiology of Their Disorders. Cell J. 2024;26(2):98-111. doi: 10.22074/cellj.2023.2007757.1376 PMID: 38459727; PMCID: PMC10924833
11. Au-Yeung KKW, Shang Y, Wijerathne CUB, Hewage SM, Siow YL, Karmin O. Acute kidney injury induces oxidative stress and hepatic lipid accumulation through AMPK signaling pathway. Antioxidants [Internet]. 2023[cited 2025 Jan 30];12(4):883. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10135179/pdf/antioxidants-12-00883.pdf>. doi: 10.3390/antiox12040883 PMID: 37107258; PMCID: PMC10135179
12. Bonavia A, Stiles N. Renohepatic crosstalk: a review of the effects of acute kidney injury on the liver. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(7):1218-28. doi: 10.1093/ndt/gfaa297 PMID: 33527986
13. Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? Congenit Heart Dis. 2019;14(1):21-6. doi: 10.1111/chd.12727 PMID: 30548469
14. Guerra Ruiz AR, Crespo J, López Martínez RM, Iruzubieta P, Casals Mercadal G, Lalana Garcés M, et al. Measurement and clinical usefulness of bilirubin in liver disease. Adv Lab Med. 2021;2(3):352-72. doi: 10.1515/almed-2021-0047 PMID: 37362415; PMCID: PMC10197288
15. Verran C, Shipman A, Shipman K. Investigative algorithms for disorders affecting plasma bilirubin: a narrative review. J Lab Precis Med [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 30];9:6. Available from: <https://jlp.amegroups.org/article/view/8404/pdf> doi: 10.21037/jlp-23-24
16. Khastar H. Protective effects of vitamin E against liver damage caused by renal ischemia reperfusion. Ren Fail. 2015;37(3):494-6. doi: 10.3109/0886022X.2015.1006084 PMID: 25640535
17. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for assessment of acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. Hepatology. 2019;70(1):319-33. doi: 10.1002/hep.30592 PMID: 30810244
18. Lane K, Dixon JJ, MacPhee IA, Philips BJ. Renohepatic crosstalk: does acute kidney injury cause liver dysfunction? Nephrol Dial Transplant. 2013;28(7):1634-47. doi: 10.1093/ndt/gft091 PMID: 23685679
19. Eknoyan G, Epstein M. Hepatorenal syndrome: a historical appraisal of its origins and conceptual evolution. Kidney Int. 2021;99(6):1321-30. doi: 10.1016/j.kint.2021.02.037 PMID: 33781792
20. Legouis D, Ricksten SE, Faivre A, Verissimo T, Gariani K, Verney C, et al. Altered proximal tubular cell glucose metabolism during acute kidney injury is associated with mortality. Nat Metab. 2020;2(8):732-43. doi: 10.1038/s42255-020-0238-1 PMID: 32873966
21. Lee SA, Cozzi M, Bush EL, Rabb H. Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review. Am J Kidney Dis. 2018;72(6):846-56. doi: <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.028> PMID: 29866457; PMCID: PMC6252108

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ НИРОК І ПЕЧІНКИ В РАННЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Оболонська О. Ю., Вакуленко Л. І.

Дніпровський державний медичний університет
(м. Дніпро, Україна)

Резюме.

Гостре ураження нирок та гостра печінкова недостатність є поширеними й потенційно небезпечними ускладненнями у новонароджених, які знаходяться на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії. Потребують аналізу дані щодо шкідливого впливу гострого ураження нирок на функцію печінки та розвиток гострої печінкової недостатності у недоношених новонароджених, особливо з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою.

Мета. Аналіз факторів ризику та частоти ураження печінки у недоношених новонароджених, які мали гостре ураження нирок у ранньому неонатальному періоді.

Матеріали і методи дослідження. У ході дослідження проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 74 недоношених новонароджених дітей, які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених. До обстежуваних пацієнтів застосовано комплекс загальноклінічних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних методів, а також визначення рівня біомаркера – ліпокалін-2, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) в сечі, статичний аналіз. Проведений розподіл хворих залежно від розвитку гострого ураження нирок, діагностика та стратифікація ступеня тяжкості якого виконувалась за критеріями неонатальної модифікації KDIGO. Гостру печінкову недостатність діагностували згідно з рекомендацією Pediatric Acute Liver Failure Study Group: протромбіновий час ≥ 20 секунд після введення вітаміну К або значення показника Міжнародного нормалізованого співвідношення ≥ 2 Од). Наукові дослідження виконані з дотриманням положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, Наказ МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.). Статистична обробка результатів проведена з використанням програмного забезпечення «STATISTICA» (StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента, вірогідність відмінностей вважалася статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати. Гостре ураження нирок виявлено у 36,5% обстежених недоношених дітей загалом і в 61,9% дітей з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою. Ознаки гострої печінкової недостатності найчастіше виявлялись на

5 добу і складали 79,3% дітей з гострим ураженням нирок, втричі частіше ($p < 0,05$) при його тяжкому перебігу і в 4,2 рази частіше, ніж за дітей без ознак гострого ураження нирок ($p < 0,05$). При кореляційному аналізі рівень креатиніну крові на 3-ю та 10-у добу прямо залежав від розвитку гострої печінкової недостатності ($p = 0,496$, $p < 0,05$ і $p = 0,456$, $p < 0,05$, відповідно). А розвиток гострої печінкової недостатності підсилював тяжкість гострого ураження нирок в 3,4 рази ($p < 0,05$). Підвищення рівня білірубину до цифр, які свідчили про потребу фототерапії, прямо корелювало з розвитком гострого ураження нирок ($p = 0,544$, $p < 0,05$). Епізоди гіпоглікемії та потреба в додатковій її корекції прямо корелювали з тяжкістю гострого ураження нирок та його тривалістю ($p = 0,349$, $p < 0,05$ і $p = 0,556$, $p < 0,05$, відповідно). Крім того, діти мали також схильність до лактацидозу у 78%. Діагностична здатність NGAL сечі щодо гострого ураження нирок у недоношених дітей склала $229,7 \pm 94,82$ (208,5; 176-297,3). При концентрації NGAL в сечі, що дорівнювала $249,0 \pm 113,27$ (210; 185,5-302) шанси щодо розвитку гострої печінкової недостатності у дітей збільшувались у три рази ($p < 0,05$). Підвищення рівня NGAL у сечі було незалежним прогностичним фактором 28-денної смертності. Всі 6 дітей з рівнем NGAL сечі вище 250 мкг/л, на жаль, мали тяжке гостре ураження нирок та ознаки гострої печінкової недостатності і загинули в неонатальному періоді. Аналіз перинатального анамнезу обстежених недоношених дітей виявив статистично значущий зв'язок щодо гострим ураженням нирок та гострою печінковою недостатністю у тих дітей, матері яких мали захворювання нирок в анамнезі, хронічні вогнища інфекції, хоріоамніоніт.

Висновки. Гостре ураження нирок виявлено у 36,5% обстежених недоношених дітей загалом і у 61,9% дітей з гемодинамічно значущою артеріальною протокою. Ознаки гострої печінкової недостатності найчастіше виявлялися на 5 добу і складали 79,3% дітей з гострим ураженням нирок, що було втричі частіше при його тяжкому перебігу і в 4,2 рази частіше в порівнянні з дітьми без ознак гострого ураження нирок.

Розуміння впливу ниркової недостатності на функцію печінки може допомогти вирішити проблеми ранньої діагностики, управління та профілактики гострої печінкової недостатності. Належне спостереження нефролога та гематолога, а також ідентифікація ранніх проявів патологічних станів за допомогою біомаркерів є необхідними для запобігання ускладнень, спричинених складним і потенційно небезпечним порочним колом нирково-печінкової взаємодії.

Ключові слова: новонароджені; недоношені новонароджені; жовтяниця; клініко-лабораторна діагностика; гостре ураження нирок; гостра печінкова недостатність.

Contact Information:

Olha Obolonska – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Paediatrics 2, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail o_obolonskaja@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAZ-1021-2021>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57256983900>

Liudmyla Vakulenko – MD, Doctor of Medicine, Professor, the head of the department of propaedeutics of children's diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail: vakulenkol@ukr.net;

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57217313530>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAZ-4197-2021>

Контактна інформація:

Оболонська Ольга Юріївна – доктор філософії, доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна) **e-mail:** o_obolonskaja@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57256983900>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAZ-1021-2021>

Вакулєнко Людмила Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна) **e-mail:** vakulenkol@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=5721731353057217313530>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAZ-4197-2021>



Received for editorial office on 08/02/2025
Signed for printing on 20/03/2025

УДК: 616.284-002.1-009.631:577.112]-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.6

THE HEAT SHOCK PROTEIN 70-2 GENE (RS1061581) ASSOCIATES WITH THE ACUTE OTITIS MEDIUM IN CHILDREN

L. Sydoruk, O. Sakovets

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Acute otitis media (AOM) represents one of the most prevalent pediatric conditions worldwide. Affecting millions of children / adolescents each year, AOM constitutes a significant public health concern. Although the fundamental mechanisms underlying AOM development are understood, the molecular and genetic aspects of its pathogenesis remain insufficiently explored.

The Aim of this study is to investigate the association between the HSP70-2 gene (rs1061581) A1267G polymorphism and AOM in children, as well as to evaluate the inheritance patterns of the disease and the risks associated with the severity of AOM in the studied cohort.

Materials and Methods. A prospective cohort study was conducted involving 95 children with AOM, aged 7 to 18 years. The cohort comprised 34.74% (n=33) girls and 65.26% (n=62) boys. The study adhered to the principles of Good Clinical Practice (GCP), Good Laboratory Practice (GLP), and biomedical ethics standards for scientific research involving human participants. Informed consent was obtained from the parents or guardians of each child. Participants were stratified by age (7-11 years (n=81) and 12-18 years (n=14)), AOM severity (severe – 45.26% (n=43), non-severe – 54.74% (n=52)), and the nature of mucosal inflammation (catarrhal – 52.63% (n=50), purulent – 47.37% (n=45)). A control group of 50 healthy children was included, consisting of 20 girls (40.0%) and 30 boys (60.0%). The groups were age-matched ($p > 0.05$). The HSP70-2 (rs1061581) gene polymorphism was analyzed using qualitative polymerase chain reaction. Risk assessment was performed using Risk Ratio, Odds Ratio, and 95% Confidence Intervals.

Results. The mutation frequency of the heat shock protein gene HSP70-2 (rs1061581) in children with AOM from Northern Bukovina was 35.79% (8.42% in homozygous state), which was 11.79% higher than in healthy children ($\chi^2=4.20$; $p=0.04$). The distribution of HSP70-2 (rs1061581) genotypes in the studied cohort generally conformed to the Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2=1.36$; $p=0.243$) and did not deviate in allele frequency from the average values observed in Caucasian populations (PA=0.24-0.36; PG=0.64-0.76). Binary logistic regression analysis proved a significant probability of AOM development in A-allele carriers' children under both dominant and additive models (OR=2.01; 95%CI: 1.01-4.06; $p=0.05$ and OR=2.01; 95%CI: 1.10-3.77; $p=0.03$), with the lowest out-of-sample Akaike prediction coefficients (AC=16.67 and 15.33).

Epidemiological analysis confirmed an almost twofold increased risk of AOM in children with A-allele of the HSP70-2 gene (rs1061581) (OR=1.76; OR 95%CI: 1.02-3.05; $p=0.026$), with the lowest chances in G-allele carriers, especially in the homozygous state (OR=0.50; OR95%CI: 0.25-0.99; $p=0.035$). Furthermore, the risk of severe AOM increases more than 7 times for purulent discharge from the ear at the age of 7-11 years (OR=7.29; OR 95%CI: 1.44-37.01; $p=0.045$) with low chances of its development at the pubertal age (12-18 yo) (OR=0.14; OR 95%CI: 0.03-0.70; $p=0.019$).

Conclusions. The A-allele of the HSP70-2 gene (rs1061581) is associated with an almost twofold increase in AOM risk in the studied pediatric cohort. The risk of severe AOM increases more than sevenfold in cases of purulent ear discharge among children aged 7-11 years

Key words: Acute Otitis Media; HSP70-2 gene (rs1061581); Children; Heat Shock Protein; Risks; Inflammation; Disease severity

Introduction

Acute otitis media (AOM) is one of the most common pediatric conditions worldwide. Affecting millions of children and adolescents annually, AOM represents a significant public health burden [1; 2]. According to the World Health Organization (WHO), AOM is a leading cause of healthcare visits and antibiotic prescriptions in pediatric populations [3; 4]. Approximately half of all antibacterial drugs prescribed globally are for AOM treatment, despite the fact that antibiotic therapy is not always warranted [5]. AOM is characterized by inflammation of the mucous membranes within the middle ear cavities, particularly the tympanic cavity and the eardrum (ED) [6]. However, the mechanisms underlying severe otitis media under similar external conditions, influenced by individual immunological, anamnestic, and microsocial factors, remain inadequately understood. Furthermore, the role of genetic predispositions in AOM development is poorly elucidated.

Among the diverse factors and mechanisms contributing to nonspecific resistance and specific immune reactivity in the context of AOM, heat shock proteins (HSPs) are of

particular interest. HSP synthesis represents a universal cellular stress response, facilitating chaperone functions (binding hydrophobic damaged peptide sites and their repair), protein folding (maintaining the normal structure of proteins inside the cell and preventing aggregation), and participation in immunoregulatory processes, including cytokine production [7-12]. HSPs also play a role in immune adaptation by transporting antigenic peptides from infected or tumor cells, thereby enabling immune surveillance [13; 14]. HSPs are categorized into high molecular weight (HSP100, 90, 70, 60, and 40 kDa) and low molecular weight (HSP25 and 10 kDa). Among these, constitutive HSP70c and inducible HSP70i are distinguished, with the latter being produced in response to external stressors. Inducible HSP70i proteins are encoded by the genes HSP70-1 (OMIM:140550), HSP70-Hom (OMIM:140559), and HSP70-2 (OMIM:603012) [15; 16].

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the HSP70 gene influence its transcriptional activity, leading to altered protein function and subsequent modifications in stress response mechanisms and other pathological

conditions. The replacement of G (guanine) by A (adenine) on chromosome 6 (6p21.33; chr6:31816809; GRCh38.p14) at position 1267 of the HSP70-2 gene (synonymous variant HSPA1A, 2KB upstream variant, where transcription occurs earlier – HSPA1L and HSPA1B) leads to changes in the level of HSP70-2 mRNA expression (rs1061581). This alteration may increase susceptibility to inflammatory diseases [16], coronary heart disease (CHD) [17], systemic arterial hypertension [18], idiopathic pulmonary fibrosis [19], lymphoblastic leukemia [20], pneumoconiosis [21], multiple sclerosis inflammation [22], preeclampsia [23], duodenal ulcer and gastric cancer [24], enhance oxidative stress activity in diabetes mellitus [25], among other conditions.

Despite extensive research into the etiology and clinical progression of AOM, particularly in pediatric populations, there is currently no evidence regarding the involvement of HSP70 family genes in the pathogenesis of acute otitis media. At the outset of this study, the genetic and molecular aspects of AOM development, particularly in relation to the immunological response of the macro organism, remained unexplored. Consequently, we aimed to investigate the genetic mechanisms underlying AOM formation, focusing on the association with the HSP70-2 gene (rs1061581) polymorphism and related risk factors.

The aim of the study is to evaluate the association of the HSP70-2 gene (rs1061581) A1267G polymorphism with AOM in children, as well as to assess the inheritance patterns of the disease and the AOM severity risks in the cohort.

Material and methods

Clinical material was collected at the Municipal Non-profit Enterprise «Multidisciplinary Hospital of Intensive Care» (Kitsman city) during 2023-2024. A total of 100 children with AOM participated in the prospective study. Of these, 95 children aged 7 to 18 years met the screening criteria, and their parents provided informed consent for participation. These children underwent a comprehensive evaluation, including anamnestic, clinical, laboratory, and instrumental examinations. The study complied with the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine principles, the basic provisions of GCP (1996), and the World Medical Association Declaration of Helsinki on the ethical principles of conducting scientific medical research involving human subjects. The study was approved by the Biomedical Ethics Commission of the Bukovinian State Medical University (BSMU). The clinical diagnosis of AOM and the AOM severity were established on the basis of the National Unified Clinical Protocol for Primary, Secondary (Specialized) and Tertiary (Highly Specialized) Medical Care «Acute Otitis Media» approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine (MOH) No. 688 dated April 9, 2021, and the corresponding Clinical Guidelines «Acute Otitis Media» (2021) [26; 27] and international recommendations on AOM [1; 6; 28]. When necessary, additional X-rays of the mastoid processes, paranasal sinuses, and chest were performed in two projections.

Children were stratified by age: 7-11 years (n=81) and 12-18 years (n=14); by AOM severity (severe – 45.26% (n=43), non-severe – 54.74% (n=52)); by the nature of mucosal inflammation (catarrhal – 52.63% (n=50), purulent – 47.37% (n=45)); by the condition of the eardrum (pre-perforative – 81.05% (n=77), perforative – 18.95% (n=18)); and by the allelic status of the HSP70-2 gene (rs1061581). The cohort comprised 34.74% (n=33) girls and 65.26% (n=62) boys. The control group included 50 healthy children matched by age and sex (girls/boys – 20/30), with no history of inflammatory diseases at any site during the preceding six months. The groups were comparable in terms of age ($p>0.05$).

Genotyping of the HSP70-2 gene was performed using quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR). The PCR products were separated by horizontal electrophoresis in agarose gel 3% stained with ethidium bromide (4 μ l) and visualized by UV transilluminator (Nyxtechnic, USA) using Vitran[®] computed-based program in the presence of a molecular mass ladder (100-1000 bp). The amplicon lengths were as follows: GG-genotype – 936 and 181 bp, AG-genotype – 1117, 936 and 181 bp, and AA-genotype – 1117 base pair (bp).

Statistical analysis was conducted using Statistica 7.0 (StatSoft Inc, USA) software and Excel[®] 2016TM. Qualitative data (categorical variables) were analyzed using odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI), employing the chi-square test (χ^2) (df=1) (for frequencies less than 5, Fisher's exact test was applied) and a multivariate logistic regression model. P values <0.05 were considered statistically significant.

The study was conducted as part of the comprehensive research project of the Family Medicine Department of BSMU, titled «Improvement of Diagnosis and Prediction of Hypertensive-Mediated Target Organ Damage and Symptom Control in Comorbid Pathology Considering Clinical-Metabolic and Molecular-Genetic Predictors» (State Registration Number 0124U002524, implementation period: 01.01.2024-31.12.2028).

Results and Discussion

The codominant model of AOM revealed no statistically significant differences in the overall distribution of relative frequencies of the HSP70-2 gene polymorphism (rs1061581) A1267G genotypes (Table 1) between patients and the control group ($\chi^2=5.17$; $p=0.075$). However, the GG genotype and G-allele were relatively more often registered in practically healthy individuals compared to children with AOM – by 17.16% ($\chi^2=3.94$; $p=0.047$) and 11.79% ($\chi^2=4.20$; $p=0.04$), respectively. The wild-type of the HSP70-2 gene (rs1061581) dominated in both groups, being 3.17 and 1.79 times more frequent ($p<0.001$). The mutant A-allele was more prevalent in the AOM patient group compared to healthy individuals by 11.79% ($p<0.05$).

The genotypes distribution of the HSP70-2 gene (rs1061581) 1267G>A polymorphism in the studied cohort generally conformed to the Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2=1.36$; $p=0.243$) with a slight excess of heterozygosity observed across all groups ($F = -0.21/-0.18$; $p>0.05$).

Table 1

Genotypes and alleles Distribution of the Heat Shock Protein gene HSP70-2 (rs1061581) A1267G polymorphism in the examined population

Genotypes and alleles, n (%)		Patients, n=95 (%)	Control, n=50 (%)	χ^2	p
HSP70-2 (A1267G), n (%)	AA	8 (8.42)	1 (2.0)	<1.0	0.164
	AG	52 (54.74)	22 (44.0)	1.51	0.219
	GG	35 (36.84)	27 (54.0)	3.94	0.047
χ^2 ;p		$\chi^2=5.17$; p=0.075		-	-
HSP70-2 (A1267G), n (%)	G-allele	122 (64.21)	76 (76.0)	4.20	0.04
	A-allele	68 (35.79)	24 (24.0)		

Univariate analysis of risk models for the AOM development in the studied population, based on the A1267G polymorphism of the HSP70-2 gene (dominant, recessive, super-dominant and additive), is presented in Table 2. The dominant and additive models are reliable, the latter constructed using the Cochran-Armitage test for linear trends, according to which the AOM risk increases twofold in

the presence of the mutant A-allele in the patient's genotype (OR=2.01; OR 95%CI: 1.01-4.06; p=0.05 and OR=2.01; OR 95%CI: 1.10-3.77; p=0.03), Akaike criterion (AC) 16.67 and 15.33, respectively. The most effective model in the studied population is the model with the lowest AC– this is an additive model in our case (AC=15.33), which determines the genetic predisposition to AOM in the surveyed population.

Table 2

Inheritance models of susceptibility to otitis media in children depending on the HSP70-2 gene polymorphism (rs1061581)

Genotypes	Patients, n=95 (%)	Control, n=50 (%)	OR [95% CI]	p	AC
Dominant model, df=1					
AG + AA	60 (63.16)	23 (46.0)	2.01 [1.01-4.06]	0.05	16.67
GG	35 (36.84)	27 (54.0)	1.00		
Recessive model, df=1					
AA	8 (8.42)	1 (2.0)	4.51 [0.79-84.83]	0.16	17.83
GG + AG	87 (91.58)	49 (98.0)	1.0		
Super-dominant model, df=2					
AG	52 (54.74)	22 (44.0)	1.54 [0.77-3.09]	0.22	19.08
GG + AA	43 (45.26)	28 (56.0)	1.0		
Additive model (Cochran-Armitage test for linear trends), df=1					
GG	35 (36.84)	27 (54.0)	1.0	0.03	15.33
2AA + AG	68 (71.58)	24 (48.0)	2.01 [1.10-3.77]		

Note. AC – Akaike coefficient; OR – Odds Ratio; CI–Confidence Interval; df – degrees of freedom.

The risk of AOM developing in the examined population considering the allelic status of the HSP70-2 gene (rs1061581), is presented in Table 3. The risk of AOM development in A-allele carriers increases nearly

twofold (OR=1.76; OR 95%CI: 1.02-3.05; p=0.026) with the lowest the lowest risk observed in patients carrying the G-allele, especially in the homozygous state (GG-genotype) (OR=0.50; OR95%CI:0.25-0.99; p=0.035).

Table 3

Polymorphic variants of the HSP70-2 gene (rs1061581) as risk factors for acute otitis media in the population

Potential risk factors	OR	OR 95% CI	RR	RR 95% CI	p
AA-genotype (hypothetically)	4.51	0.55-37.10	4.21	0.54-32.72	0.119
GG-genotype	0.50	0.25-0.99	0.68	0.47-0.98	0.035
AG-genotype	1.54	0.77-3.07	1.24	0.87-1.79	0.146
A-allele	1.76	1.02-3.05	1.18	1.02-1.38	0.026
G-allele	0.57	0.33-0.68	0.84	0.73-0.98	

Note. RR – Risk Ratio; OR – Odds Ratio; CI–Confidence Interval; P – significance of differences.

The frequency of catarrhal AOM in children dominated in non-severe cases of the disease by 47.59%, especially at the age of 7-11 years, but in general, no significant differences were found (Fig. 1). At the same time, the purulent nature of ear discharge prevailed in severe AOM in prepubertal age children 7-11 years old (p=0.045).

Epidemiological analysis confirmed a probability increase of severe AOM more than 7 times for purulent discharge from the ear at the age of 7-11 years (OR=7.29; OR 95%CI: 1.44-37.01; p=0.045) with low chances of its development at the age of >12 years (OR=0.14; OR 95%CI: 0.03-0.70; p=0.019) (Fig. 2).

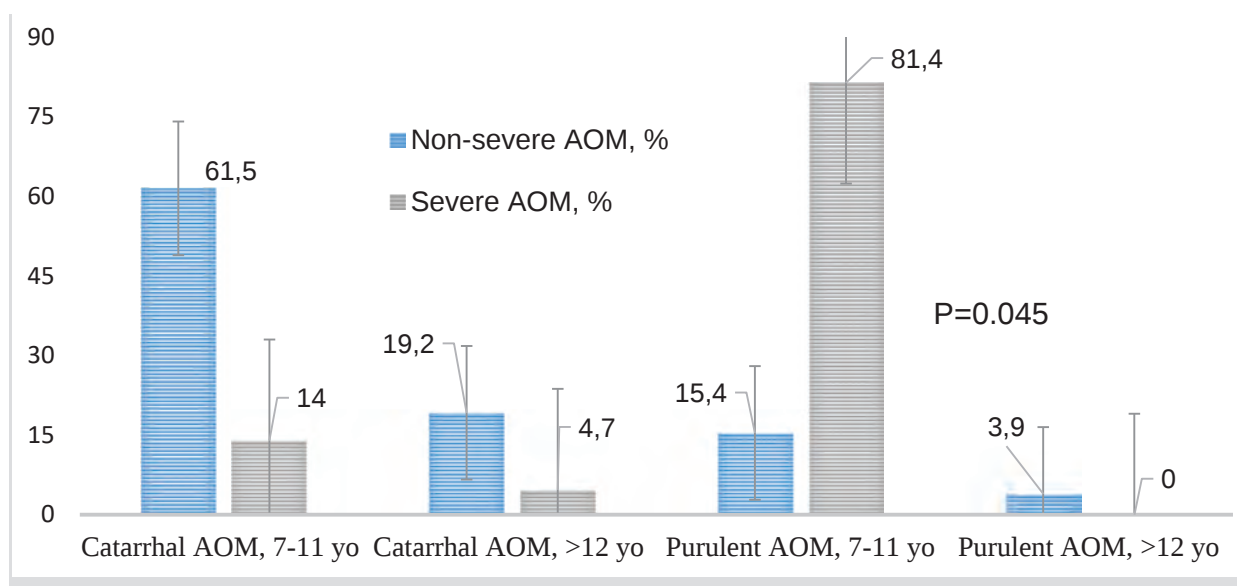


Figure 1. Severity of the Acute Otitis Media (AOM) in children and type of inflammatory process depending on age.

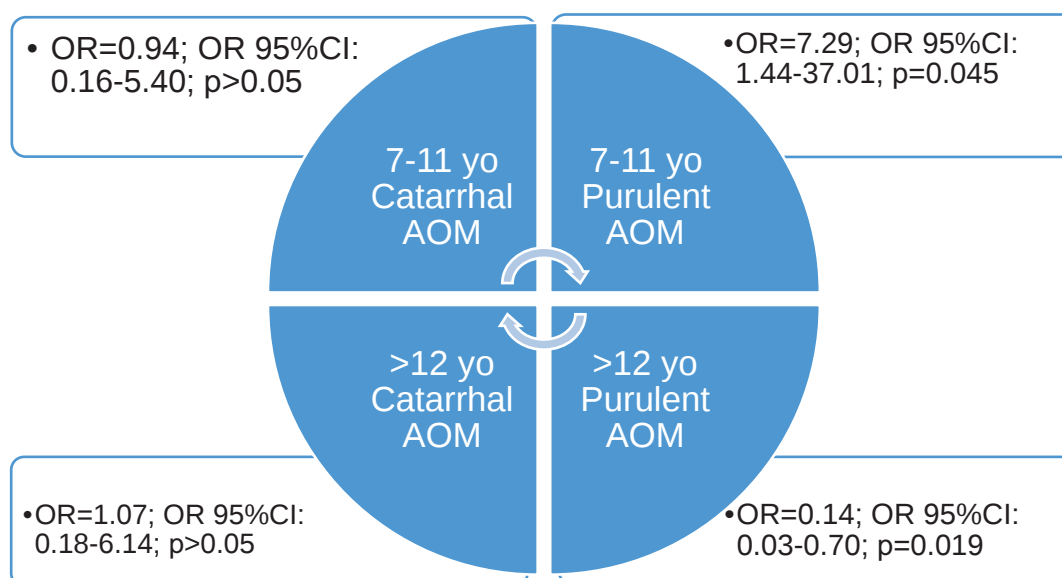


Figure 2. Predictors of severe acute otitis media (AOM) in children depending on the ear discharge and age.

Heat shock proteins, as molecular chaperone and proinflammatory stress marker, play relevant roles in the pathogenesis of inflammatory diseases. In research of Asea A. et al [29] HSP70 exhibits a high binding affinity for the plasma membrane, triggering a rapid intracellular calcium flux and activating nuclear factor-kappaB (NF-κB). This activation leads to the upregulation of pro-inflammatory cytokines, including interleukin (IL)-1β, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)-α in human monocytes. Notably, exogenous HSP70 initiates two distinct signal transduction pathways: one dependent on CD14 and intracellular calcium, promoting the production of IL-1β, IL-6, and TNF-α, while the other bypasses CD14 but depends on intracellular calcium, enhancing TNF-α production without affecting IL-1β or IL-6. These results highlight the role of CD14 as a co-receptor in HSP70-mediated signaling and reveal an

additional extracellular regulatory function of HSP70 in monocytes, functioning both as a molecular chaperone and as a cytokine [29].

Muralidharan S et al. [30] suggested that cellular stress proteins – HSP70 and Heat Shock Transcription Factor protein1 (HSF1), play a key role in alcohol-induced inhibition of the TLR4/MyD88 signaling pathway. Their study demonstrated that alcohol exposure elevates HSF1 mRNA levels and its DNA-binding activity in human monocytes and murine macrophages. Additionally, alcohol upregulates the expression of the HSF1 target gene, HSP70, at both mRNA and protein levels in monocytes. Pre-exposure to moderate alcohol in vitro was shown to diminish lipopolysaccharide (LPS)-induced NF-κB promoter activity and the production of pro-inflammatory cytokines (TNF-α, IL-1β and IL-6), indicating a state of endotoxin tolerance. At later stages, HSP70 associates with

the NF- κ B p50 subunit, further inhibiting NF- κ B activity. Overexpression of HSP70 alone was sufficient to block LPS-induced NF- κ B promoter activation, highlighting its role in alcohol-induced immunosuppression. These findings indicate that the alcohol-driven activation of HSF1 and subsequent induction of HSP70 are critical for the suppression of TLR4-MyD88 signaling and the development of alcohol-induced endotoxin tolerance [30].

In another study examining the mechanisms of Multiple Sclerosis (MS) lesion pathogenesis [22], two key neuroprotective functions of HSP70 were identified: first, as molecular chaperones, they assist in the proper folding of proteins and prevent their aggregation; second, they activate anti-apoptotic pathways, contributing to cell survival. Additionally, HSP70 facilitates the ubiquitination and degradation of misfolded proteins, ensuring proteostasis. Notably, HSP70 also exhibits cytokine-like activity by initiating pro-inflammatory signaling cascades in monocytes, leading to the increased expression of cytokines such as IL-1 β , IL-6, and TNF α [29]. This dual role of HSP70 highlights its significance in both neuroprotection and immune modulation [22].

In our research we demonstrated that A-allele of HSP70-2 gene (rs1061581) is associated with AOM development and AOM severity. Consequently, we hypothesize that HSP70 in AOM condition may mediate an inhibition of TLR4-MyD88 signaling, initiating four distinct signal transduction pathways: one dependent on CD14 and intracellular calcium, promoting the production of IL-1 β , IL-6, and TNF- α ; another bypasses CD14 but depends on intracellular calcium, enhancing TNF- α

production; thirdly, HSP70, as chaperones, assist in the proteins folding and prevent protein aggregation while facilitating the degradation of misfolded proteins; fourthly, HSP70 activates anti-apoptotic pathways, contributing to cell survival.

Conclusions. 1. The mutation of the heat shock protein gene HSP70-2 (rs1061581) in children with acute otitis media in Northern Bukovina is 35.79% (8.42% in homozygous condition). Binary logistic regression proved the significant probability of AOM development in A-allele carriers' children under the dominant and additive models (95%CI: 1.01-4.06; $p=0.05$ and 95%CI: 1.10-3.77; $p=0.03$).

2. Epidemiological analysis revealed an almost two-fold increased risk of AOM in children with A-allele of the HSP70-2 gene (rs1061581) (OR=1.76; OR 95%CI: 1.02-3.05; $p=0.026$). Furthermore, the risk of severe AOM increases more than sevenfold in cases of purulent ear discharge among children aged 7-11 years (OR=7.29; OR 95%CI: 1.44-37.01; $p=0.045$).

Prospects for further research include studying the transcriptional activity of the HSP70-2 gene (rs1061581) and molecular, anamnestic, and microsocial risk factors for AOM in children.

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

Financing resources: Self-financing

References:

1. Danishyar A, Ashurst JV. Acute Otitis Media. 2023 Apr 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29262176.
2. Jamal A, Alsabea A, Tarakme M, Safar A. Etiology, Diagnosis, Complications, and Management of Acute Otitis Media in Children. *Cureus*. 2022;14(8): e28019. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.28019> PMID: 36134092; PMCID: PMC9471510.
3. World Health Organization. WHO mortality database. Interactive platform visualizing mortality data. Otitis media. Geneva: World Health Organization. 2020 Available from: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/otitis-media>
4. World Health Organization. Chronic suppurative otitis media: burden of illness and management options. Geneva: World Health Organization. 2004. 84 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/42941>
5. Gavrilovici C, Spoială EL, Miron IC, Stârcea IM, Halițchi COI, Zetu IN, et al. Acute Otitis Media in Children-Challenges of Antibiotic Resistance in the Post-Vaccination Era. *Microorganisms*. 2022;10(8):1598. DOI: <http://doi.org/10.3390/microorganisms10081598> PMID: 36014016; PMCID: PMC9413688.
6. Tuzger N, Milani GP, Folino F, Aldè M, Agostoni C, Torretta S, et al. Referrals for Recurrent Acute Otitis Media With and Without Spontaneous Tympanic Membrane Perforation Through COVID-19: A Cross-Sectional Comparative Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(9): e356-7. DOI: <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000003970> PMCID: PMC10627387
7. Asea A, Rehli M, Kabingu E, Boch JA, Bare O, Auron PE, et al. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J Biol Chem*. 2002;277(17):15028-34. DOI: <http://doi.org/10.1074/jbc.M200497200> PMID: 11836257.
8. Sydorchuk LP, Syrota BS, Sydorchuk AR, Gerush OV, Muzyka NY, Sheremet MI, et al. Clinical markers of immune disorders in the pathogenesis of Escherichia coli enteritis. *Arch Balk Med Union*. 2019;54(1):89-96. DOI: <http://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.12>
9. Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, Kubota H, Tanguay RM, Bruford EA, et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*. 2009;14(1):105-11. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12192-008-0068-7> PMID: 18663603; PMCID: PMC2673902
10. Sokolenko M, Sokolenko A, Sokolenko L. Influence of gene polymorphism, severity of clinical course of the disease and combination with comorbidities on cellular and general reactivity in patients with COVID-19. *Med. Sci. of Ukr*. 2024;20(2):45-2. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2024.06>
11. Tahara T, Shibata T, Okubo M, Ishizuka T, Kawamura T, Yamashita H, et al. Heat-shock protein 70-2 BB genotype is associated with reduced risks of the steroid-dependent and refractory phenotypes of ulcerative colitis. *Biomed Rep*. 2014;2(4):555-8. DOI: <http://doi.org/10.3892/br.2014.28> PMID: 24944807; PMCID: PMC4051472.
12. Sydorchuk LP, Serdulets YI, Sydorchuk AR, Fediv OI, Havrysh LO, Teleki YM, et al. The polymorphism of matrilin-3 (rs77245812) and interleukin-10 (rs1800872) genes in osteoarthritis patients with arterial hypertension, obesity and type 2

diabetes mellitus. Arch Balk Med Union. 2017;52:422-9. Available from: <https://umbalk.org/wp-content/uploads/2017/12/08.THE-POLYMORPHISM-OF-MATRILIN-3-RS77245812.pdf>

13. David B, MacAry PA, Lehner PJ. Structure and function: heat shock proteins and adaptive immunity. J Immunol. 2007;179(4):2035-40. DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2035> PMID: 17675458.

14. Sherman M, Multhoff G. Review Heat shock proteins in cancer. Ann NY Acad Sci. 2007;1113:192-201. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1391.030>

15. Fourie AM, Peterson PA, Yang Y. Characterization and regulation of the major histocompatibility complex-encoded proteins Hsp70-Hom and Hsp70-1/2. Cell Stress Chaperones. 2001;6(3):282-95. DOI: [http://doi.org/10.1379/1466-1268\(2001\)006<0282:carotm>2.0.co;2](http://doi.org/10.1379/1466-1268(2001)006<0282:carotm>2.0.co;2) PMID: 11599570; PMCID: PMC434410.

16. Wang Y, Zhou F, Wu Y, Xu D, Li W, Liang S. The relationship between three heat shock protein 70 gene polymorphisms and susceptibility to lung cancer. Clin Chem Lab Med. 2010;48(11):1657-63. DOI: <http://doi.org/10.1515/CCLM.2010.304> PMID: 20704535.

17. He M, Guo H, Yang X, Zhang X, Zhou L, Cheng L, et al. Functional SNPs in HSPA1A gene predict risk of coronary heart disease. PLoS One. 2009;4:48-51. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0004851> PMID: 19333379; PMCID: PMC2659421.

18. Li JX, Tang BP, Sun HP, Feng M, Cheng ZH, Niu WQ. Interacting contribution of the five polymorphisms in three genes of Hsp70 family to essential hypertension in Uyghur ethnicity. Cell Stress Chaperones. 2009;14(4):355-62. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12192-008-0089-2> PMID: 19085089; PMCID: PMC2728270.

19. Aquino-Gálvez A, González-Ávila G, Pérez-Rodríguez M, Partida-Rodríguez O, Nieves-Ramírez M, Piña-Ramírez I, et al. Analysis of heat shock protein 70 gene polymorphisms Mexican patients with idiopathic pulmonary fibrosis. BMC Pulm Med. 2015;15:129. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12890-015-0127-7> PMID: 26496868; PMCID: PMC4619986.

20. Ucisik-Akkaya E, Davis CF, Gorodezky C, Alaez C, Dorak MT. HLA complex-linked heat shock protein genes and childhood acute lymphoblastic leukemia susceptibility. Cell Stress Chaperones. 2010;15(5):475-85. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12192-009-0161-6> PMID: 20012387; PMCID: PMC3006629.

21. Zhang H, Jin T, Zhang G, Chen L, Zou W, Li QQ. Polymorphisms in heat-shock protein 70 genes are associated with coal workers' pneumoconiosis in southwestern China. In Vivo. 2011;25(2):251-7. PMID: 21471543.

22. Boiocchi C, Osera C, Monti MC, Ferraro OE, Govoni S, Cuccia M, Montomoli C, et al. Are Hsp70 protein expression and genetic polymorphism implicated in multiple sclerosis inflammation? Journal of Neuroimmunology 2014; 268: 84-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.01.004> PMID: 24485944.

23. Zong J, Lin Y, Tian Q, Zhao X, Chu K, Jiang B, et al. HSPA1L rs1061581 polymorphism is associated with the risk of preeclampsia in Han Chinese women. Biosci Rep. 2020; 40(2): BSR20194307. DOI: <http://doi.org/10.1042/BSR20194307> PMID: 32039449; PMCID: PMC7048671.

24. Partida-Rodríguez O, Torres J, Flores-Luna L, Camorlinga M, Nieves-Ramírez M, Lazcano E, et al. Polymorphisms in TNF and HSP-70 show a significant association with gastric cancer and duodenal ulcer. Int J Cancer. 2010;126(8):1861-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/ijc.24773> PMID: 19626584.

25. Mir KA, Pugazhendhi S, Paul MJ, Nair A, Ramakrishna BS. Heat-shock protein 70 gene polymorphism is associated with the severity of diabetic foot ulcer and the outcome of surgical treatment. Br J Surg. 2009;96(10):1205-9. DOI: <http://doi.org/10.1002/bjs.6689> PMID: 19731315.

26. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Hostryi serednii otyt. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Evidence-based clinical guideline, «Acute otitis media»] [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2021. 94 p. [tsytovano 2025 Sich 10]. Dostupno: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_688_kn_gso.pdf

27. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Hostryi serednii otyt [On Approval of the Unified Clinical Protocol for Primary, Secondary (Specialized) and Tertiary (Highly Specialized) Medical Care «Acute Otitis Media»]. Nakaz MOZ Ukrainy № 688 vid 09.04.2021 r. [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2021. [tsytovano 2025 Sich 10]. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0688282-21#Text>

28. Marchisio P, Galli L, Bortone B, Ciarcià M, Motisi MA, Novelli A, et al. Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Treatment. Pediatr Infect Dis J. 2019;38(12S Suppl): S10-21. DOI: <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000002452> PMID: 31876601.

29. Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, Stevenson MA, Chen LB, Finberg RW, et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. Nat Med. 2000;6(4):435-42. DOI: <http://doi.org/10.1038/74697> PMID: 10742151.

30. Muralidharan S, Ambade A, Fulham MA, Deshpande J, Catalano D, Mandrekar P. Moderate alcohol induces stress proteins HSF1 and hsp70 and inhibits proinflammatory cytokines resulting in endotoxin tolerance. J Immunol. 2014;193(4):1975-87. DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.1303468> PMID: 25024384; PMCID: PMC4325985.

ГЕН БІЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКУ 70-2 (RS1061581) АСОЦІЮЄ З РОЗВИТКОМ ГОСТРИХ СЕРЕДНІХ ОТИТИВ У ДІТЕЙ

Л. П. Сидорчук, О. П. Саковець

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Гострий середній отит (ГСО) є одним із найпоширеніших дитячих захворювань у світі. Вражаючи мільйони дітей/підлітків щороку, ГСО створює серйозну проблему для охорони здоров'я. Незважаючи на те, що основні механізми розвитку ГСО відомі, молекулярні та генетичні особливості патогенезу захворювання потребують вивчення.

Мета дослідження. Встановити роль A1267G поліморфізму гена HSP70-2 (rs1061581) у розвитку ГСО у дітей, а також оцінити моделі успадкування захворювання та ризики тяжкості перебігу ГСО в когорті.

Матеріал та методи. У проспективному когортному дослідженні взяли участь 95 дітей із ГСО віком від 7 до 18 років. Серед обстежених дітей було 34,74% (n=33) дівчаток та 65,26% (n=62) хлопчиків. Дослідження проводили із дотриманням усіх вимог GCP, GLP, біомедичної етики щодо наукових медичних досліджень за участю людини. Інформовану згоду на участь у дослідженні підписали батьки кожної дитини. Учасників розподілили за віком (7-11 років (n=81) та 12-18 років (n=14)); тяжкістю ГСО (тяжкий – 45,26% (n=43), нетяжкий – 54,74% (n=52)), видом запалення слизових оболонок (катаральний – 52,63% (n=50), гнійний – 47,37% (n=45)). Контрольну групу склали 50 практично здорових дітей: 20 дівчаток (40,0%) і 30 хлопчиків (60,0%). За віком групи не відрізнялися ($p>0,05$). Поліморфізм гена HSP70-2 (rs1061581) досліджено методом якісної полімеразної ланцюгової реакції. Ризик оцінювали за відношенням ризику (RR) і шансів (OR) із 95% довірчим інтервалом (CI).

Результати. Мутація гена білка теплового шоку HSP70-2 (rs1061581) у дітей-мешканців Північної Буковини із ГСО зустрічається із частотою 35,79% (8,42% у гомозиготному стані), що на 11,79% частіше, ніж у практично здорових дітей ($\chi^2=4,20$; $p=0,04$). Розподіл генотипів 1267G>A поліморфізму гена HSP70-2 (rs1061581) у когорті обстежених загалом відповідає закону популяційної рівноваги Hardy-Weinberg ($\chi^2=1,36$; $p=0,243$) і за частотою алелей не відрізняється від середнього показника для європейських популяцій ($P_A=0,24-0,36$; $P_G=0,64-0,76$). Бінарна логістична регресія встановила ймовірність розвитку ГСО у дітей-носіїв А-алеля в рамках домінантної та адитивної моделей (OR=2,01; 95%CI: 1,01-4,06; $p=0,05$ та OR=2,01; 95%CI: 1,10-3,77; $p=0,03$) із найнижчим коефіцієнтом позавибіркового передбачення Акайке (KA=16,67 і 15,33).

Епідеміологічний аналіз підтвердив збільшення ризику появи ГСО у дітей-носіїв А-алеля гена HSP70-2 (rs1061581) майже удвічі (OR=1,76; OR 95%CI: 1,02-3,05; $p=0,026$) за найнижчих шансів у власників G-алеля, особливо у гомозиготному стані (OR=0,50; OR95%CI: 0,25-0,99; $p=0,035$). Окрім того, ймовірність тяжкого ГСО зростає у понад 7 разів за гнійних виділень із вуха у віці 7-11 років (OR=7,29; OR 95%CI: 1,44-37,01; $p=0,045$) із низькими шансами на його розвиток в пубертатному віці (12-18 років) (OR=0,14; OR 95%CI: 0,03-0,70; $p=0,019$).

Висновки. А-алель гена HSP70-2 (rs1061581) збільшує ризик ГСО майже удвічі в обстеженій когорті дітей. Ризик важкого перебігу ГСО зростає більш ніж у 7 разів за гнійних виділень із вуха у віці 7-11 років.

Ключові слова: гострий середній отит; ген HSP70-2 (rs1061581); діти; білок теплового шоку; ризики; запалення; тяжкість захворювання.

Contact Information:

Larysa Sydoruk – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Family Medicine Department, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: lsydoruk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=8428375700>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-7382-2017>

Oleksii Sakovets – Medical ENT doctor, Postgraduate Student, Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: oleksii.sakovets@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7215-3820>

Контактна інформація:

Сидорчук Лариса Петрівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: lsydoruk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=8428375700>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-7382-2017>

Саковець Олексій Петрович – ЛОР лікар, аспірант кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: oleksii.sakovets@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7215-3820>



Received for editorial office on 20/01/2025
Signed for printing on 20/03/2025

УДК. 616.216.2/3-002-071.3-089.844
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.7

О. Б. Боднар, Р. Ю. Рандюк

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)«МОДЕЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
МАТЕМАТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ
ХІРУРГІЧНОГО ДОСТУПУ ПРИ
ШКІРНО-ПІДШКІРНО-ФАСЦІАЛЬНОМУ
КЛАПТІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ
З ПІЛОНІДАЛЬНИМ СИНУСОМ»**Резюме.**

Пілонідальний синус залишається актуальною проблемою хірургії через високу частоту рецидивів (13,3-95,2%), післяопераційні ускладнення (4,2-25,0%) і тривалий термін лікування (30-70 днів). Відсутність єдиної загальноприйнятої тактики лікування обумовлює необхідність пошуку оптимальних хірургічних методів. Одним із перспективних підходів є шкірно-підшкірно-фасціальна пластика з використанням ротаційного лоскуту. Ця методика сприяє мінімізації натягу тканин і перерозподілу м'яких тканин у ділянці крижово-куприкової складки.

Мета дослідження. Створити математичну модель обґрунтування форми та параметрів оперативного доступу при лікуванні пілонідальної хвороби методом шкірно-підшкірно-фасціальна пластика з програмним рішенням.

Матеріали та методи. Проаналізовано 50 випадків пілонідального синусу у дітей, які знаходились на стаціонарному лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці, за період 2020-2023 рр., віком від 15 до 18 років. Пацієнти були поділені на дві групи: група I – діти прооперовані класичним методом (видалення пілонідального синусу з підшиванням країв рани до крижово-куприкової фасції) (n=35) та група II – втручання методом шкірно-фасціальної пластики з використанням власної математичної моделі (n=15). Аналізували терміни загोєння, інтенсивність больового синдрому (за візуальною аналоговою шкалою), тривалість оперативного втручання, тривалість госпіталізації, наявність ускладнень.

Результати. Розроблена математична модель ґрунтується на геометричному аналізі та оптимізації форми розрізу для мінімізації площі висічення при збереженні адекватного покриття патологічних норицевих отворів. Використано метод побудови оптимального дельтоподібного чотирикутника замість традиційного ромба. Враховано просторове розташування патологічних ходів та можливість ротаційного закриття дефекту. Оптимізовано розташування основного розрізу для мінімізації натягу тканин, що зменшує ризик післяопераційних ускладнень. Інтенсивність болю на першу добу у групі I була більш ніж удвічі нижчою, ніж в групі класичного лікування. На другу та третю добу інтенсивність болю була майже на 70% меншою у групі шкірно-підшкірно-фасціальної пластики порівняно з групою II. Тривалість госпіталізації у групі шкірно-підшкірно-фасціальної пластики була на 17% коротшою, ніж в групі II, тривалість болю була нижчою на 40% а кількість ускладнень була нижчою в 3,75 рази. Час заживлення був втричі нижчим у групі I.

Висновки. За розробленою моделлю просторового обґрунтування форми та параметрів оперативного доступу при пілонідальному синусі показано доцільність використання дельтоподібних розрізів, параметри яких визначаються розташуванням зовнішніх отворів норицевих ходів по відношенню до міжсідничної складки. Контур операційної рани з чітко визначеними геометричними параметрами розрахованого об'єкту дозволяє виконувати найбільш оптимізовані пластичні оперативні втручання при видаленні пілонідальної кісти, що покращує якість та наслідки лікування. Даний спосіб дозволяє зменшити інтенсивність на 70% та тривалість болю на 40% у дітей в післяопераційному періоді. При застосуванні цього способу кількість ускладнень знижується в 3,75 рази, а тривалість госпіталізації скорочується на 17%. Також він скорочує час заживлення рани втричі, що дозволяє рекомендувати шкірно-підшкірно-фасціальну пластику з розрахунками за допомогою математичної моделі як метод вибору при лікуванні пілонідального синусу.

Ключові слова: пілонідальний синус; шкірно-підшкірно фасціальна пластика; діти.

Вступ

Актуальність хірургічного лікування пілонідального синусу (ПС) на сучасному етапі обумовлена відсутністю загальноприйнятої тактики, що підтверджується високим рівнем післяопераційних ускладнень (4,2-25,0%), тривалим терміном лікування (30-70 днів), високою частотою рецидивів (13,3-95,2%) та пізнім зверненням пацієнтів за медичною допомогою (на стадії гнійного запалення). [1-5]

Домінуюча теорія етіології ПС у дитячому віці – вроджене походження, що зумовлює необхідність радикального видалення всіх елементів утворення в межах здорових тканин. [6]

Сучасні хірургічні методи лікування ПС повинні відповідати вимогам мінімальної інвазивності та щадливого відношення до тканин. Ці методи мають забезпечувати не тільки усунення причини захворювання, а також профілактику його рецидиву.

Одним із запропонованих сьогодні методів оперативного лікування ПС є шкірно-підшкірно фасціальна пластика (ШПФП), яка передбачає використання ротаційного клаптя, що забезпечує зменшення натягу післяопераційної рани та місцевий пластичний перерозподіл м'яких тканин в ділянці крижово-куприкової складки [7-11].

Залежно від поширеності патологічних ходів, особливо наявності вторинних та третинних норицевих отворів та їх просторового відношення один до одного метод може викликати необхідність дуже широкого висічення тканин, щоб видалити усі патологічні елементи задля уникнення рецидиву. Ця методика передбачає симетричне нанесення ромбоподібної розмітки, яка захоплює усі отвори в межах здорових тканин та видалення тканин згідно з нею аж до крижово-куприкової складки. Наступний етап – формування шкірно-підшкірно-фасціального клаптя (ШПФК) для закриття дефекту.

До недоліків такого методу відносяться: великий об'єм видалених тканин, що не відповідає концепції мініінвазивності, формування основного розрізу та розмір клаптя залежить від розташування первинних та вторинних норицевих отворів. Складність розрахування меж основного розрізу та клаптя, що може призводити до надлишкового натягу тканин та пов'язаних з цим ускладнень, таких як: нетримання швів, некроз країв рани та формування больового синдрому у післяопераційному періоді. А безпосередня близькість швів до анального отвору може також сприяти нагноєнню післяопераційної рани за рахунок інфікування власною флорою [12-17].

Відповідно до цього, потрібно використання класичного методу з побудовою ромба, який покриває усі отвори можна покращити, оскільки ромб не є фігурою, яка займає найменшу площу. Потрібно зробити виріз, який покриватиме усі патологічні місця. Класично для цього застосовують ромб. Однак ромб часто не є фігурою, що зайняла б найменшу площу. Тому виникла задача побудувати чотирикутник найменшої площі, який покривав би задані точки. Однак довільний чотирикутник не підійде. У такого типу операцій після завершення вирізана область (чотирикутник) має бути такою, щоб можна було зробити лоскут, який має накластися на виріз. Отже, з математичної сторони, чотирикутник повинен задовольняти ряд обмежень чи умов, щоб можливо було завершити операцію, зокрема при повороті лоскута проти годинникової стрілки на відповідний кут він має накластися на виріз.

Мета дослідження. Створити математичну модель обґрунтування форми та параметрів оперативного доступу при лікуванні пілонідальної хвороби методом ШПФЛ з програмним рішенням.

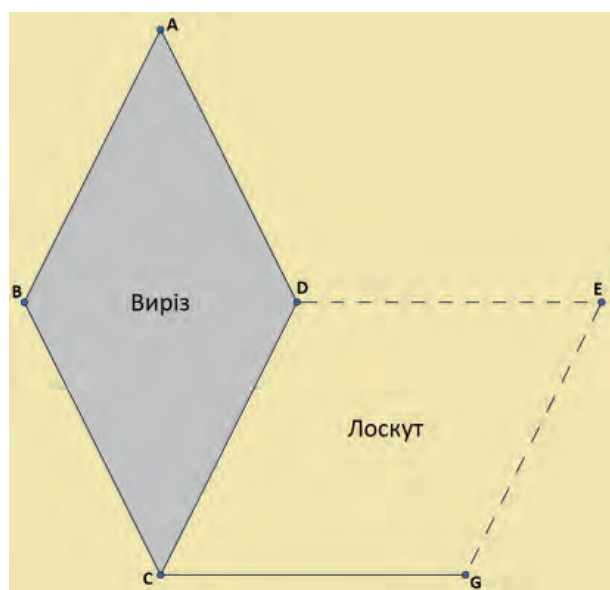
Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано 50 випадків ПС у дітей, які знаходились на стаціонарному лікуванні у КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці, за період 2020-2023 рр., віком від 15 до 18 років. Пацієнти були розподілені на дві групи: група I – діти, прооперовані класичним методом (видалення ПС з підшиванням країв рани до крижово-куприкової фасції) (n-35) та група II – втручання методом шкірно-фасціальної пластики з використанням власної математичної моделі (n-15).

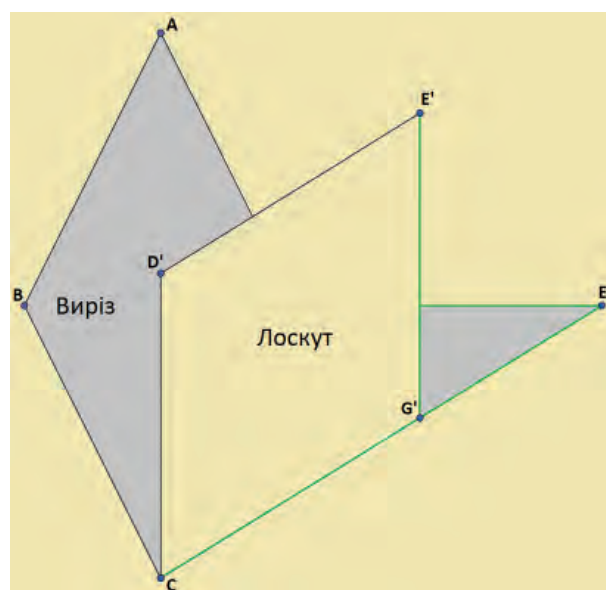
Аналізували терміни загоєння, інтенсивність больового синдрому (за візуальною аналоговою шкалою), тривалість оперативного лікування, тривалість госпіталізації, наявність ускладнень.

Математична модель

Створення математичної моделі почалося з постановки завдання. Потрібно розрахувати фігуру, яка буде відповідати наступним критеріям: бути чотирикутником, покривати усі первинні та вторинні норицеві отвори, займати найменшу можливу площу, відповідати можливості створенню лоскута, який буде можливо ротаційно накласти для закриття дефекту з співпадінням кутів (мал. 1).



а)



б)

Мал. 1. Класична ромбоподібна пластика

а) – визначення лоскута для класичного ромба. Пунктиром позначено місця розрізу.

б) – накладання лоскута на місце вирізу

Математична модель

Задано множини n точок $P_B = \{p_i^B \in \mathbb{R}^2, i = \overline{1, n}\}$ в такій координатній системі, що вісь ординат співпадає з центральною віссю людини, а вісь абсцис довільна (визначається так, як легше буде хірургу

задавати координати точок патологій). Точки P_B завжди можна перетворити так, щоб вони помістилися в область $D = [-1, 1] \times [-1, 1]$, тобто з множини P_B побудувати множину $P = \{p_i \in D, i = \overline{1, n}\}$. Позначимо

$$p_i^B = (x_i^B, y_i^B), p_i = (x_i, y_i);$$

$$p_{max}^B = \left(\max_{i=1, n} x_i^B, \max_{i=1, n} y_i^B \right) = (x_{max}^B, y_{max}^B),$$

$$p_{min}^B = \left(\min_{i=1, n} x_i^B, \min_{i=1, n} y_i^B \right) = (x_{min}^B, y_{min}^B);$$

$$D_B = [x_{min}^B, x_{max}^B] \times [y_{min}^B, y_{max}^B].$$

Тоді $p_i^B \in D_B$. Щоб перетворити P_B у P , зробимо паралельне перенесення області P_B на вектор $-p_0^B$, де $p_0^B = \left(0, \frac{y_{min}^B + y_{max}^B}{2} \right)$ – центр області D_B :

$$P'_B = \{p_i^B - p_0^B, p_i^B \in P_B\}$$

Таке перенесення збереже співпадіння осі ординат з центральною віссю людини та відцентрує точки

відносно осі абсцис. Позначимо найдовшу сторону області D_B як $l_{max} = \max(x_{max}^B - x_{min}^B, y_{max}^B - y_{min}^B)$. Тоді щоб з P'_B отримати P , застосуємо матрицю масштабування (scale) для випадку площини $M(s) = \begin{pmatrix} s & 0 \\ 0 & s \end{pmatrix}$

з таким коефіцієнтом s , що $\left(\frac{l_{max}}{2}, \frac{l_{max}}{2} \right) * M(s) = (1, 1)$. Зайдемо s :

$$\left(\frac{l_{max}}{2}, \frac{l_{max}}{2} \right) * \begin{pmatrix} s & 0 \\ 0 & s \end{pmatrix} = (1, 1)$$

$$\left(\frac{s l_{max}}{2}, \frac{s l_{max}}{2} \right) = (1, 1)$$

$$s = \frac{2}{l_{max}}$$

Отже, $P = \{p_i \mid p_i = (p_i^B - p_0^B) * M\left(\frac{2}{l_{max}}\right), i = \overline{1, n}\}$ – перетворення множини P^B на P так, що вісь ординат точок P співпадає з центральною віссю людини (бо співпадає з віссю ординат P^B), точки відцентровані від-

носно осі абсцис і знаходяться в області D . Наприклад, $P_B = \{(2, 3), (-2, 0), (1, -2)\}$, тоді $D_B = [-2, 2] \times [-2, 3]$, $p_0^B = (0, 0.5)$, $l_{max} = 5, s = 0.4$. Тоді $p_i, i = \overline{1, 3}$ знаходяться так:

$$p_1 = ((2, 3) - (0, 0.5)) * \begin{pmatrix} 0.4 & 0 \\ 0 & 0.4 \end{pmatrix} = (0.8, 1)$$

$$p_2 = ((-2, 0) - (0, 0.5)) * \begin{pmatrix} 0.4 & 0 \\ 0 & 0.4 \end{pmatrix} = (-1, -0.8)$$

$$p_3 = ((1, -2) - (0, 0.5)) * \begin{pmatrix} 0.4 & 0 \\ 0 & 0.4 \end{pmatrix} = (0.4, -1)$$

Перехід від P^B до P спростить відображення точок на екрані та дозволяє пропрацювати ідеї того, як будувати чотирикутник, використовуючи звичну декартову систему координат. Також від P зручно пере-

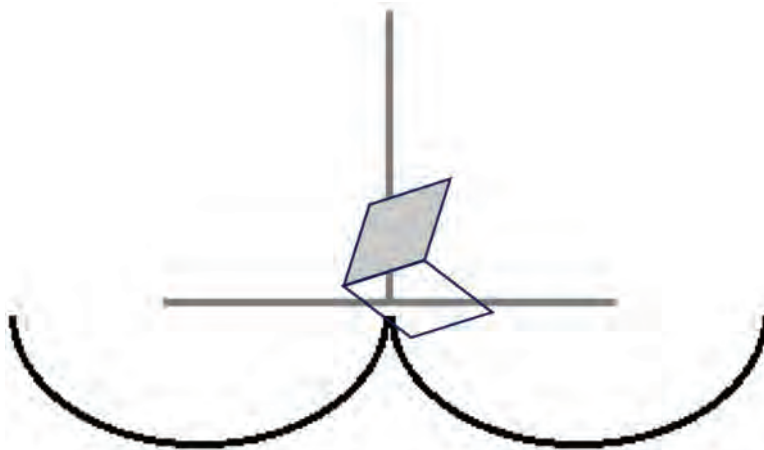
ходити в систему координат екрана, що потрібно буде для зображення точок у програмі. Введемо позначення для чотирикутника, який потрібно побудувати, як множину 4-х точок:

$$Q = \{q_i \in \mathbb{R}^2, i = \overline{1, 4}\}$$

Яким методом потрібно будувати Q , щоб, враховуючи те, що цей чотирикутник повинен коректно відповідати лоскуту, в результаті він був мінімальної площі? Як можна поміти на мал. 1 (б), після накладання лоскута CD' накладається на CB' , CG' на CD . Також для будь-якого чотирикутника CD (сторона вирізу) і CD' (сторона лоскута) повинні бути однаковими, з чого випливає, що у побудованому чотирикутнику 2 сторони мають бути рівні.

Наступне обмеження – кут нахилу вертикальної осі ромба до вертикальної осі системи координат. Цей кут не може бути надто великим, щоб не виникало неможливих хірургічних доступів (мал. 2.) Нехай не більше 15° .

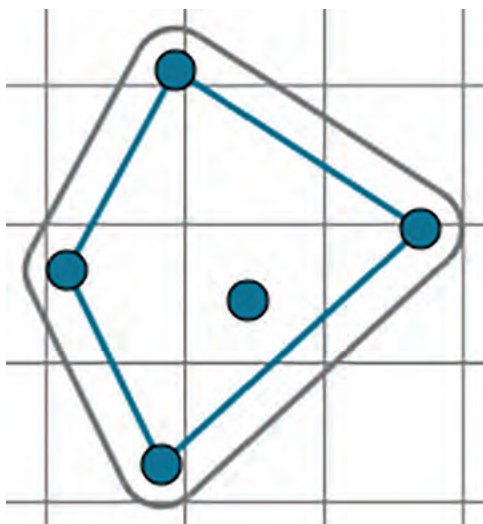
Також є обмеження на кути чотирикутника. Кути при вершинах A та C не можуть бути надто тупими чи занадто гострими (видовженими), тобто нехай $30^\circ \leq \angle A$ та $\angle C \leq 80^\circ$. Аналогічно з $\angle B$ та $\angle D$ однак вони вже повинні бути тупими, нехай $100^\circ \leq \angle B$ та $\angle D \leq 150^\circ$.



Мал. 2. Немоżliвий хірургічний доступ

Останнє, що потрібно ще врахувати, – це те, що повинен бути відступ між заданими точками та сторонами чотирикутника щонайменше 4 мм. Якщо побудувати опуклу

оболонку для точок P , тоді можна побудувати область з відступом (мал. 3, сірим кольором). Таким чином, чотирикутник повинен не перетинати цю область з відступом.



Мал. 3. Відступи від точок

Отже, складність задачі не лише в тому, щоб побудувати чотирикутник мінімальної площі, який має покривати усі задані точки, але й побудувати його так, щоб було витримано усі обмеження.

Розв'язання. Програма.

У останній версії програми реалізовано 3 способи побудови чотирикутника:

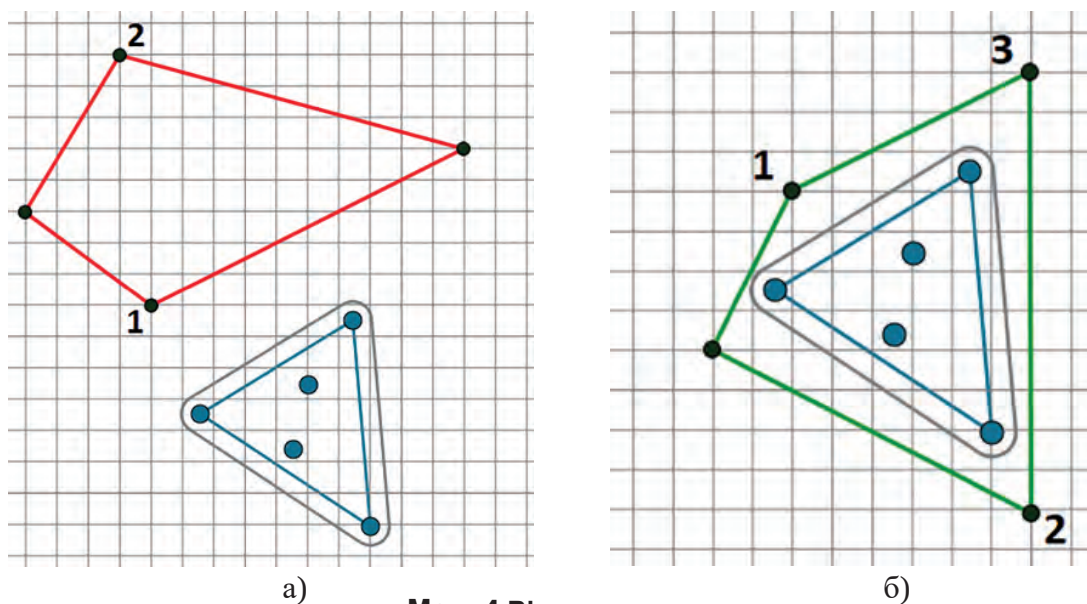
1. Чисельний метод побудови довільного чотирикутника, що задовольняє усі обмеження
2. Побудова дельтоїда чисельним методом
3. Класичний ромб

Незалежно від методу, варто взяти до уваги той факт, що для побудувати Q достатньо розглядати лише ті точки з P , які знаходяться на опуклій оболонці. Всі ж інші не впливають на Q . Тому введемо ще одне позначення $M \subseteq P$ – множина таких точок з P , що лежать на опуклій оболонці.

Чисельний метод

Наступний підхід – це чисельний метод, зміст якого використовувати сітку з фіксованою довжи-

ною однієї клітинки. Таким чином можна перебрати четвірки точок, з яких визначити найкращу, що задовольнить усі умови. Однак такий метод затратний відносно кількості операцій. Якщо взяти область 2×2 умовних одиниць та крок $h = 0.15$, то загальна кількість точок складатиме 169. Тоді кількість четвірок, які необхідно перебрати, становить $C_{169}^4 = \frac{169!}{4!165!} = \frac{169 \cdot 168 \cdot 167 \cdot 166}{4 \cdot 3 \cdot 2} = 32.7 \cdot 10^6$. Чим більший крок h , тим менша точність, тому необхідно брати h якомога меншим. Однак, чим менше крок h , тим значно більша кількість операцій. Тому потрібні оптимізації, зокрема можна оптимальніше виконувати сам перебір. Шляхом прямого перебору завжди будуть випадки, як на мал. 4, а). Немає змісту брати 2-гу точку з меншою ординатою, ніж у першій точці. Таким чином, починати обхід 2-ї точки можна не з початку сітки (скажемо, верхнього лівого кута), а від 1-ї точки. 3-тя точка все ж може мати меншу ординату, що продемонстровано на мал. 4, б).



Мал. 4 Відношення ординат

Ще одна оптимізація полягає в тому, що можна використати умову рівності 2-х сторін чотирикутника. З цієї умови випливає, що 4-та вершина лежить на колі з центром в нижній вершині (у вершині з найбільшою ординатою, позначимо цю точку

$$\begin{cases} x = a + r \cos t, \\ y = b + r \sin t. \end{cases}$$

Якщо підбирати так, щоб точність точок залишалася такою ж, як вихідна сітка, або дещо кращою, кількість операцій буде значно меншою, ніж за допомогою сітки. В останній версії програми ми надали користувачеві можливість задавати h . На початку роботи програми встановлюється оптимальне значення 0.12. З таким кроком програма досить точно знайде чотирикутник за менше ніж хвилину часу. Тим не менш, користувач може зменшити цей крок для більшої точності, однак це займе більше часу.

Побудова дельтоїда чисельним методом

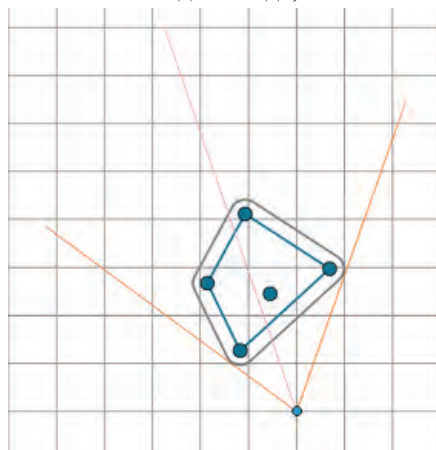
Цей спосіб також використовує сітку, однак будується не довільний чотирикутник, а дельтоїд. На основі властивостей дельтоїда достатньо вибирати лише одну точку на стіці, а від неї можна однозначно будувати 2 інші точки дельтоїда, а останню знахо-

вектором (a, b) та радіусом (позначимо r), який рівний стороні, що виходить з цієї вершини (a, b) . Це означає, що можна здійснити обхід по цьому колу з певним кроком t за допомогою параметричного рівняння кола

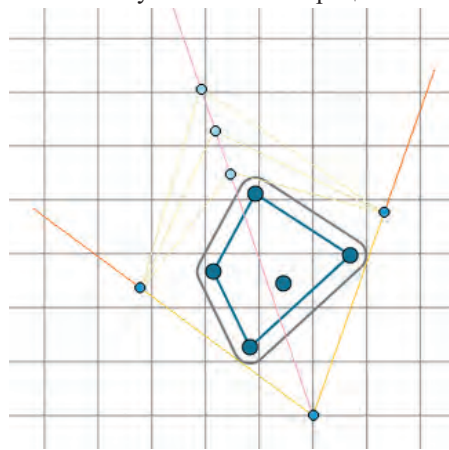
дити, виконавши обхід по прямій. Також плюсом є те, що властивості дельтоїда уже дають чотирикутник, в якого є 2 сусідні сторони рівними, що покриває одну умову задачі. Недолік цього методу те, що будується не загальний чотирикутник, а дельтоїд, який не для всіх випадків вхідних точок буде чотирикутником найменшої площі.

Нехай вибрали точку, як на мал. 5.

Від цієї точки проводяться дотичні до опуклої оболонки. Виходить кут з вершиною у початковій точці. Якщо провести бісектрису, то з властивостей дельтоїда випливає, що на цій бісектрисі лежить вершина дельтоїда. Таким чином, можна з певним кроком пройти точки, що належать бісектрисі, поки не знайдеться точка, яка дає дельтоїд, що задовольняє усі умови задачі (мал. 6). Це значно зменшує кількість операцій.



Мал. 5. Побудова дельтоїда



Мал. 6. Точка, яка задовільняє усі умови задачі

Результати дослідження та їх обговорення.

Тривалість оперативного лікування в обох групах була практично однаковою, становила до 50 хвилин, що вказує на те, що використання методу ШППП з розміткою відповідно до запропонованої математичної моделі не подовжує час операції.

Інтенсивність болю на першу добу у групі I була більш ніж удвічі нижчою, ніж в групі класичного лікування. На другу та третю добу інтенсивність болю була

майже на 70% меншою у групі шкірно-фасціальної пластики порівняно з групою підшивання до фасції (Табл. 1).

Ми вважаємо, що оперативне лікування з використанням лоскутів, розрахованих за допомогою математичної моделі, дозволяє зменшити травму тканин за рахунок зменшення об'єму операції та мінімізувати натяг тканин, що позитивно впливає на тривалість та інтенсивність болю в післяопераційному періоді.

Таблиця 1**Інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою**

Доби після операції	Виразеність больового синдрому	
	I група (шкірно-підшкірно-фасціальна пластика)	II група (підшиванням країв рани до крижово-куприкової фасції)
1 доба	2,1±1,0	5,5±0,5 p<0,05
2 доба	1,4±0,5	4,8±0,6 p<0,01
3 доба	1,1±0,7	3,8±0,8 p<0,02

Примітка: p < – ступінь вірогідності різниць показників порівняно з I групою

Тривалість госпіталізації у групи шкірно-фасціальної пластики була на 17% коротшою, ніж в групі II, а три-

валість болю була нижчою на 40%. Час заживлення був втричі нижчим у групі I. (Табл. 2)

Таблиця 2**Аналіз тривалості болю, часу госпіталізації та заживлення рани.**

Показники	I група (шкірно-підшкірно-фасціальна пластика)	II група (підшиванням країв рани до крижово-куприкової фасції)
Тривалість госпіталізації (дні)	6,6 ± 1,5	8 ± 1,8 p<0,05
Тривалість болю (дні)	6,0 ± 2,2	10 ± 2,0 p<0,02
Час заживлення (дні)	14,4 ± 2,6	42,7 ± 9,1 p<0,01

В обох групах ми спостерігали сероми, що вимагало встановлення дренажів до дна рани, терміном 1-2 доби. Не зважаючи на те, що усім дітям призначалась антибіотикотерапія в післяопераційному періоді, у випадках де були попередні розкриття абсцесів ПС, спостерігалось нагноєння рани. У таких випадках застосовували дренажування, санацію рани розчинами антисептиків (4-5 діб), накладання ранозаживлюю-

чих мазей. Набряк спостерігали в обох групах. Ми пов'язуємо його з натягом тканин через недостатню їх мобілізацію та інфікуванням тканин. Гематому спостерігали у 3-х випадках, що пов'язано з підвищенням кров'яного тиску після операції та недостатньому гемостазі дрібних капілярів. Часткове розходження країв рани було наслідком післяопераційного нагноєння у II групі (табл. 3).

Таблиця 3**Ускладнення після хірургічного лікування пілонідаального синусу**

Ускладнення	I група (шкірно-підшкірно-фасціальна пластика)	II група (підшиванням країв рани до крижово-куприкової фасції)
Серома	1	4
Нагноєння рани		10
Набряк	2	5
Гематома	1	2
Часткова неспроможність рани		2
Всього	4	15

Висновки

1. За розробленою моделлю просторового обґрунтування форми та параметрів оперативного доступу при пілонідаальному синусі показано доцільність використання дельтоподібних розрізів, параметри яких

визначаються розташуванням зовнішніх отворів норицевих ходів по відношенню до міжсідничної складки. Контур операційної рани з чітко визначеними геометричними параметрами розрахованого об'єкту дозволяє виконувати найбільш оптимізовані пластичні опе-

ративні втручання при видаленні пілонідальної кісти, що знижує кількість післяопераційних ускладнень у 3,75 рази та покращує якість та наслідки лікування.

2. Даний спосіб дозволяє зменшити інтенсивність на 70% та тривалість болю на 40% у дітей в післяопераційному періоді. При застосуванні цього способу

кількість ускладнень знижується в 3,75 рази, а тривалість госпіталізації скорочується на 17%. Також він скорочує час заживлення рани втрчі, що дозволяє рекомендувати шкірно-підшкірно фасціальну пластику з розрахунками за допомогою математичної моделі як метод вибору при лікуванні пілонідального синусу.

Література:

1. Albabtain IT, Alkhalidi A, Aldosari L, Alsaadon L. Pilonidal sinus disease recurrence at a tertiary care center in Riyadh. *Ann Saudi Med.* 2021;41(3):179-85. doi: 10.5144/0256-4947.2021.179 PMID: 34085545; PMCID: PMC8176377
2. Çakır M, Biçer M. Complications And Recurrence After The Karydakias Flap Surgery. *Pol Przegl Chir.* 2020;93(1):15-8. doi: 10.5604/01.3001.0014.4674 PMID: 33729169
3. Cai Z, Zhao Z, Ma Q, Shen C, Jiang Z, Liu C, et al. Midline and off-midline wound closure methods after surgical treatment for pilonidal sinus. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2024[cited 2025 Feb 20];1(1): CD015213. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10790338/pdf/CD015213.pdf> doi: 10.1002/14651858.CD015213.pub2 PMID: 38226663, PMCID: PMC10790338
4. Eastment J, Slater K. Outcomes of minimally invasive endoscopic pilonidal sinus surgery. *Asian J Endosc Surg.* 2020;13(3):324-8. doi: 10.1111/ases.12748 PMID: 31415131
5. Pérez-Bertólez S, Casal-Beloy I, Pasten A, Martín-Solé O, Salcedo P, Tapia L, et al. Pediatric endoscopic pilonidal sinus treatment: lessons learned after 100 consecutive cases. *Tech Coloproctol [Internet].* 2024[cited 2025 Feb 20];29(1):14. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10151-024-03049-4.pdf> doi: 10.1007/s10151-024-03049-4 PMID: 39656288
6. Tam A, Steen CJ, Chua J, Yap RJ. Pilonidal sinus: an overview of historical and current management modalities. *Updates Surg.* 2024;76(3):803-10. doi: 10.1007/s13304-024-01799-2 PMID: 38526695, PMCID: PMC11129967
7. Emile SH, Khan SM, Barsom SH, Wexner SD. Karydakias procedure versus Limberg flap for treatment of pilonidal sinus: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(7):1421-31. doi: 10.1007/s00384-021-03922-w PMID: 33839888
8. Fu C, Deng Y, Liu M. Limberg Flap for Recurrent Pilonidal Sinus. *Dis Colon Rectum [Internet].* 2023[cited 2025 Feb 20];66(6): e298. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10191206/pdf/dcr-66-e298.pdf> doi: 10.1097/DCR.0000000000002515 PMCID: PMC10191206
9. Ray K, Albendary M, Baig MK, Swaminathan C, Sains P, Sajid MS. Limberg flap for the management of pilonidal sinus reduces disease recurrence compared to Karydakias and Bascom procedure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Chir.* 2020;75(5):355-64. doi: 10.23736/S0026-4733.20.08362-5 PMID: 32975384
10. Saha KP, Uddin MA, Haroon-Or-Rashid M, Fatema B, Ahsanullah MR, Chowdhury AR, et al. Limberg Flap in Pilonidal Sinus: Experience in Shaheed Suhrawardy Medical College Hospital. *Mymensingh Med J.* 2021;30(2):442-6. doi: 10.4293/JSL.2017.00043
11. Sahin A, Gurcan Simsek, Arslan K. Unroofing Curettage Versus Modified Limberg Flap in Pilonidal Disease: A Retrospective Cohort Study. *Dis Colon Rectum.* 2022;65(10):1241-50. doi: 10.1097/DCR.0000000000002227 PMID: 34840296
12. Aljarrah J, Alrawashdeh I, Debian M, Harahsheh T, Aldurgham A, Alshehabat L, et al. Limberg flap for previously recurrent complex sacrococcygeal pilonidal sinus surgeries. *Acta Chir Plast.* 2024;66(3):120-3. doi: 10.48095/ccachp2024120 PMID: 39800555
13. Gezer HÖ, Ezer SS, İnce E, Temiz A. Treatment of young patients with pilonidal sinus disease with the original (unmodified) Limberg flap standardized for the first time. *Pediatr Int.* 2020;62(10):1171-6. doi: 10.1007/s00104-025-02252-9 PMID: 39966137
14. Gojayevev A, Erkent M, Aydin HO, Aydoğan C, Avci T, Tırnova İ, et al. Comparative Outcomes of Surgical Techniques for Pilonidal Sinus: A Turkish Retrospective Study. *Med Sci Monit [Internet].* 2025[cited 2025 Feb 20];31: e947466. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11871746/pdf/medscimonit-31-e947466.pdf> doi: 10.12659/MSM.947466 PMID: 39995244, PMCID:11871746
15. Lu W, Huang S, Ye H, Xiang S, Zeng X. The application of ERAS in pilonidal sinus: comparison of postoperative recovery between primary suture and Limberg flap procedure in a multicenter prospective randomized trial. *Front Surg [Internet].* 2024[cited 2025 Feb 20];11:112092. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11208466/pdf/fsurg-11-1120923.pdf> doi:10.3389/fsurg.2024.1120923 PMID: 38939076, PMCID: PMC11208466
16. Obokhare I, Amajoyi RC. Pilonidal Disease: To Flap or Not to Flap. *Adv Surg.* 2023; 57(1):155-69. doi: 10.1016/j.yasu.2023.04.011 PMID: 37536851
17. Pilonidal Sinus Disease: Early Surgery and the Limberg Flap Improve Patient Outcomes. *Adv Skin Wound Care [Internet].* 2021[cited 2025 Feb 20];34(2):63. Available from: https://journals.lww.com/aswcjournal/fulltext/2021/02000/pilonidal_sinus_disease_early_surgery_and_the.1.aspx doi: 10.1097/01.ASW.0000732044.51330.e7 PMID: 33443909

MODEL-BASED JUSTIFICATION OF GEOMETRICPARAMETERS FOR SURGICAL ACCESS INCUTANEOUS-SUBCUTANEOUS-FASCIAL PLASTY FOR PILONIDAL SINUS TREATMENT IN CHILDREN

O. Bodnar, R.Randiuk

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

Summary.

Pilonidal sinus (PS) remains a relevant surgical problem due to its high recurrence rate (13.3-95.2%), postoperative complications (4.2-25.0%), and prolonged treatment period (30-70 days). The lack of a universally accepted treatment strategy necessitates the search for optimal surgical techniques. A promising approach is the cutaneous-subcutaneous-fascial plasty with a rotational flap, which helps to reduce tissue tension and redistribute soft tissues in the sacrococcygeal region.

Objective. To develop a mathematical model to justify the shape and parameters of the surgical access for pilonidal disease treatment using the cutaneous-subcutaneous-fascial plasty method with a computational solution.

Materials and Methods. We analyzed 50 pediatric cases of PS in patients aged 15-18 years who underwent inpatient treatment at the Municipal Children's City Clinical Hospital in Chernivtsi between 2020 and 2023. The patients were divided into two groups: Group I (n=35): Underwent classical technique (excision of PS with suturing of wound edges to the sacrococcygeal fascia). Group II (n=15): Underwent subcutaneous fascial flap plastic surgery using a customized mathematical model. The following parameters were analyzed: healing time, pain intensity (assessed by visual analog scale), duration of surgery, length of hospital stay, postoperative complications.

Results. The mathematical model is based on geometric analysis and optimization of the incision shape to minimize the excision area while ensuring adequate coverage of pathological fistulous openings. An optimal quadrilateral shape was used instead of the traditional rhomboid shape. Spatial relationships of pathological tracts and rotational flap closure were considered. The primary incision was optimized to reduce tissue tension and decrease the risk of postoperative complications. On day 1, pain intensity in group II was more than twice as low as in the classic surgery group. On the second and third days, pain intensity was nearly 70% lower in the SFFP group compared to the classic closure group. Hospital stay was 17% shorter in the SFFP group and pain duration was 40% less than in the classic group. Wound healing time was almost 70% shorter in group II compared to group I.

Conclusions. 1. The developed model for spatial justification of surgical access in pilonidal sinus treatment demonstrated the effectiveness of delta-shaped incisions, whose parameters are determined by the location of the external fistulous openings relative to the intergluteal fold. A precisely calculated incision contour allows for optimized plastic surgery procedures, reducing postoperative complications by 3.75 times and improving overall treatment outcomes. 2. The proposed method reduces postoperative pain intensity by 70% and pain duration by 40% in pediatric patients. In addition, it reduces wound healing time by a factor of 3, making subcutaneous fascial flap plastic surgery with mathematical model-based calculations a recommended technique of choice for pilonidal sinus treatment.

Keywords: Pilonidal Sinus; Cutaneous-Subcutaneous-Fascial Plasty; Children.

Контактна інформація:

Боднар Олег Борисович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: oleg1974rol@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4390-3336>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204584515>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/I-2447-2016>

Рандюк Роман Юрійович – аспірант кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: randyk.roman@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3958-7035>

Contact Information:

Oleg Bodnar – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief of the Department of Pediatric Surgery, Otolaryngology and Ophthalmology, Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: oleg1974rol@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4390-3336>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204584515>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/I-2447-2016>

Randiuk Roman Yuriyovich – PhD student of the Department of Pediatric Surgery, Otolaryngology and Ophthalmology Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: randyk.roman@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3958-7035>



Надійшло до редакції 30.01.2025 р.
Підписано до друку 20. 03.2025 р.

UDK: 616.81-031-053.1

10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.8

U. Jabborov, X. Xatamov

Republican perinatal center of the ministry of health
of the republic of Uzbekistan
(Tashkent, Republic of Uzbekistan)

CELLULAR IMMUNITY INDICATORS IN NEWBORNS WITH HEMOLYTIC DISEASE UNDERGOING HIGH-TECH FETAL SURGERY

Summary

One of the most serious complications of pregnancy in women is fetal and neonatal hemolytic disease, which develops as a result of the breakdown of red blood cells in the fetus under the influence of maternal anti-Rhesus antibodies.

The aim of the study: Was to evaluate cellular immunity factors such as CD3+ basic T-lymphocytes, CD4+ T-helper cells, CD8+ T-suppressors, CD16+ T-killers, CD20+ B-lymphocytes and immunoregulatory index, in the cord blood of newborns with hemolytic disease caused by Rhesus conflict in pregnant women and who were treated in the antenatal period by intrauterine, intravascular hemotransfusion to the fetus.

Materials and methods: The studies were conducted at Republican perinatal center for the year 2024. A total of 50 newborns participated in the study and were divided into 3 groups. The 1st main group of 20 newborns with hemolytic disease who underwent «intrauterine, intravascular fetal hemotransfusion» surgery in the prenatal period, the 2nd comparison group of 20 newborns with hemolytic disease who did not undergo fetal surgery in the prenatal period, and the 3rd control group of 10 healthy newborns. All immunological studies were conducted at the Institute of Immunology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

Conclusions. Intrauterine intravascular hemotransfusion to the fetus not only improves hematological parameters of fetal blood, but also improves the indicators of cellular immunity, in particular, contributes to the increase in the number of T lymphocytes, which favorably affects T-cell immunity and prevents the formation of immunodeficiency state at birth.

Keywords: Rh-immunization; Hemolytic Disease of the Newborn (HDN); CD3+; CD4+; CD8+; CD16+; CD20+; T-Lymphocytes; Immunoregulatory Index (IRI); B-lymphocytes; Intrauterine Intravascular Blood Transfusion (IIBT).

Introduction

Republican perinatal center (RPC) is a facility where pregnant women with Rh immunization are concentrated for high-tech fetal surgeries, who have complicated obstetric-perinatal history (pregnancy losses, perinatal losses, disabled children). But at the same time in RPC perinatal mortality rates have a positive dynamics of change over the last 3 years. For example, if in 2021 the perinatal mortality rate was 18.4%, in 2022 18.9% and in 2023 17.5%. The percentage of Haemolytic Disease of the Newborn (HDN) in the neonatal mortality rate for RPCs is constantly decreasing, i.e. 6.4% (4) in 2021, 6.5% (5) in 2022 and 0% (0) in 2023. This situation is explained by the fact that in recent years fetal surgery has been widely introduced and successfully performed in RPC, which undoubtedly affects neonatal outcomes [1, 2]. To date, intrauterine, often repeated, intravascular hemotransfusion to the fetus during the antenatal period is considered the only reasonable therapy for fetal hemolytic disease [3, 4, 5]. According to some authors, the development of adverse pregnancy outcomes is often associated with gestational age and the timing of the first intrauterine intravascular blood transfusion (IIBT). Also, in terms of analysis of peak blood flow velocity in the middle cerebral artery (PBFV MCA), the development of adverse perinatal outcomes has been noted in pregnant women with PBFV MCA values of >1.5 MoM [6, 7]. IIBT is a progressive method of treatment of hemolytic diseases of the fetus, and many authors of modern obstetrics give due attention to this method of therapy, but at the same time they point out that blood transfusions, often multiple transfusions, which increase the level of hemoglobin, do not remove toxic bilirubin from the fetal body. Antibodies circulating in the newborn's body de-

stroy its own and transfused donor red blood cells for one month after birth [8, 9]. Due to this fact, all newborns after birth are diagnosed with HDN and require replacement blood transfusion (RBT) [10]. Authors have studied some indicators of adaptive cellular immunity in newborns with hemolytic disease who received intrauterine, intravascular blood transfusion to the fetus in the prenatal period [11]. There are data in the literature that against the background of chronic hypoxia of severe degree due to severe hemolytic anemia in the cellular immunity link in the fetus there are serious changes in the form of stress-induced mobilization of CD34+ from hematopoietic organs to the peripheral blood, increase in natural killer cells, decrease in CD8+, CD4+ cells [12, 13, 14]. Based on the above data, we decided to study the indicators of innate cellular immunity in newborns with hemolytic disease.

Immunologic methods of research: Studies of immune status of newborns in umbilical cord blood were conducted on the 1st day of life in the Laboratory of Basic Immunology at the Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. Determination of cellular immunity included CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD16+/56+ and was carried out using monoclonal antibodies of the company BD (USA) by flow cytometry (BD Accury C6). The immunoregulatory index (IRI), which is the ratio of the number of CD4+ T helper cells to the number of CD8+ T lymphocytes, was calculated manually. The normal IRI in healthy children and adults is greater than one.

Statistical processing of the results was carried out using methods of parametric and nonparametric analysis.

Accumulation, correction, systematization of the initial information and visualization of the obtained results were carried out in Microsoft Office Excel 2018 spreadsheets. Statistical analysis was performed using the program IBM SPSS Statistics v.26 (developer – IBM Corporation). When comparing means in normally distributed populations of quantitative data, Student's t-criterion was calculated. The obtained values of Student's t-criterion were evaluated by comparing them with critical values. Differences in the indicators were considered statistically significant at the level of significance $p < 0.05$.

Results and Discussion: We aimed to perform immunologic studies and to justify the efficacy of fetal intrauterine intravascular hemotransfusion by assessing cellular immunity in newborns who underwent fetal surgery. Therefore, immunological studies of cellular immunity were performed in cord blood of newborns with HDN who underwent intrauterine hemotransfusion and those who did not undergo fetal hemotransfusion. The results are summarized in Table-1 below.

Analysis of the results showed that the number of CD3+ T lymphocytes in the comparison group was significantly

reduced by 2.2 times compared to the control group, and in the main group the number of CD3+ T lymphocytes was not significantly different and the reduction was only 1.2 times. This indicates that after intrauterine hemotransfusion there is an improvement in the indicators of cellular immunity, in particular, an increase in the number of T lymphocytes, which favorably affects T-cell immunity and prevents the formation of immunodeficiency state at birth. The number of helper/inducer T lymphocytes CD4+ in the comparison group was also significantly reduced in comparison with the control values in 2.2 times, and in the main group of helper T lymphocytes CD4+ the reliable difference was not observed and the reduction was only 1.2 times.

Indicators of T-cytotoxic lymphocytes CD8+ in the comparison group were significantly increased by 1.4 times in comparison with the control group, and in the main group the number of CD8+ cells was not significantly different and the increase was only 1.1 times. The immunoregulatory index was significantly reduced in the comparison group by 2.7 times in relation to the data of the control group, and in the main group this index was reduced only 1.3 times in relation to the control and there was no significant difference.

Table-1

Main cell parameters of newborn birth immunity (umbilical cord blood), (M $\pm$ m, %)

Parameters	Main group (n-20)	Comparison group (n-20)	Control group (n-10)
CD3+, %	47,88 $\pm$ 1,96	28,66 $\pm$ 1,51 *	62,44 $\pm$ 5,31
CD4+, %	39,24 $\pm$ 2,38	21,55 $\pm$ 1,78 *	47,53 $\pm$ 5,52
CD8+, %	20,46 $\pm$ 1,22	25,82 $\pm$ 1,66 *	18,60 $\pm$ 3,36
CD4+/CD8+, (IRI)	1,67 $\pm$ 0,18	0,85 $\pm$ 0,06 *	2,32 $\pm$ 0,24
CD20+, %	12,34 $\pm$ 1,75	19,42 $\pm$ 1,56	17,56 $\pm$ 1,64
CD16+/CD56+, %	9,55 $\pm$ 1,45	14,66 $\pm$ 2,42 *	8,35 $\pm$ 1,24

Note: * – reliability of differences with the control group $p < 0.05$

The results of the study of CD20+ B lymphocytes in the group of newborns with traditional management was insignificantly increased and no significant difference was observed. The same unreliable difference was found with CD20+ B lymphocytes in the main group in relation to the values of the control group.

Analysis of killer activity of immunity of newborns showed that the number of killer lymphocytes CD16+/56+ in the comparison group was significantly increased by 1.8 times, and in the main group the number of killer lymphocytes CD16+/56+ was increased only by 1.1 times, which is not a significant difference compared to the values of the control group.

Based on our results, it can be concluded that against the background of intrauterine and intravascular hemotransfusion to the fetus in the prenatal period, there is an improvement of cellular immunity factors in the newborn, as evidenced by our findings. It should be noted that we found a significant increase in the total number of T lymphocytes, T helpers/inducers and IRI, which are the main components of immunity and form a full cellular immune response of the organism regardless of age, moreover, prevent the formation of immunodeficiency.

Conclusions

1. The number of CD3+ T lymphocytes and CD4+ T helper cells was significantly reduced by 2.2 times in the comparison group compared to the control group. The immunoregulatory index (IRI) was also reduced by 2.7 times in the comparison group compared to the control group, and there was no significant difference in the main group.

2. The number of CD8+ cytotoxic lymphocytes and CD16+ killer lymphocytes were significantly increased by 1.4 times and 1.8 times, respectively, compared with the neonates in the control group.

3. CD20+ B lymphocyte counts in both groups of newborns in the main and comparison groups were not significantly different from those in the healthy newborn group.

4. Intrauterine, intravascular hemotransfusion to the fetus not only improves hematological parameters of fetal blood, but also improves the indicators of cellular immunity, in particular, contributes to the increase in the number of T lymphocytes, which favorably affects T-cell immunity and prevents the formation of immunodeficiency state at birth.

References:

1. Prescott B, Jackson DE. Effective management of foetal anaemia in Rh(D) alloimmunised pregnant women with intrauterine transfusion: a Systematic Review. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2024;46(3):289-99. doi: 10.1016/j.htct.2023.07.013 PMID: 38278670; PMCID: PMC11221247
2. Ahmedov M, Rechel B, Alimova V, Azimov R. Primary health care reform in Uzbekistan. *Int J Health Plann Manage.* 2007;22(4):301-18. doi: 10.1002/hpm.897 PMID: 17726712
3. Zwiers C, Lindenburg ITM, Klumper FJ, de Haas M, Oepkes D, Van Kamp IL. Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017(2):180-6. doi: 10.1002/uog.17319 PMID: 27706858; PMCID: PMC5601196
4. Snelgrove JW, D'Souza R, Seaward PGR, Windrim R, Kelly EN, Ryan G. Predicting Intrauterine Transfusion Interval and Perinatal Outcomes in Alloimmunized Pregnancies: Time-to-Event Survival Analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(6):425-32. doi: 10.1159/000499972 PMID: 31195389
5. Sánchez-Durán MÁ, Higuera MT, Halajdian-Madrid C, Avilés García M, Bernabeu-García A, Maiz N, et al. Management and outcome of pregnancies in women with red cell isoimmunization: a 15-year observational study from a tertiary care university hospital. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2019[cited 2025 Jan 30];19(1):356. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6794826/pdf/12884_2019_Article_2525.pdf doi: 10.1186/s12884-019-2525-y PMID: 31615430; PMCID: PMC6794826
6. Ree IMC, van 't Oever RM, Zwiers C, Verweij EJT, Oepkes D, de Haas M, et al. Are fetal bilirubin levels associated with the need for neonatal exchange transfusions in hemolytic disease of the fetus and newborn? *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2021[cited 2025 Jan 30];3(3):100332. Available from: <https://www.ajogmfm.org/action/showPdf?pii=S2589-9333%2821%2900027-6> doi: 10.1016/j.ajogmfm.2021.100332 PMID: 33609759
7. Jabborov UU, Reimova MK. Placental hormones in pregnant women with various types of injuries. *Art of Medicine. International Medical Scientific Journal.* 2023;29;3(1):235-40. Available from: <https://www.artofmedicineimsj.us/index.php/artofmedicineimsj/article/view/235/222>
8. Remy KE, Hall MW, Cholette J, Juffermans NP, Nicol K, Doctor A, et al. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion.* 2018;58(3):804-15. doi: 10.1111/trf.14488 PMID: 29383722; PMCID: PMC6592041
9. Jabborov UU, Rasul-Zade YG. Perinatal obstetric outcomes in women with rhesus-negative blood. *PalArch's Journal of Archaeology of Egypt/Egyptology.* 2020;17(6):13872-8. Available from: <https://archives.palarch.nl/index.php/jae/article/view/3948/3897>
10. Koç H, Kaya Mİ, Koca N. From Diagnosis to Management: Navigating the Complex Terrain of Granulomatous Disease. *DAHÜDER Medical Journal.* 2024;4(2):35-53. doi: 10.56016/dahudermj.1459557
11. Nodine PM, Arruda J, Hastings-Tolsma M. Prenatal environment: effect on neonatal outcome. In: Gardner SL, Carter BS, Enzman-Hines M, Hernandez JA, editors. *Handbook of Neonatal Intensive Care.* 7th ed. Mosby: Elsevier; 2011. p. 13-39.
12. Boardman J, Groves A, Ramasethu J, editors. *Avery & MacDonald's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn.* Lippincott Williams & Wilkins; 2021. 1184 p.
13. Dziegiel MH, Krog GR, Hansen AT, Olsen M, Lausen B, Nørgaard LN, et al. Laboratory Monitoring of Mother, Fetus, and Newborn in Hemolytic Disease of Fetus and Newborn. *Transfus Med Hemother.* 2021;48(5):306-15. doi: 10.1159/000518782 PMID: 34803574; PMCID: PMC8578801
14. Sampat K, Losty PD. Fetal surgery. *Br J Surg.* 2021;108(6):632-7. doi: 10.1093/bjs/znaa153 PMID: 33720314

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГЕМОЛІТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВИСОКОТЕХНОЛОГІЧНОЇ ФЕТАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ

У. У. Джабборов, К. М. Хатамов

Республіканський перинатальний центр МОЗ Республіки Узбекистан
(м.Ташкент,ю Республіка Узбекистан)

Резюме.

Одним із найбільш серйозних ускладнень вагітності у жінок є гемолітична хвороба плода та новонародженого, яка розвивається внаслідок розпаду еритроцитів у плода під впливом антирезусних антитіл матері.

Мета дослідження: оцінити такі фактори клітинного імунітету, як CD3+ основні Т-лімфоцити, CD4+ Т-хелпери, CD8+ Т-супресори, CD16+ Т-кілери, CD20+ В-лімфоцити та імунорегуляторний індекс, у пуповинній крові новонароджених з гемолітичною хворобою, спричиною резус-конфліктом, у вагітних жінок та які проходили лікування в антенатальний період шляхом внутрішньоутробного, внутрішньосудинного переливання крові плоду.

Матеріали і методи. Дослідження проводились у Республіканському перинатальному центрі у 2024 році. У дослідженні взяли участь 50 новонароджених, які були розподілені на 3 групи. 1-ша основна група – 20 новонароджених із гемолітичною хворобою, яким у внутрішньоутробному періоді виконано оперативне втручання «внутрішньоутробна внутрішньосудинна гемотрансфузія плоду», 2-га група порівняння – 20 новонароджених із гемолітичною хворобою, яким у внутрішньоутробному періоді не проводились операції на плоді, 3-я контрольна група – 10 здорових новонароджених. Всі імунологічні дослідження проводилися в Інституті імунології Академії наук Республіки Узбекистан.

Висновки. Внутрішньоутробне внутрішньосудинне переливання крові плоду не тільки покращує гематологічні показники крові плода, але й покращує показники клітинного імунітету, зокрема сприяє збільшенню кількості Т-лімфоцитів, що сприятливо впливає на Т-клітинний імунітет і запобігає формуванню імунодефіцитного стану при народженні.

Ключові слова: резус-імунізація; гемолітична хвороба новонароджених; CD3+; CD4+; CD8+; CD16+; CD20+; Т-лімфоцити; імунорегуляторний індекс; В-лімфоцити; внутрішньоутробне внутрішньосудинне переливання крові.

Contact information:

Ulugbek Jabborov – MD, associate professor Obstetrician-gynecologist of the Republican Perinatal Center (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

e-mail: uljab@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8706-3964>

Xoldor Xatamov – Obstetrician-gynecologist of the maternity department of the Republican Perinatal Center (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

e-mail: spark.sss9737@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9570-1282>

Контактна інформація:

Джабборов Улугбек Узокович – кандидат медичних наук, доцент, акушер-гінеколог Республіканського перинатального центру (м. Ташкент, Республіка Узбекистан)

e-mail: uljab@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8706-3964>

Хатамов Ксолдор Мансурович – лікар акушер-гінеколог пологового відділення Республіканського перинатального центру (м. Ташкент, Республіка Узбекистан)

e-mail: spark.sss9737@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9570-1282>



Received for editorial office on 07/12/2024

Signed for printing on 20/03/2025

УДК 618.3:616.988:618.36-008.6+616-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.9

**Т. К. Знаменська¹, Т. Д. Задорожна¹,
О. О. Мельник², Ю. М. Бондаренко¹,
Ю. В. Марушко³**

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України»¹ (м. Київ, Україна),
Донецький національний медичний університет²
(м. Кропивницький, Україна),
Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця³ (м. Київ, Україна)

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ ЗІСТАВЛЕННЯ ЗМІН У СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА- ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ» ПІД ВПЛИВОМ COVID-19 ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ

Резюме

COVID-19 є глобальною медико-соціальною проблемою лікарів різних спеціальностей. SARS-CoV-2 інфекція може впливати на перебіг вагітності у жінок, пренатальний стан плода та адаптацію новонародженої дитини після народження. Специфічний симптомокомплекс проявів під впливом дії вірусу SARS-CoV-2 на організм вагітної, призводить до значних змін плацентарного кровообігу та порушує послідовний розвиток плода та адаптацію новонародженого.

Мета дослідження: Проведення клініко-морфологічного дослідження змін у системі «мати-плацента-плід-новонароджений» у матерів, що перенесли COVID-19 під час вагітності.

Результати та їх обговорення: Ретроспективно-проспективне дослідження проводилося на базі ДУ протягом 2021-2023 рр. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Всього в дослідженні взяли участь 141 вагітна жінка: основну групу склали 116 вагітних, які перехворіли на COVID-19 в залежності від триместру вагітності (група I-III), контрольна група складала 25 здорових жінок. Проведено морфологічне дослідження їхніх плацент та новонароджених відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації. Всі жінки основної групи мали певні проблеми під час вагітності та формували відповідні фактори ризику для народження їхніх немовлят. У плацентах жінок з перенесенням COVID-19, переважно в 1 та 3 триместрах вагітності, діагностовано ознаки плацентарної дисфункції, передчасного дозрівання з гіпо/гіперплазією, петрифікацією, деструкцією судин та тромбозом. Порушення постнатальної адаптації було встановлено у дітей, переважно в I та III основних груп, при $p = 0,018$. Діти цих груп частіше народжувалися в середньо-тяжкій та тяжкій асфіксії, $p = 0,011$; респіраторні порушення мали в 2,4 рази частіше діти III групи та потребували інтенсивної терапії, $p = 0,015$. Постгіпоксична кардіопатія діагностована у кожній з 3 дитини з цих груп, $p = 0,016$. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, $p = 0,005$, СЕК та ВШК за даними нейросонографії у 2,8 рази та 1,9 рази частіше виявлялися у новонароджених I та III груп. Були виявлені запальні зміни внутрішніх органів у дітей основної групи.

Висновок: Результати проведених досліджень свідчать про необхідність вивчення механізму передачі інфекції від матері до дитини, змін фето-плацентарного бар'єру та характерних порушень перебігу неонатального періоду у дітей від матерів, що перехворіли на COVID-19.

Ключові слова: COVID-19; система «мати-плацента-плід-новонароджений»; діти; SARS-CoV-2 інфекція; фето-плацентарний бар'єр; порушення; морфологічне дослідження.

Вступ.

COVID-19 є глобальною медико-соціальною проблемою, його поширеність зростає у всьому світі. SARS-CoV-2 призводить до пошкодження внутрішніх органів та формування мультисистемного запального синдрому з ураженням органів і систем людини [1]. За даними літератури, він може впливати на перебіг вагітності у жінок, пренатальний стан плода та постнатальну адаптацію новонародженої дитини [2].

Окремі літературні дані свідчать про негативний вплив перенесеного COVID-19 у жінок під час вагітності на стан фето-плацентарного кровообігу в плода та новонародженої дитини постнатально [3,4,14]. Відомо, що зміни плаценти матерів, які перенесли COVID-19 під час вагітності, сприяють розвитку гіпоксії, ендотеліальної дисфункції та забезпечують гіперергічний характер імунних реакцій. Цей специфічний симптомокомплекс призводить до значних змін плацентарного кровообігу та порушує послідовний розвиток плода [3,5,6,7,14].

Плацента – стратегічно важливий орган під час вагітності, виконує бар'єрну, імунну, обмінну, трофічну

та дихальну функції, є есенціальним джерелом розвитку та росту дитини. Вірус SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати клітини плаценти через рецептори ACE2, які експресуються у синцитіотрофобласті, та спричиняє його дегенерацію, зменшуючи товщину плацентарного бар'єру, сприяє проникненню вірусу та токсичних метаболітів до тканин плода. Морфологічні зміни плаценти у жінок із COVID-19 включають судинні, запальні, структурні та функціональні порушення [8,9,10,11]. Водночас, ці зміни впливають на розвиток плода, можуть призводити до затримки внутрішньоутробного розвитку, передчасних пологів чи, у найбільш критичних випадках, до загибелі плода при її дисфункції. Плацента жінок, інфікованих COVID-19, нерідко має аномально велику масу, що пов'язано з компенсаторними механізмами у відповідь на гіпоксію плода [12-17]. Під час гістологічного аналізу часто виявляються вогнища інфаркту та кальцифікатів як результату локальних тромбозів і ішемії тканин плаценти. Фібринові відкладення та мікроінфаркти порушують нормальну функцію плаценти з формуванням ділянок

некрозу та гіперперфузії плаценти. Це зменшує кількість функціональних ворсин та порушує обмінну і трофічну функції [18-22]. На даний час патофізіологічні механізми внутрішньоутробного програмування порушень в системі «мати-плацента-плід-новонароджений» ще остаточно не з'ясовані та потребують уточнення.

Доведено, що ризик неонатальної SARS-COV-2 інфекції в результаті перинатальної/постнатальної передачі невеликий при дотриманні рекомендованих запобіжних заходів, але медична допомога дитині при реалізації інфікування дотепер є проблемним питанням [23]. За даними літератури, перебіг неонатального періоду у дітей від матерів, інфікованих COVID-19, в більшості випадків буває легким або безсимптомним [24,25]. Однак, побоювання з приводу швидкого погіршення дихання внаслідок ураження дихальної системи при субклінічному перебігу захворювання, в окремих випадках і обмежених варіантах лікування означають, що новонароджені від матерів, інфікованих COVID-19, класифікуються як «група ризику» [26]. У той же час, інфіковані новонароджені без симптомів або з легкими клінічними проявами можуть зберігати гіпоксемию протягом різного періоду та бути мовчазними носіями вірусу в епітелії дихальних шляхів з тривалим безсимптомним виділенням вірусу [23,27].

Таким чином, усі наявні дані щодо патогенезу розповсюдження вірусу у жінок під час вагітності, формування порушень фето-плацентарного бар'єру, впливу вірусного навантаження на внутрішньоутробний розвиток плода, клінічних особливостей перебігу неонатального періоду у дітей від матерів, що перехворіли на COVID-19, чітко не визначені. Все це потребує ретельного вивчення та об'єктивного клінічного дослідження.

Мета. Провести клініко-морфологічне зіставлення змін у системі «мати-плацента-плід-новонароджений» у матерів, що перенесли COVID-19 під час вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Ретроспективно-проспективне дослідження проводилося на базі ДУ протягом 2021-2023 рр. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», на даний час – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ. Всього взяли участь 141 жінка, які перехворіли на COVID-19 під час вагітності, проведено морфологічне дослідження їхніх плацент, далі були обстежені їх новонароджені діти. Усі учасниці були проінформовані та надали письмову згоду на участь у дослідженні та обробку персональних даних. Протокол дослідження узгоджено і підтримано керівництвом закладу та оформлено відповідно до вимог Гельсінської декларації.

До основної групи увійшло 116 жінок, яку додатково розподілили у залежності від часу захворювання на COVID-19 під час вагітності, та їх доношені новонароджені діти: I група – 30 жінок (30 дітей), що перехворіли на COVID-19 від 1 до 13 тижня вагітності; II група – 43 вагітні (43 новонароджених), що хворіли в термінах з 14-27 тижня вагітності; III група – 43 вагітні (43 немовляти), що захворіли на COVID-19 на 28-42 тижнях вагітності. Контрольна група – 25 здорових матерів, які не хворіли на COVID-19 протягом вагітності. Вік

пацієнток становив від 18 до 41 років. Всі вагітні мали одноплідну вагітність у терміні 38-41 тиждень. Під час вагітності всім пацієнткам проводили ультразвуковий моніторинг апаратами Canon i600 та Philips HD11XE.

Для визначення гістопатологічних особливостей та закономірностей уражень плаценти (плацентарної дисфункції) було проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження 60 плацент жінок з урахуванням новітньої класифікації уражень плаценти Amsterdam (2015-16 р.), та сертифікату плаценти (авторське право 2015-2016 р.) на основі протоколу плаценти (затвердженого наказом МОЗ України від 19.08.2004 р. № 417). Морфо-гістологічне дослідження плацент проводилося згідно триместрам, в якому хворіли на COVID-19 під час вагітності, у порівнянні з групою контролю (на COVID-19 не хворіли, здорові): I гр. – 15, II гр. – 20, III гр. – 20 спостережень, контрольна група – 5.

Морфологічне дослідження плаценти проводили відповідно з урахуванням новітньої класифікації уражень плаценти (Amsterdam, 2015), та сертифіката плаценти (авторське право 2016) на основі протоколу плаценти (затвердженого наказом МОЗ України від 19.08.2004 № 417). Після макроскопічного дослідження зразки плацентарної тканини вирізали з парацентральної зони плацентарного диска та фіксували в 10% нейтральному формаліні. Морфологічний аналіз досліджуваних плацент проводили на підставі даних «Сертифіката плаценти» та «Протоколу плаценти». Гістологічне дослідження проводили на парафінових зрізах, забарвлених гематоксиліном та еозином. Кількість синцитіальних вузлів і міжворсинчастих містків оцінювали в термінальних і незрілих проміжних ворсинках у 10 полях зору мікроскопа за збільшення $\times 200$. Для аналізу даних використовували достовірний статистичний метод.

Обробка отриманих даних проведена за допомогою варіаційної статистики програм EZR v. 1.54, MedStat, застосовані параметричні та непараметричні методи в залежності від типу розподілу матеріалу дослідження. При розподілі кількісних показників первинна статистична обробка включала обчислення середнього арифметичного значення кожного з показників (M) та похибки середньої арифметичної (m) при нормальному розподілі. Визначене медіанне значення (Me), міжквартильний інтервал (QI – QIII), при розподілі вибірки відмінної від нормального розподілу, Me (QI – QIII). Для якісних показників визначена частота порушень, абсолютна кількість, %, при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного аналізу доведена відмінність між групами та групами по ускладненням перебігу вагітності. При оцінці анамнезу матерів з'ясовано поступове зростання частоти реалізації ускладнень вагітності у залежності від термінів інфікування коронавірусною інфекцією жінок основної групи у порівнянні з групою контролю -відповідно I гр. – 73,0%, II гр. – 88,0%, III гр. – 90,0%, у той час як у групі контролю – 32,0%, при $p < 0,001$. Саме при інфікуванні жінок в 3-му триместрі вагітності відзначалася найбільша частота реалізації ускладнень перебігу вагітності.

При аналізі ante-, перинатальних факторів між основною та контрольною групами встановлена статистично значуща відмінність щодо тривалості безводного періоду (> 12 годин) у жінок. Саме у III групі вагітних, які захворіли на COVID-19 у 3 триместрі, в 1,5 рази частіше діагностувався безводний проміжок > 12 годин, ніж на ранніх термінах вагітності, що значно підвищувало ризик інфікування плоду в перинатальному періоді. Частота бактеріального вагінозу в I групі жінок була в 4,7 разів вище за групи контролю, у II групі – в 5,8, у III групі – в 4,3 рази вище, ніж в групі контролю. Тобто ризик внутрішньоутробного інфікування плодів підвищувався у випадках захворювання жінок на коронавірусну інфекцію в 1 та 2 триместрах вагітності. При аналізі характеристик навколоплідних вод (багатоводдя/маловоддя) не було визначено відмінності між групами, $p = 0,203$. Їх кількість в I та II групах була однаковою та становила по 23%, що у 5 разів більше, ніж в групі контролю, а у III групі – у 4,6 разів порівняно з групою контролю. Серед впливових факторів ризику зазначено забруднення навколоплідних вод – у групах I і II відповідно 7% та 25,6%, у III групі жінок показник був значно більшим і становив 32,6%, що в 1,3 разів вище, ніж при діагностиці COVID-19 у вагітних 1 та 2 триместрах, $p = 0,019$. Істміко-цервікальну недостатність було діагностовано у всіх жінок основної групи, $p = 0,204$.

У групі контролю всі вагітності перебігали без значної патології чи раннім розкриттям шийки матки, як фактором ризику передчасних пологів. Так, виявлена статистично значуща відмінність між групами по частоті загрози передчасних пологів ($p = 0,005$). Більшість загрозливих станів переривання вагітності встанов-

лено у вагітних жінок, що захворіли на COVID-19 на першому та третьому триместрах вагітності, що становило – 50 та 47% відповідно, та у 42% жінок при захворюванні на COVID-19 під час другого триместру вагітності у порівнянні з 8% вагітних, що були здорові протягом всієї вагітності.

У всіх жінок основної групи діагностувались порушення внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода, не виявлено статистично значуща відмінність між групами, $p = 0,460$. Показники ЗВУР плода були на одному рівні в усіх групах основної групи. У групі контролю всі діти розвивалися згідно терміну гестації.

Отже, найбільш уразливою категорією жінок, що мали більшу частоту реалізації ускладнень перебігу вагітності, були матері, що перенесли коронавірусну інфекцію у 3 триместрі. Саме в них частіше діагностувались ознаки порушень в системі «мати-плід-новонароджений», що значно підвищувало ризик зриву постнатальної адаптації дітей відразу після народження.

Наступним кроком було вивчення морфологічних та морфометричних особливостей плацент жінок основної групи у порівнянні з контролем. Протягом дослідження встановлені морфологічні зміни плацент у матерів основної групи.

Макроскопічно маса плацент основної групи достовірно не відрізнялася, при $p = 0,811$ (Me I = 660 (722,5-790) г, II = 635 (570-720) г, III = 640 (595-700) г). Товщина посліду поступово зменшувалася залежно від тижня вагітності (Me I = 36 (34-39) см, у II = 35 (38-45) см, в III = 34 (40-52) см), при порівнянні з контрольною групою, при $p < 0,001$.

Морфологічні зміни плацент жінок обох груп представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл морфологічних змін плацент основної та контрольної груп, абс. к-ть, %.

Плацента		I група, n=30	II група n=43	III група n=43	Контроль n=25	p
Структурні зміни	0	16 (53,3)	22 (51,2)	15 (34,9)	25 (100)	$< 0,001$
	1	14 (46,7) ⁴	21 (48,8) ⁴	28 (65,1) ⁴	0 (0) ¹²³	
Передчасне дозрівання	0	15 (50)	17 (39,5)	11 (25,6)	24 (96)	$< 0,001$
	1	15 (50) ⁴	26 (60,5) ⁴	32 (74,4) ⁴	1 (4) ¹²³	
Петрифікати	0	17 (56,7)	20 (46,5)	10 (23,3)	13 (52)	0,017
	1	13 (43,3)	23 (53,5)	33 (76,7)	12 (48)	
Гіперплазія	0	24 (80)	34 (79,1)	33 (76,7)	19 (76)	0,978
	1	6 (20)	9 (20,9)	10 (23,3)	6 (24)	
Плацентарна дисфункція	0	19 (63,3)	19 (44,2)	15 (34,9)	25 (100)	0,050
	1	11 (36,7)	24 (55,8)	28 (65,1)	0 (0)	
Гіпоплазія	0	27 (90)	38 (8,4)	40 (93)	23 (92)	$< 0,001$
	1	3 (10) ⁴	5 (11,6) ⁴	3 (7) ⁴	2 (8) ¹²³	
Товщина, Me (QI-QIII)		36 (34-39) ⁴	35 (38-45) ⁴	34 (40-52) ⁴	31 (30-33) ¹²³	$< 0,001$
Маса, Me (QI-QIII)		660 (722-790)	635 (570-720)	640 (595-700)	600 (540-712,5)	0,336

Примітки: порівняння проводилося за критерієм χ^2 -квадрат або Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилося за критерієм Мараскуїлло або Данна, відповідно:

¹ – відмінність від пацієнтів Gr1 статистично значуща, $p < 0,05$;

² – відмінність від пацієнтів Gr2 статистично значуща, $p < 0,05$;

³ – відмінність від пацієнтів Gr3 статистично значуща, $p < 0,05$;

⁴ – відмінність від пацієнтів Gr4 статистично значуща, $p < 0,05$.

Ознаки плацентарної дисфункції виявлені тільки в плацентах основної групи жінок, $p=0,050$. Тенденція до збільшення проявів плацентарної дисфункції зберігається в залежності від триместру вагітності в 1,8 разів до моменту пологів (див. табл. 1).

При огляді плодової частини плацент відмічено тромбоз судин плаценти та пуповини, наявність білих інфарктів центрального та/або крайового розташування, а також псевдовузли пуповини, більш виражені у жінок, які перенесли коронавірусне інфікування в ранній період вагітності. Щодо материнської частини плацент, виявлені кальцифікати дифузного поширення, білі інфаркти центрального та крайового розташування, а також тромботичні згустки крові також були більш характерні для жінок, які перенесли COVID-19 в ранній період вагітності.

Передчасне дозрівання плацент у жінок основної групи виявлено частіше, $p<0,001$. У групі контролю тільки в 4% випадків були подібні зміни. Морфологічні ознаки передчасного дозрівання плацент збільшувалися в 1,5 рази з 1 до 3 триместру відповідно в основній групі. У порівнянні з контрольною групою це збільшення було відповідно у 12,5, у 15 та 18 разів відповідно (див. табл. 1).

При морфологічній оцінці досліджуваних плацент встановлена відмінність в структурі плацент між групами I, II, та III в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,001$, зі збільшенням їх кількості у 1,4 рази у залежності від триместру вагітності з 1 до 3 триместру відповідно (див. табл. 1).

Кількість ділянок петрифікатів у плацентах основної групи жінок підвищувалася у залежності від триместру вагітності – 43%, 53,5% та 77%, при $p = 0,017$, що в 1,7 рази більше з 1 до 3 триместру відповідно, при цьому в групі контролю майже у половини (48%) випадків були подібні зміни (див. табл. 1).

Гіпоплазія плаценти при вивченні характеристики плаценти на наявність гіпоплазії виявлена відмінність на рівні $p<0,001$. Рівні гіпоплазії плаценти в групі III та в контрольній групі були однаковими та були на рівні 7% та 8% відповідно. Виявлення частоти гіпоплазії плаценти у вагітних основної групи I – у 1,25 раз та у 1,5 рази більше у групі II, ніж у майбутніх матерів в групі контролю.

Здебільшого гістологічно плаценти не були уражені запальним процесом. У плаценті однієї жінки з гіпоплазією виявлено мікровогнища лімфоцитарних інфільтратів у децидуальній оболонці та вогнища незрілих ворсинок (затримка дозрівання ворсинок), мікровогнища екстравільозного трофобласта. У плацентах з гіперплазією (600,0 г) встановлено гістопатологічні зміни у вигляді внутрішніх материнських інфарктів, відкладень фібрину і тромбозу у судинах децидуальної оболонки, а також міжворсинчатих структур. В пуповині у 20% спостережень плацент з COVID-19 відмічене помірний набряк Вартонових драглив, а в децидуальній оболонці – частину судин з повнокров'ям, що спостерігалось при гіперплазії плаценти. Переважно структура плацентарного бар'єру (понад 50%) відповідала терміну гестації 38-40 тижнів вагітності.

Аналіз отриманих даних виявив у понад 60% плацентах жінок, які перенесли COVID-19, у прозорі фетальних мікросудин термінальних та проміжних ворсинок відмічається наявність тромбів, мікротромбів з вираженою експресією тромбоспондина-1 порівняно з групою контролю. Крім того, у частині судин відмічався частковий пристінковий тромбоз.

Паралельно в плацентах жінок, які перенесли коронавірусне інфікування, досліджено ультраструктуру плацентарного бар'єру. Виявлено наявність віріона COVID-19 у структурах синцитіотрофобласта. У мікросудинах відмічено стаз та початок тромбозу в фетальних капілярах на тлі периваскулярного набряку. Діагностовано нерівномірне розширення гладкого ендоплазматичного ретикулуму та зменшення крипт в мітохондріях.

Таким чином, у плацентах жінок з перенесеним COVID-19, переважно на ранніх і пізніх термінах вагітності, діагностовано ознаки плацентарної дисфункції, передчасного дозрівання з гіпо/гіперплазією, петрифікацією, деструкцією судин та тромбозом із позитивною експресією тромбоспондин-1 в материнській частині плаценти.

Загалом порушення постнатальної адаптації було встановлено у дітей основної групи, у той час у групі контролю всі діти були здорові ($p = 0,018$). В обстежених групах найчастіше зрив перебігу раннього неонатального періоду діагностувався в новонароджених, матері яких перехворіли на COVID-19 протягом 1 та 3 триместру вагітності (30% та 27,9% відповідно), тобто кожна 3 дитина з цих груп потребувала перебування у відділенні інтенсивної терапії або постінтенсивного догляду, поглибленого спостереження та лікування. Найменша частота порушень постнатальної адаптації встановлено у новонароджених II групи – 11,6%.

Діти від матерів, хворих на COVID-19 в 1 та 3 триместрах вагітності, частіше народжувалися в стані середньо-тяжкої та тяжкої асфіксії в порівнянні з новонародженими II групи та групою контролю ($p = 0,011$). У дітей від матерів, що хворіли на COVID-19 в 1 та 3 триместрах, порівну в 2 рази частіше діагностувалась гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) у порівнянні зі здоровими новонародженими, при $p = 0,005$.

Частота субепендимальних кіст (СЕК) та внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК) у новонароджених (за даними НСГ) не виявило відмінностей між групами, $p = 0,222$. Причому у новонароджених, матері яких хворіли на COVID-19 в 1 та 3 триместрах, в 2,8 рази та 1,9 рази частіше діагностувалося випадки СЕК та ВШК.

Під час обстеження дітей основної групи у кожній 3 дитини I та III груп на 1-2 добу після народження за даними ЕКГ та ЕХО-КГ діагностована постгіпоксична кардіопатія з ознаками аритмії (тахі/браді), поодиноких екстрасистол, загального зниження вольтажа, скоротливості серця, регургітації на 3-стулковому клапані серця, гіпертрофії шлуночків та міжшлуночкової перетинки. Встановлена статистично значима відмінність частоти кардіопатій у дітей від матерів, що перенесли коронавірусну інфекцію в 3 триместрі, та групою контролю, $p = 0,016$. Випадків ураження серця в контрольній групі не відзначено.

Респіраторні порушення були діагностовані у новонароджених основної групи. Визначена статистично значуща відмінність частоти респіраторних розладів у дітей III групи та групи контролю, при $p = 0,015$. У порівнянні зі здоровими новонародженими у немовлят від матерів, що хворіли на COVID-19 в 1 триместрі – у 2 рази, в 3 триместрі – у 2,4 рази частіше від народження спостерігалися дихальні розлади.

У дітей основної групи діагностувалися внутрішньоутробні пневмонії, у той час як в групі контролю всі діти були здорові. Не було відмінностей між групами, $p = 0,077$. Пневмонія у новонароджених зустрічалася з більшою частотою в групах I та III – в 10% та 14% відповідно. В групі II цей показник становив 2,3%. Саме у немовлят від матерів з COVID-19 в 1 та 3 триместрах у 4,3 рази та 6 разів більше, ніж в 2 триместрі та групі контролю реалізувалася внутрішньоутробна пневмонія.

Ранній неонатальний сепсис майже не спостерігався в контрольній групі та групі II. У той час як у новонароджених I та III груп РНС реалізувався в 10% та 2,3% відповідно, причому в 4,3 рази вище в групі I, при $p = 0,051$.

Ультразвукові ознаки та біохімічні показники печінкового профілю свідчили про порушення функції печінки у дітей основної групи, при $p = 0,058$. Більшість змін діагностувалась у дітей, матері яких хворіли в 1 та 3 триместрах, та становила – 23,3% та 14% відповідно, що в 2,5 рази та 1,5 рази частіше ніж в групі здорових дітей.

Порушення толерантності харчування зі статистично значущою відмінністю між групами не виявлено, $p = 0,746$. Однак, були встановлені зміни по всіх основних групах дітей, при відсутності в контрольній групі. У дітей від хворих на коронавірусну інфекцію матерів у 2 та 3 триместрах у 1,4 рази частіше спостерігалися випадки зриву плану ентерального харчування.

Література:

1. Dubel R, Ruszel K, Chodun W. PIMS-TS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – Temporally Associated with SARS-CoV-2) – a new challenging medical condition. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(9):116. DOI: <http://doi.org/10.12775/jehs.2021.11.09.001>
2. Mourad M, Jacob T, Sadovsky E, Bejerano S, Simone GS, Bagalkot TR, et al. Placental response to maternal SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*. 2021;11(1):14390. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-021-93931-0> PMID: 34257394; PMCID: PMC8277865.
3. Peng Z, Zhang J, Shi Y, Yi M. Research progresses in vertical transmission of SARS-CoV-2 among infants born to mothers with COVID-19. *Future Virol*. 2022;10.2217/fvl-2021-0213. DOI: <http://doi.org/10.2217/fvl-2021-0213> PMID: 35173797; PMCID: PMC8833011.
4. Kreis NN, Ritter A, Louwen F, Yuan J. A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense against SARS-CoV-2. *Cells*. 2020;9(8):1777. DOI: <http://doi.org/10.3390/cells9081777> PMID: 32722449; PMCID: PMC7465902.
5. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;16(3):240-6. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5> PMID: 32026148; PMCID: PMC7091166.
6. Li A, Schwartz DA, Vo A, VanAbel R, Coler C, Li E, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on the placenta and fetus. *Semin Perinatol*. 2024;48(4):151919. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.semperi.2024.151919> PMID: 38897829; PMCID: PMC11288977.
7. 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: <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017> PMID: 32105680; PMCID: PMC7093856.
8. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):844-6. DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa200> PMID: 32119083; PMCID: PMC7108126.
9. Zhang JP, Wang YH, Chen LN, Zhang R, Xie YF. Clinical analysis of pregnancy in second and third trimesters complicated severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2003;38(8):516-20. PMID: 14521763.
10. 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: <http://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089> PMID: 32441303; PMCID: PMC7279066.

Висновки

Усі жінки основної групи мали певні проблеми під час вагітності незалежно від того, на якому терміні перехворіли на COVID-19. Однак, найбільш уразливою категорією жінок, що мали більшу частоту реалізації ускладнень перебігу вагітності, були матері, що перенесли коронавірусну інфекцію в 3 триместрі. Виявлений характер патологічних змін у плацентах жінок, що перенесли коронавірусну інфекцію під час вагітності, особливо у 1 та 3 триместрах, підтвердив формування стресових умов для розвитку плода, що призводили до плацентарної недостатності, ЗВУР, загрози передчасних пологів та ін. Саме після перенесення COVID-19 на початку та наприкінці вагітності частіше діагностувалися порушення в системі «маті-плацента-плід-новонароджений», що значно підвищувало ризик зриву постнатальної адаптації новонароджених відразу після народження.

Усі діти основних груп народилися вчасно, не мали відхилень показників фізичного розвитку. В обстежених групах найчастіше зрив перебігу раннього неонатального періоду діагностувався в новонароджених, матері яких перехворіли на COVID-19 протягом 1 та 3 триместру вагітності, кожна 3 дитина з цих груп потребувала перебування у відділенні інтенсивної терапії або постінтенсивного догляду, поглибленого спостереження та лікування. Найменша частота порушень постнатальної адаптації встановлено у новонароджених II групи.

Таким чином, встановлені клініко-морфологічні паралелі в системі «маті-плацента-плід-новонароджений» після перенесеної коронавірусної інфекції жінками під час вагітності доповняють уявлення про формування каскаду патоморфологічних змін, що обумовлюють стан дітей після народження новонароджених, дозволить вчасно прогнозувати стан дітей групи ризику від народження, своєчасно коригувати потенційні порушення адаптації з використанням сучасних стратегій запобігання реалізації як коротко-строківих, так й довгострокових ускладнень у немовлят.

11. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, Chan M, Islam MS, Haider N, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39(4):667-77. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.078> PMID: 33342635; PMCID: PMC7833125.
12. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol. Rev.* 2021;101(1):303-18. DOI: <http://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
13. Dubucs C, Groussolles M, Ousselin J, Sartor A, Van Acker N, Vayssi re C, et al. Severe placental lesions due to maternal SARS-CoV-2 infection associated to intrauterine fetal death. *Hum Pathol.* 2022;121:46-55. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.12.012> PMID: 34995674; PMCID: PMC8730375.
14. Gao L, Ren J, Xu L, Ke X, Xiong L, Tian X, et al. Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19. *Diagn Pathol.* 2021;16(1):8. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13000-021-01067-6> PMID: 33441152; PMCID: PMC7806280.
15. Giordano G, Petrolini C, Corradini E, Campanini N, Esposito S, Perrone S. COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases. *Diagn Pathol.* 2021;16(1):88. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13000-021-01148-6> PMID: 34602071; PMCID: PMC8487453.
16. Saadaoui M, Kumar M, Al Khodor S. COVID-19 Infection during Pregnancy: Risk of Vertical Transmission, Fetal, and Neonatal Outcomes. *J Pers Med.* 2021;11(6):483. DOI: <http://doi.org/10.3390/jpm11060483> PMID: 34071251; PMCID: PMC8227688.
17. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U. S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334-46. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680> PMID: 32598831; PMCID: PMC7346765.
18. Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, Singh S. Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):122-39. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12016-020-08783-9> PMID: 32200494.
19. Vorobiova OV, Melnyk OO. MIS (Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome) as a manifestation of SARS-CoV-2 in newborns: a review of the literature. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2023;8(136): 106-15. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.136.106>
20. Seymen CM. Being pregnant in the COVID-19 pandemic: Effects on the placenta in all aspects. *J Med Virol.* 2021;93(5):2769-73. DOI: <http://doi.org/10.1002/jmv.26857> PMID: 33559937; PMCID: PMC8013594.
21. Cannarella R, Kaiyal RS, Marino M, La Vignera S, Calogero AE. Impact of COVID-19 on Fetal Outcomes in Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2023;13(9):1337. DOI: <http://doi.org/10.3390/jpm13091337> PMID: 37763105; PMCID: PMC10533032.
22. 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: <http://doi.org/10.1503/cmaj.202604> PMID: 33741725; PMCID: PMC8084555.
23. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(5): e13306. DOI: <http://doi.org/10.1111/aji.13306> PMID: 32779810; PMCID: PMC7404599.
24. Mother To Baby | Fact Sheets [Internet]. Brentwood (TN): Organization of Teratology Information Specialists (OTIS); 1994-. COVID-19. 2023 May. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582655/>
25. Ikhtiyarova G, Dustova N, Khasanova M. Pathomorphological changes of the placenta in pregnant women infected with coronavirus COVID-19. *Int. J. Pharmaceut. Res.* 2021;2021:1935-42.
26. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):418-23. DOI: <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138> PMID: 32114744.
27. Jang WK, Lee SY, Park S, Ryoo NH, Hwang I, Park JM, et al. Pregnancy Outcome, Antibodies, and Placental Pathology in SARS-CoV-2 Infection during Early Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):5709. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijerph18115709> PMID: 34073422; PMCID: PMC8198033.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL COMPARISON OF CHANGES IN THE SYSTEM «MOTHER-PLACENTA-FETUS-NEONATE» UNDER THE INFLUENCE OF COVID-19 DURING PREGNANCY

T. Znamenska¹, T. Zadorozhna¹, O. Melnyk², Yu. Bondarenko¹, Yu. Marushko³

**SI «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Sciences of Ukraine»¹ (Kyiv, Ukraine),
Donetsk National Medical University² (Kropyvnytskyi, Ukraine),
Bogomolets National Medical University³ (Kyiv, Ukraine)**

Summary.

COVID-19 is a global medical and social problem for physicians of various specialties. SARS-COV-2 infection can have an impact on the course of pregnancy in women, on the prenatal condition of the fetus and on the postnatal adaptation of the newborn. The specific symptom complex of manifestations under the influence of the SARS-COV-2 virus on the body of a pregnant woman results in significant changes in the placental circulation and disrupts the steady development of the fetus and adaptation of the newborn.

Aim of the study: To conduct a clinical and morphological study of changes in the «mother-placenta-fetus-newborn» system in mothers who had COVID-19 during pregnancy.

Results and their discussion: On the basis of the «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, during 2021-2023 a retrospective-prospective study was conducted. A total of 141 pregnant women participated in the study: the main group consisted of 116 pregnant women who had COVID-19, depending on the trimester of pregnancy (subgroup I-III), the control group consisted of 25 healthy women. In accordance with the bioethical requirements of the Declaration of Helsinki, a morphological study of their placentas and newborns was performed. All women in the main group had some problems during pregnancy. These problems were relevant risk factors for the birth of their babies. Signs of placental dysfunction, premature maturation with hypo-/hyperplasia, fossilization, vascular destruction and thrombosis were diagnosed in the placentas of women with COVID-19, mainly in the 1st and 3rd trimesters of pregnancy. Impaired postnatal adaptation was found in the children, especially in the main subgroups I and III ($p = 0.018$). Children of these subgroups were more often born with moderate and severe asphyxia, $p = 0.011$. Respiratory disorders were 2.4 times more frequent in children of subgroup III and required intensive care, $p = 0.015$. In these subgroups,

posthypoxic cardiopathy ($p = 0.016$) was diagnosed in 1 in 3 children. Hypoxic-ischemic encephalopathy, $p = 0.005$, subependymal and intraventricular hemorrhages on neurosonograms were 2.8 and 1.9 times more frequent in newborns of subgroups I and III, respectively. In children of the main group, inflammatory changes in internal organs were detected.

Conclusion: Study of the mechanism of transmission of infection from mother to child, changes in the feto-placental barrier and characteristic disorders of the neonatal period in children from mothers who had COVID-19.

Keywords: COVID-19; Mother-Placenta-Fetus-Newborn System; Children; SARS-COV-2 Infection; Feto-Placental Barrier; Disorders; Morphological Study.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступниця генерального директора з питань перинатальної медицини, менеджменту та інноваційного розвитку ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», завідувачка відділу неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Президент ВГО «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>

Задорожна Тамара Данилівна – д. мед. н, професор, член-кор. НАМН України, завідувачка лабораторії патоморфології, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ, Україна)

e-mail: zadorozhnatd2018@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2787-603X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506424599>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GPK-4730-2022>

Мельник Оксана Олексіївна – асистент кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій ДНМУ (м. Кропивницький, Україна).

e-mail: kinlem-78@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1384-9102>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/HTT-4962-2023>

Бондаренко Юрій Михайлович – доктор філософії, лікар-патологоанатом, провідний науковий співробітник лабораторії патоморфології при ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ, Україна)

e-mail: urabondarenko151@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0635-3969>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GNP-2127-2022>

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

e-mail: iurii.marushko@gmail.com

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57375654800>

Contact Information:

Tetiana Znamenska – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DM, Professor, Deputy Director General for Perinatal Medicine, Management and Innovative Development of the SI «Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Head of the Department of Neonatology SI «Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», President of the Association of Neonatologists of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

E-mail: tkznamenska@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Tamara Zadorozhna – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Head of the Department of Pathomorphology SI «Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: zadorozhnatd2018@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8819-8901>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506424599>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GPK-4730-2022>

Oksana Melnyk – Donetsk National Medical University, assistant of the department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections (Kropyvnytskyi, Ukraine)

e-mail: kinlem-78@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1384-9102>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/HTT-4962-2023>

Yurii Bondarenko – junior researcher of the Department of Pathomorphology SI «Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», (Kyiv, Ukraine)

e-mail: urabondarenko151@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0635-3969>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GNP-2127-2022>

Yurii Marushko – MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: iurii.marushko@gmail.com

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57375654800>



Надійшло до редакції 08.02.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.

УДК 618.3-008.6-084:612.015/017

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.10

В. Л. ВащенкоПолтавський державний медичний університет
(м. Полтава, Україна)**ВПЛИВ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ВАГІТНИХ ІЗ ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ
ПРЕЕКЛАМПСІЇ НА НАЯВНИЙ
ДИСБАЛАНС ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ
ЦИТОКІНІВ, АКТИВНІСТЬ iNOS
ТА АРГІНАЗИ****Резюме**

Частота вагітностей, що перебігають з пreeклямпсією, становить 5-10%, як причина материнської смертності вони займають 3-4 місце. У разі наявності цитокінового дисбалансу із переважанням продукції прозапальних цитокінів формується системна ендотеліальна дисфункція, при якій неповноцінна інвазія трофобласту в спіральні артерії матки сприяє виникненню різноманітних гестаційних ускладнень.

Мета і завдання дослідження: вивчити рівень про- і протизапальних цитокінів та активності індукційної NO-синтази і аргінази в слизі цервікального каналу у вагітних із підвищеним ризиком виникнення пreeклямпсії; оцінити ефективність застосованого лікування у збалансуванні цитокінової рівноваги та нормалізації обміну оксиду азоту.

Матеріал і методи дослідження. Для вирішення поставленої мети були обстежені 110 вагітних, з яких 28 жінок склали контрольну групу (КГ) (здорові вагітні); 82 жінки – основну групу (ОГ) (це були жінки групи підвищеного ризику пreeклямпсії за анамнестичними факторами та із зменшенням току крові в спіральних артеріях матки, які кровопостачають плаценту, в 18-20^{ти} тижнів вагітності). Серед вагітних основної групи 33 не отримували удосконалену вторинну профілактику пreeклямпсії (ОГ-I), а 49 вагітних (ОГ-II)- приймали метформін, вітамін D³ та кверцетин з повідомом. Забір цервікального слизу виконувався стерильною циточкою, яку поміщали в 2 мл 0,2М трис-буферного розчину (pH=7,4) і зберігали в замороженому вигляді. Вміст про- та протизапальних цитокінів (INF-γ, TNF-α, IL-10) досліджували з використанням відповідних стандартних комерційних наборів реагентів згідно з інструкціями виробника. Активність індукційної NO-синтази в слизі цервікального каналу визначали, віднімаючи показники активності конститутивних ізоформ (cNOS) із загальної активності NO-синтази. Активність аргінази визначали за різницею концентрацій L-орнітину до і після інкубації при t=37,0 °C. Отримані показники виражали в мкмоль/хв./на 1г білка цервікального слизу. Дослідження проведено із дотриманням положень про права людини та біомедицину. Обробку результатів дослідження проводили методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) та помилок середніх значень (m), оцінкою критерію Ст'юдента за допомогою статистичної програми «STATISTICA» («StatSoft Inc.», США). Стаття є фрагментом ініціативної НДР кафедри акушерства та гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету «Оптимізація підходів до ведення вагітності у жінок груп високого ризику по виникненню акушерської та перинатальної патології» (№ держреєстрації 0122U201228, термін виконання 2022-2027рр.).

Результати та їх обговорення. У вагітних з групи підвищеного ризику виникнення пreeклямпсії, які не отримували профілактичного лікування (ОГ-I), виявлено збільшення вмісту прозапальних цитокінів у цервікальному слизі; рівень же протизапального цитокіну IL-10 в ОГ-I достовірно знижувався. Активність iNOS в цервікальному слизі в ОГ-I значно зросла, тоді як активність аргінази порівняно з контролем достовірно знижувався. Виявлені достовірні кореляції між активністю iNOS, з одного боку, і рівнем в цервікальному слизі TNF-α (r=0,77; P0,001) та INF-γ (r=0,55; P0,01), з другого боку. Знайдена позитивна кореляція між зниженням рівня IL-10 та падінням активності аргінази в цервікальному слизі (r=-0,56; P0,02), а також негативна кореляція між збільшенням активності iNOS та зменшенням активності аргінази (r=-0,43; P0,05). У жінок ОГ-II, які прийняли курс профілактичного лікування, порівняно з ОГ-I, відбулося зменшення рівнів прозапальних цитокінів в цервікальному слизі: INF-γ в 1,2 рази, TNF-α – в 1,8 рази. Вміст протизапального цитокіну IL-10 при цьому достовірно зростав (в 1,5 рази). Застосування профілактичної терапії знизило активність iNOS в цервікальному слизі в 1,9 рази, а активність аргінази зросла в 1,6 рази. Клінічно профілактичне лікування дозволило знизити частоту виникнення пreeклямпсії в півтора рази і в 1,8 рази зменшити перинатальну смертність.

Висновки: У жінок групи підвищеного ризику виникнення пreeклямпсії, які не отримували профілактичного лікування, в 28-34 тижні вагітності виявлено зростання у цервікальному слизі рівнів прозапальних цитокінів INF-γ та TNF-α при зниженні концентрації протизапального цитокіну IL-10; відзначалося підвищення активності iNOS при зниженні активності аргінази. У жінок ОГ-II, які прийняли курс профілактичного лікування, було виявлено зменшення концентрації прозапальних цитокінів в цервікальному слизі, а вміст протизапального цитокіну IL-10 достовірно зростав; констатовано зниження активності iNOS в цервікальному слизі при збільшенні активності аргінази. Клінічно профілактичне лікування дозволило знизити частоту виникнення пreeклямпсії в півтора рази і в 1,8 рази зменшити перинатальну смертність.

Ключові слова: прозапальні цитокіни; протизапальні цитокіни; NO-синтаза; аргіназа; метформін; вітамін D3; кверцетин.

Вступ

Частота вагітностей, що перебігають з пreeклямпсією, становить 5-10%; як причина материнської смертності вони знаходяться на 3-4 місці [1]. У здорових жінок на етапі формування плаценти відбувається

трофобластична трансформація спіральних артерій матки; до другого триместру вагітності ендотеліальний та м'язовий шар цих артерій повністю заміщуються на фібриноід та стають нечутливими до дії ендогенних пресорних агентів [2,3,4].

Прееклампсія та еклампсія в теперішній час розглядаються як поліорганна недостатність, що первинно обумовлена зниженою інвазією трофобласту в спіральні артерії матки [5] із виникненням вазоконстрикції та ендотеліальної дисфункції; при цьому прогресує гіповолемія, гіперкоагуляція та плацентарна дисфункція, і виникає прееклампсія [6].

Починаючи з ранніх термінів фізіологічної вагітності, збільшується відсоток клітин Th2-типу, які сприяють виробленню Ig G. Продукція IgG знаходиться під контролем IL-6. Зростання вмісту цього інтерлейкіну допомагає в захисті антигенів плода від біологічних механізмів імунної відповіді матері [6,7].

У ранні терміни вагітності активується імунна супресія, яка спричинена зміщенням цитокинового балансу в бік продукції Th2-типу. Вони блокують вироблення прозапальних цитокинів моноцитами та активність Т-цитотоксичних клітин. У ранні терміни гестації важливу роль відіграють цитокини IL-4 та IL-10, які сприяють правильному розвитку вагітності. Збільшення вмісту IL-4 пригнічує синтез прозапальних цитокинів IFN γ і IL-12 [6,7,8].

Переважаання продукції прозапальних цитокинів сприяє формуванню ендотеліальної дисфункції, що викликає виникнення різноманітних гестаційних ускладнень [9,10].

У здорових жінок в ранніх термінах вагітності посилюється вироблення оксиду азоту (NO) та простагліну. NO є потужним вазодилатором, що сприяє нормальному плацентарному кровотоку [11]. Зменшення рівня NO призводить до порушення процесів плацентації та затримки росту плода [2,12]. NO-синтаза і аргіназа конкурують за L-аргінін [13,14]. Аргіназа пригнічує ендотеліальну NO-синтазу (eNOS), що викликає активацію індукційної NO-синтази (iNOS) із збільшенням вироблення оксиду азоту [11,15].

Мета дослідження: вивчити рівень про- і протизапальних цитокинів та активності індукційної NO-синтази і аргінази в слизі цервікального каналу у вагітних із підвищеним ризиком виникнення прееклампсії; оцінити ефективність застосованого лікування у збалансуванні цитокинової рівноваги та нормалізації обміну оксиду азоту.

Матеріал і методи дослідження

Для вирішення поставленої мети були обстежені 110 вагітних, з яких 28 жінок склали контрольну групу (КГ) (здорові вагітні); 82 жінки – основну групу (ОГ) (це були жінки групи підвищеного ризику прееклампсії за анамнестичними факторами та зі зменшенням току крові в спіральних артеріях матки, які кровопостачають плаценту, в 18-20⁺6 тижнів вагітності). Серед вагітних основної групи 33 жінки не отримували удосконалену вторинну профілактику прееклампсії (ОГ-I), а 49 вагітних (ОГ-II) – приймали метформін, вітамін D³ та кверцетин з повідомом.

Даний комплекс вторинної профілактики прееклампсії був розроблений, виходячи з наступних причин:

- **метформін** пригнічує вироблення прозапальних цитокинів макрофагами і ендотеліоцитами людини че-

рез зменшення активності нуклеарного фактора транскрипції [16]; він також нормалізує функцію ендотелію та збільшує вироблення протизапальних цитокинів [17,18]; препарат призначався по 500 мг на добу до 34 тижнів вагітності;

- **вітамін D** є регулятором децидуального імунітету, він знижує продукцію прозапальних цитокинів і нормалізує обмін оксиду азоту [19,20,21,22,23]; з 18-20⁺6 тижнів вагітності і до розродження жінкам ми призначали по 2000 МО вітаміну D³ в день вагітним з наявними анамнестичними факторами ризику виникнення прееклампсії та зниженням кровотоку в спіральних артеріях матки;

- **комплекс кверцетину з повідомом:** кверцетин пригнічує вироблення прозапальних цитокинів і рівень вазопресорів [24] та збільшує продукцію вазодилаторів із відповідним зростанням кровоплину в спіральних артеріях матки у вагітних з прееклампсією. Препарат призначався внутрішньовенно по 500 мг/добу протягом 10 днів. Повторний курс проводили через 6 тижнів.

Визначення рівня про- та протизапальних цитокинів і активності iNOS та аргінази у цервікальному слизі проводили в 5-6, в 17-18 та в 28-34 тижні вагітності.

Забір цервікального слизу виконувався стерильною шпателькою, яку поміщали в 2 мл 0,2М трис-буферного розчину (pH=7,4) і зберігали в замороженому вигляді. Вміст про- та протизапальних цитокинів (TNF- α , IFN- γ , IL-10) досліджували з використанням відповідних стандартних комерційних наборів реагентів фірми «Vector BEST» згідно з інструкціями виробника. Додатково розраховувався індекс TNF- α /IL-10.

Активність індукційної NO-синтази в слизі цервікального каналу визначали, віднімаючи показник активності конститутивних ізоформ (cNOS) із загальної активності NO-синтази [11]. Активність аргінази визначали за різницею концентрацій L-орнітину до і після інкубації при t=37,0 °C [25]. Отримані показники виражали в мкмоль/хв. на 1г білка цервікального слизу.

Дослідження проведено із дотриманням положень про права людини та біомедицину. Обробку результатів дослідження проводили методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) та помилок середніх значень (m), оцінкою критерію Ст'юдента за допомогою статистичної програми «STATISTICA» («StatSoft Inc.», США).

Стаття є фрагментом ініціативної НДР кафедри акушерства та гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету «Оптимізація підходів до ведення вагітності у жінок груп високого ризику по виникненню акушерської та перинатальної патології» (№ держреєстрації 0122U201228, термін виконання 2022-2027рр.).

Результати та їх обговорення

У вагітних з групи підвищеного ризику виникнення прееклампсії, які не приймали профілактичне лікування (ОГ-I), виявлено збільшення вмісту прозапальних цитокинів у цервікальному слизі (табл. 1): в ОГ-I концентрація IFN- γ у цервікальному слизі становила 13,1 $\pm$ 0,71 пг/мл проти 10,4 $\pm$ 0,52 пг/мл у КГ (P0,01),

а вміст TNF- α дорівнював $7,1 \pm 0,55$ пг/мл при показнику в КГ $3,4 \pm 0,25$ пг/мл ($P_{0,001}$). Вміст протизапального цитокіну IL-10 в ОГ-I знижувався, становлячи $6,1 \pm 0,2$ пг/мл проти $9,6 \pm 0,64$ в групі контролю ($P_{0,001}$).

Коефіцієнт TNF- α /IL-10 збільшувався від показника $0,35 \pm 0,03$ в КГ до $1,16 \pm 0,07$ в ОГ-I ($P_{0,001}$), тобто співвідношення вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів в ОГ-I зростало більше ніж у 3 рази.

Таблиця 1

Зміни в III триместрі вагітності рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів у цервікальному слизі у жінок, які приймали метформін, вітамін D3 та кверцетин з повідомом (ОГ-II) в порівнянні із вагітними, які не отримували такого лікування (ОГ-I)

Рівень про- та протизапальних цитокінів	Групи жінок		
	Контрольна група n=28	Основна група-I n=33	Основна група-II n=49
TNF- α , пг/мл	$3,4 \pm 0,25$	$7,1 \pm 0,55$ $P_1 0,001$	$4,0 \pm 0,33$ $P_1 > 0,1$ $P_2 0,001$
INF- γ , пг/мл	$10,4 \pm 0,52$	$13,1 \pm 0,71$ $P_1 0,01$	$11,3 \pm 0,8$ $P_1 P_2 > 0,1$
IL-10, пг/мл	$9,6 \pm 0,64$	$6,1 \pm 0,2$ $P_1 0,001$	$8,9 \pm 0,5$ $P_1 > 0,2$ $P_2 0,001$
TNF- α /IL-10	$0,35 \pm 0,03$	$1,16 \pm 0,07$ $P_1 0,001$	$0,45 \pm 0,13$ $P_1 > 0,5$ $P_2 0,001$

У жінок ОГ-II після лікування було знайдено зменшення рівня INF- γ , який в даній групі становив $11,3 \pm 0,8$ пг/мл проти $10,4 \pm 0,52$ пг/мл в КГ ($P > 0,1$), а рівень TNF- α в ОГ-II становив $4,0 \pm 0,33$ пг/мл при показнику у здорових жінок $3,4 \pm 0,25$ пг/мл ($P > 0,1$). Вміст протизапального цитокіну IL-10 в ОГ-II зростав до показника $8,9 \pm 0,5$ пг/мл при значенні в КГ $9,6 \pm 0,64$ ($P > 0,2$). Коефіцієнт TNF- α /IL-10 в ОГ зменшився до $0,45 \pm 0,13$ проти $1,16 \pm 0,07$ в ОГ-I ($P_{0,001}$) (табл. 1).

Однією з ланок патогенезу прееклампсії є дефіцит оксиду азоту NO; цей вазодилататор протистоїть дії вазоконстрикторів; він бере участь у регуляції тону судин та інтенсивності кровотоку в них [11, 12] Зниження вмісту

оксиду азоту призводить до неповноцінної плацентації і, відповідно, до затримки росту плода [6, 7]. Оксид азоту синтезується з L-аргініну за допомогою ендотеліальної NO-синтази. За загальний субстрат L-аргініну з NO-синтазою конкурує аргіназа [11, 13, 14]. При цьому активується індукційна NO-синтаза (iNOS). Ця активація відбувається за допомогою прозапальних цитокінів.

В ОГ-I збільшилась активність iNOS (табл. 2) ($2,91 \pm 0,3$ мкмоль/хв./1г білка проти $1,2 \pm 0,17$ мкмоль/хв./1г в групі контролю; $P_{0,001}$). Активність же аргінази у жінок ОГ-I порівняно з ГК зменшилась в 1,68 рази: $1,31 \pm 0,61$ мкмоль/хв./1г білка в ОГ-I порівняно із $2,20 \pm 0,2$ мкмоль/хв./1г білка в КГ ($P_{0,001}$).

Таблиця 2

Зміни в III триместрі вагітності активності індукційної NO-синтази та аргінази в цервікальному слизі у жінок, які приймали метформін, вітамін D3 та кверцетин з повідомом (ОГ-II) в порівнянні із вагітними, які не отримували такого лікування (ОГ-I)

Вміст iNOS та аргінази	Групи жінок		
	Контрольна група n=28	Основна група-I n=33	Основна група-II n=49
Активність iNOS, мкмоль/хв/1 г білка	$1,2 \pm 0,17$	$2,91 \pm 0,3$ $P_1 0,001$	$1,50 \pm 0,22$ $P_1 > 0,2$ $P_2 0,001$
Активність аргінази, мкмоль/хв/1 г білка	$2,20 \pm 0,2$	$1,31 \pm 0,16$ $P_1 0,001$	$2,10 \pm 0,23$ $P_1 > 0,5$ $P_2 0,01$

У вагітних ОГ-II, які, починаючи з 18-20⁺⁶ тижнів вагітності, приймали метформін, вітамін D³ та кверцетин з повідомом, нормалізувався баланс активності iNOS та аргінази. Рівні цих біологічно активних речовин наблизились до таких в КГ (iNOS в контрольній групі становив $1,2 \pm 0,17$ мкмоль/хв./1г білка, а в ОГ-II $1,50 \pm 0,22$ мкмоль/хв./1г білка; $P > 0,2$).

Активність аргінази була $2,20 \pm 0,2$ мкмоль/хв./1г білка та $2,1 \pm 0,23$ мкмоль/хв./1г білка відповідно; ($P > 0,5$).

Виявлені достовірні кореляції між активністю iNOS, з одного боку, і рівнем в цервікальному слизі TNF- α ($r=0,77$; $P_{0,001}$) та INF- γ ($r=0,55$; $P_{0,01}$), з другого боку. Знайдена позитивна кореляція між зниженням рівня IL-10 та падінням активності аргінази в цер-

вікальному слизі ($r=0,56$; $P0,02$), а також негативна кореляція між збільшенням активності iNOS та зменшенням активності аргінази ($r=-0,43$; $P0,05$).

Можна заключити, що у вагітних з високим ризиком виникнення преєклампсії має місце домінування прозапальних цитокінів TNF- α та INF- γ із падінням рівня протизапального цитокіну IL-10, що спричиняє дисбаланс активності ферментів, які регулюють обмін L-аргініну, зі збільшенням активності iNOS при зниженні активності аргінази.

Такі порушення балансу цитокінів та співвідношення активності iNOS та аргінази, вірогідно, призводять до зниження здатності трофобластів до їх повноцінної інвазії в спіральні артерії матки [3, 4, 9, 10, 23, 26].

Проведений курс профілактичного лікування дозволив наблизити рівні вивчених про- і протизапальних цитокінів, а також співвідношення активності iNOS і аргінази в слизі цервікального каналу у вагітних з підвищеним ризиком виникнення преєклампсії до показників, притаманних здоровим вагітним. Клінічно профілактичне лікування дозволило в півтора рази знизити частоту виникнення преєклампсії і в 1,8 рази зменшити перинатальну смертність.

Література:

1. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2019 [updated 2023 April 17; cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
2. Лахно ІВ. Сучасні можливості прогнозування та профілактики преєклампсії. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;137(2):17-9. Доступно: <https://mazg.com.ua/ua/archive/2021/2%28137%29/pages-17-19/suchasni-mozhливosti-prognozuvannya-ta-profilaktiki-preeklampsii>
3. Monari F, Menichini D, Pignatti L, Basile L, Facchinetti F, Neri I. Effect of L-arginine supplementation in pregnant women with chronic hypertension and previous placenta vascular disorders receiving Aspirin prophylaxis: a randomized control trial. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(6):782-9. DOI: <http://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04827-2> PMID: 33978350.
4. Konkov DG, Piskun AO, Taran OA, Kostur GV. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia. *Wiad Lek.* 2020;73(1):151-5. PMID: 32124826.
5. Barrientos G, Pussetto M, Rose M, Staff AC, Blois SM, Toblli JE. Defective trophoblast invasion underlies fetal growth restriction and preeclampsia-like symptoms in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(7):509-19. DOI: <http://doi.org/10.1093/molehr/gax024> PMID: 28402512.
6. Likhachov V, Taranovska O. Changes in cytokine balance in pregnant women with chronic endometritis in the past medical history and their role in the development of preeclampsia. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 2023;13(4):111-6. DOI: <http://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.16>
7. Likhachov V, Vashchenko V, Taranovska O, Dobrovolska L, Makarov O. Changes in cell-mediated and humoral immunity indices and levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in cervical mucus in pregnant women of high risk for preeclampsia. *World of Medicine and Biology.* 2021.2 (76):79-83. DOI: <http://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-2-76-79-83>
8. Alijotas-Reig J, Llurba E, Gris JM. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta.* 2014; 35(4):241-8. doi: <http://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.004> PMID: 24581729.
9. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Llurba E, Gris JM. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(1):40-53. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12016-016-8596-x> PMID: 28054230.
10. Kaislasuo J, Simpson S, Petersen JF, Peng G, Aldo P, Lokkegaard E, et al. IL-10 to TNF α ratios throughout early first trimester can discriminate healthy pregnancies from pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol.* 2020;83(1): e13195. DOI: <http://doi.org/10.1111/aji.13195> PMID: 31585488; PMCID: PMC8295882.
11. Akimov OY. 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):70-75. DOI: <http://doi.org/10.15407/ubj88.06.070>
12. Pinto-Souza CC, Coeli-Lacchini F, Luizon MR, Cavalli RC, Lacchini R, Sandrim VC. Effects of arginase genetic polymorphisms on nitric oxide formation in healthy pregnancy and in preeclampsia. *Nitric Oxide.* 2021;109-110:20-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.niox.2021.02.003> PMID: 33676021.
13. Skrypnyk I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of antihypertensive cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol.* 2017;39(4):308-11. PMID: 29284775.
14. Xu L, Wang X, Wang C, Li W, Liu H. L-arginine supplementation improved neonatal outcomes in pregnancies with hypertensive disorder or intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2022;41(7):1512-22. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.05.014> PMID: 35667267.
15. Shynkevych VI, Kolomiets SV, Kaidashev IP. Effects of l-arginine and l-ornithine supplementations on the treatment of chronic periodontitis: A preliminary randomized short-term clinical trial. *Heliyon.* 2021 Nov 9;7(11): e08353. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08353> PMID: 34816043; PMCID: PMC8593455.
16. Eddy AC, Howell JA, Chapman H, Taylor E, Mahdi F, George EM, et al. Biopolymer-delivered, maternally sequestered NF- κ B (Nuclear Factor- κ B) inhibitory peptide for treatment of preeclampsia. *Hypertension.* 2020;75(1):193-201. DOI: <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13368> PMID: 31786977; PMCID: PMC7008946.

Висновки

1. У жінок з підвищеним ризиком преєклампсії в 28-34 тижні вагітності в цервікальному слизі зростають рівні прозапальних цитокінів (INF- γ в 1,25 рази та TNF- α в 2,1 рази) при зниженні концентрації протизапального цитокіну IL-10 в 1,6 рази.

2. У вагітних, які не отримували профілактичного лікування, знайдено підвищення активності індукбельної NO-синтази в цервікальному слизі в 2,3 рази, а активність аргінази зменшилась в 1,7 рази.

3. У жінок ОГ-II, які приймали курс профілактичного лікування, порівняно з ОГ-I відбулось зменшення рівнів прозапальних цитокінів в цервікальному слизі: INF- γ – в 1,2 рази, TNF- α – в 1,8 рази. Вміст протизапального цитокіну IL-10 при цьому зростав в 1,5 рази.

4. Застосування профілактичної терапії знизило активність iNOS в цервікальному слизі в 1,9 рази, а активність аргінази зросла в 1,6 рази.

5. Клінічно профілактичне лікування дозволило знизити частоту виникнення преєклампсії в півтора рази і в 1,8 рази зменшити перинатальну смертність.

17. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Nguyen TV, Tuohey L, et al. Combining metformin and sulfasalazine additively reduces the secretion of antiangiogenic factors from the placenta: Implications for the treatment of preeclampsia. *Placenta*. 2020; 95:78-83. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.04.010> PMID: 32452405.
18. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, Hannan N, et al. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):1157-70. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.014> PMID: 32946849.
19. Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, Leon-Rios XA, Rivero-Blanco T, Perez-Castillo IM. Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Midwifery*. 2020; 87:102707. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.midw.2020.102707> PMID: 32438283.
20. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients*. 2022;14(9):1900. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu14091900> PMID: 35565867; PMCID: PMC9105305.
21. Wang H, Zhang F, Li B, Fu M, Shan X, Ma Y. Three-stage pattern of rapid increase, plateau, and subsequent decline in vitamin D concentration during pregnancy among Chinese women: a large-scale survey. *Front Nutr*. 2023;10:1238389. DOI: <http://doi.org/10.3389/fnut.2023.1238389> PMID: 37908304; PMCID: PMC10613652.
22. Liang S, Cai J, Li Y, Yang R. 1,25DihydroxyVitamin D3 induces macrophage polarization to M2 by upregulating Tcell Igmc3 expression. *Mol Med Rep*. 2019;19(5):3707-13. DOI: <http://doi.org/10.3892/mmr.2019.10047> PMID: 30896850; PMCID: PMC6472136.
23. Evans KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod*. 2006;75(6):816-22. DOI: <http://doi.org/10.1095/biolreprod.106.054056> PMID: 16957024.
24. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek*. 2016;69(3 pt 2):475-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717928/> PMID: 28478409.
25. Акімов ОЕ, Костенко ВО, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», патентовласник. Спосіб визначення загальної аргіназної активності в гомогенаті м'яких тканин. Патент на корисну модель № 111874. 2016 Лис 25.
26. Azizieh FY, Raghupathy R. IL-10 and pregnancy complications. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017;44(2):252-258. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746033/> PMID: 29746033.

THE IMPACT OF PREVENTIVE TREATMENT IN PREGNANT WOMEN AT HIGH RISK OF PREECLAMPSIA ON THE IMBALANCE OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES, INOS, AND ARGINASE ACTIVITY

V. Vashchenko

Poltava State Medical University
(Poltava, Ukraine)

Summary.

Preeclampsia complicates 7-10% of pregnancies and ranks as the third to fourth leading cause of maternal mortality. An imbalance in cytokine production, characterized by a predominance of pro-inflammatory cytokines, leads to systemic endothelial dysfunction. This dysfunction results in inadequate trophoblast invasion into the spiral arteries of the uterus, contributing to various gestational complications.

Aim: To investigate the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, as well as the activity of inducible NO synthase (iNOS) and arginase, in the cervical mucus of pregnant women at high risk of preeclampsia. Additionally, to evaluate the effectiveness of preventive treatment in restoring cytokine balance and normalizing nitric oxide metabolism.

Materials and methods: The study included 110 pregnant women, divided into a control group (CG) of 28 healthy pregnant women and a main group (MG) of 82 women at high risk of preeclampsia. The high-risk status was determined based on anamnestic factors and reduced blood flow in the placental spiral arteries at 18-20+6 weeks of gestation. Within the main group, 33 women did not receive advanced secondary prevention (MG-I), while 49 women (MG-II) were treated with metformin, vitamin D3, and quercetin with povidone. Cervical mucus samples were collected using a sterile brush, suspended in 2 mL of 0.2 M Tris-buffered solution (pH = 7.4), and stored frozen. Levels of pro- and anti-inflammatory cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-10) were measured using standard commercial reagent kits. iNOS activity was determined by subtracting constitutive NO synthase (cNOS) activity from total NO synthase activity. Arginase activity was assessed by measuring the difference in L-ornithine concentrations before and after incubation at 37.0 °C. Results were expressed in $\mu\text{mol/min per 1 g}$ of cervical mucus protein. The study adhered to biomedical ethics guidelines. Statistical analysis was performed using the «STATISTICA» software («StatSoft Inc.», USA), including calculation of mean values (M), variance (σ), standard errors (m), and Student's t-test. This study is part of an initiative research project conducted by the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 at Poltava State Medical University, titled «Optimization of Approaches to Pregnancy Management in Women at High Risk of Obstetric and Perinatal Pathology» (State Registration No. 0122U201228, implementation period 2022-2027).

Results and Discussion: In the high-risk group without preventive treatment (MG-I), elevated levels of pro-inflammatory cytokines and reduced levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10 were observed in cervical mucus. iNOS activity was significantly increased, while arginase activity was decreased compared to the control group. Significant correlations were identified between iNOS activity and the levels of TNF- α ($r = 0.77$; $P < 0.001$) and IFN- γ ($r = 0.55$; $P < 0.01$). A positive correlation was found between decreased IL-10 levels and reduced arginase activity ($r = 0.56$; $P < 0.02$), while a negative correlation was observed between increased iNOS activity and decreased arginase activity ($r = -0.43$; $P < 0.05$). In the treatment group (MG-II), preventive therapy reduced pro-inflammatory cytokine levels: IFN- γ decreased by 1.2 times and TNF- α by 1.8 times compared to MG-I. Conversely, IL-10 levels increased by 1.5 times. iNOS activity decreased by 1.9 times, while arginase activity increased by 1.6 times. Clinically, preventive treatment reduced the incidence of preeclampsia by 1.5 times and perinatal mortality by 1.8 times.

Conclusions: Pregnant women at high risk of preeclampsia who did not receive preventive treatment exhibited elevated levels of pro-inflammatory cytokines (IFN- γ and TNF- α) and reduced levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10 in cervical mucus at

28-34 weeks of gestation. Additionally, iNOS activity was increased, while arginase activity was decreased. In contrast, women who underwent preventive treatment (MG-II) demonstrated reduced pro-inflammatory cytokine levels, increased IL-10 levels, decreased iNOS activity, and increased arginase activity. Clinically, preventive treatment reduced the incidence of preeclampsia by 1.5 times and perinatal mortality by 1.8 times.

Key words: Pro-Inflammatory Cytokines; Anti-Inflammatory Cytokines; NO Synthase; Arginase; Metformin; Vitamin D3; Quercetin.

Контактна інформація:

Ващенко Вікторія Леонідівна – доктор філософії, доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).

e-mail: vlvashchenko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6897-6339>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57205712938>

Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/ABD-4253-2020>

Contact Information:

Victoria Vashchenko – PhD, Docent, Associate Professor Department of Obstetrics and Gynecology № 2 Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: vlvashchenko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6897-6339>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57205712938>

Researcher ID: <https://www.researchrid.com/rid/ABD-4253-2020>



Надійшло до редакції 27.01.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.

UDK 616-089; 617.5, 616-084+616-037+616-089+616.381-007.274
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.11

S. Telemukha, O. Pyptiuk, I. Didukh

Ivano-Frankivsk National Medical University
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

THE USE OF ANTI-ADHESION DRUGS IN PREGNANT WOMEN WITH STRANGULATED POSTOPERATIVE HERNIAS AND ACUTE ADHESIVE SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION

Summary

Adhesion disease of the peritoneum is one of the difficult and unsolved problems of surgery. The number of patients is constantly increasing, which is due to the increase in the number and volume of surgical interventions on the organs of the abdominal cavity.

Aim. The study aimed to investigate and compare the outcomes of treatment in pregnant women with peritoneal adhesions following emergency surgical interventions, where adhesiolysis was performed and hyaluronic acid was used.

Materials and methods. Between 2012 and 2024, 80 pregnant women aged 21 to 42 years with adhesive disease underwent adhesiolysis and were included in the study. The patients were divided into four groups: 1) Control Group: 20 patients who received urgent surgical treatment, adhesiolysis, and conservative management using standard protocols for strangulated postoperative hernias; 2) Second Group: 20 patients who underwent surgical intervention for strangulated ventral hernias and adhesiolysis with the application of hyaluronic acid; 3) Third Group: 20 patients who underwent urgent enterolysis without the use of hyaluronic acid for acute adhesive small intestinal obstruction; 4) Fourth Group: 20 patients who underwent urgent enterolysis with the application of hyaluronic acid for acute adhesive small intestinal obstruction. For statistical analysis, the following methods were used: the Mann-Whitney U coefficient, the correlation coefficient (r), Spearman's rank correlation coefficient (ρ), and Confidence Intervals. Statistical analysis was performed using the MedCalc program, version 23.0.2

Results. In the second group, following surgical interventions and the application of hyaluronic acid, favorable short-term and long-term outcomes were observed, with a follow-up period extending up to 6 years. However, in the fourth group of patients who underwent urgent enterolysis with the use of the drug, an improvement in short-term results was noted, although the long-term outcomes were nearly indistinguishable from those in the third group.

Conclusions. The study confirmed the efficacy of hyaluronic acid in treating adhesions during surgical procedures for postoperative hernias. However, its effectiveness was not observed in emergency surgeries for acute adhesive intestinal obstruction. Superior outcomes can be attained through a comprehensive approach to the prevention and management of peritoneal adhesive disease, incorporating the use of modern and innovative anti-adhesion agents.

Keywords: Adhesive Peritoneal Disease in Pregnant Women; Acute Adhesive Small Intestinal Obstruction; Hyaluronic Acid Preparation; Adhesion Separation.

Introduction

Adhesion disease of the peritoneum is one of the difficult and unsolved problems of surgery. The number of patients is constantly increasing, which is due to the increase in the number and volume of surgical interventions on the organs of the abdominal cavity. After secondary laparotomies, the number of patients with peritonitis and its complications is increasing. However, under certain conditions of violation of fibrinolysis, a fibrous disease of the peritoneum is formed in varying degrees of prevalence and severity of adhesions. Peritoneal adhesions are found in 93-100% of patients operated on the abdominal cavity, most of them have an asymptomatic course. Adhesions are a major cause of acute or chronic pelvic pain, infertility in gynecology, abdominal pain, and adhesive bowel obstruction in surgery. In 5-18% of operated patients, clinical manifestations of various degrees of expression associated with the adhesion process in the abdominal cavity are observed, about 3.8% of these patients require re-hospitalization and surgical interventions. Enterolysis in clinically manifested adhesion disease of the peritoneum is a necessary and routine procedure, but it causes the formation of new adhesions, and 12-19% of patients require repeated operations [3, 10].

Prevention of adhesion disease is of critical importance. One of the key strategies for preventing postoperative adhesions is the development and application of new anti-adhesion drugs [10, 32]. The most widely

recognized anti-adhesion agents are compounds based on carboxymethylcellulose and hyaluronic acid, which are polysaccharides that create a physical barrier between abdominal organs, preventing fibrin deposition and subsequent adhesion formation.

Properties of hyaluronic acid include: 1) mechanical effect: acts as a barrier; 2) moisturizing properties: high capacity for water binding; 3) healing properties: promotes normalization of cell migration and proliferation; 4) auxiliary function: interrupts the tissue inflammation cascade.

Despite their potential benefits, the indications for using anti-adhesion drugs remain unclear, and there are no standardized algorithms or guidelines for their application in general surgery. As a result, many surgeons are hesitant to use these agents [9].

Aim. The study aimed to investigate and compare the outcomes of treatment in pregnant women with peritoneal adhesions following emergency surgical interventions, where adhesiolysis was performed and hyaluronic acid was used.

Materials and methods

Between 2012 and 2024, 80 pregnant women aged 21 to 42 years with adhesion disease underwent adhesiolysis and were included in the study. The average age of the patients was 31.1 ± 11.4 years ($m = 1.25$). Participants had a body

mass index (BMI) ranging from 17.0 to 39.9. The groups were statistically comparable in terms of age and BMI. None of the women had harmful habits such as smoking or alcohol consumption. The gestational period was up to 6 months, and no abnormalities were observed during pregnancy.

1) Control Group: 20 patients who received urgent surgical treatment, adhesiolysis, and conservative management using standard protocols for strangulated postoperative hernias; 2) Second Group: 20 patients who underwent surgical intervention for strangulated ventral hernias and adhesiolysis with the application of hyaluronic acid; 3) Third Group: 20 patients who underwent urgent enterolysis without the use of hyaluronic acid for acute adhesive small intestinal obstruction; 4) Fourth Group: 20 patients who underwent urgent enterolysis with the application of hyaluronic acid for acute adhesive small intestinal obstruction.

Only the small intestine was coated with a hyaluronic acid solution. Depending on the patient's constitution and body weight, 300 to 400 ml of the solution were used. Initially, larger quantities were applied, but this led to complications such as abdominal seroma and issues with midline laparotomy wounds. As a result, the solution is now exclusively used for intestinal coating and is not administered through drains. Following enterolysis, the abdominal cavity was drained using a tube, which was

removed within 2 days to prevent adhesions at the drainage site.

The severity of adhesions was evaluated using the Peritoneal Adhesion Index (PAI), which includes at least 5 out of 9 abdominal regions affected by adhesions [1]. The inflammatory process was graded according to the classification by Q. Zeng et al. [10, 36]:

Grade 0: No adhesions.

Grade 1: Mild – thin, avascular, transparent, loose adhesions easily separated by blunt dissection.

Grade 2: Moderate – medium thickness and transparency, partially vascularized adhesions.

Grade 3: Severe – dense, highly vascularized adhesions.

Only patients with Grade 2 and Grade 3 adhesions were included in the study.

Outcomes were assessed using a scoring system: good result – 2 points; satisfactory result – 1 point; unsatisfactory result – 0 points.

The postoperative outcomes and statistical scores are presented in Table 1:

Evaluation of short-term, intermediate, and long-term results of treatment, along with corresponding points for statistical analysis, is presented in Table 2:

Evaluation of short-term, intermediate, and long-term results of treatment, along with corresponding points for statistical analysis, is presented in Table 3:

Table 1

The postoperative outcomes and statistical scores

Criteria	Result		
	Good (2 points)	Satisfactory (1 point)	Unsatisfactory (0 points)
Abdominal pain	-	mild intensity	medium or severe intensity
Nausea	-	mild intensity	medium or severe intensity
Recovery (appearance) of peristalsis	up to 1 day	up to 2 day	after 2 days
Passage of gases	up to 2 day	up to 3 day	after 3 days
The first independent bowel movement	up 3-4 days	up to 5-6 days	after 5-6 days

Table 2

Evaluation of short-term, intermediate, and long-term results of treatment, along with corresponding points for statistical analysis

Criteria	Result		
	Good (2 points)	Satisfactory (1 point)	Unsatisfactory (0 points)
Pain syndrome	-	mild intensity	severe
Bowel passage	up to 1 day	up to 2 day	after 2 days
A feeling of intestinal discomfort	-	mild intensity	severe
Asthenic syndrome	-	mild intensity	severe
Inpatient treatment	-	1-2 cases in therapeutic department	surgical treatment

Table 3

Evaluation of short-term, intermediate, and long-term results of treatment, along with corresponding points for statistical analysis

Criteria	Result		
	Good (2 points)	Satisfactory (1 point)	Unsatisfactory (0 points)
Pain syndrome	-	mild intensity	severe
Bowel passage	up to 1 day	up to 2 day	after 2 days
A feeling of intestinal discomfort	-	mild intensity	severe
Asthenic syndrome	-	mild intensity	severe
Inpatient treatment	-	1-2 cases in therapeutic department	surgical treatment

For statistical analysis, the following methods were used: the Mann-Whitney U coefficient, the correlation coefficient (r), Spearman's rank correlation coefficient (ρ), and Confidence Intervals. Statistical analysis was performed using the MedCalc program, version 23.0.2/

Results

According to TASC (2000), the evaluation of treatment outcomes was conducted at standardized time intervals recommended by surgeons and cardiovascular surgeons: immediate results – within 30 days post-surgery; short-term

results – from 1 to 6 months post-surgery; intermediate results – from 12 to 24 months post-surgery; long-term results – from 2 years post-surgery.

Criteria for evaluating the immediate results of treatment. The criteria for assessing treatment outcomes within 30 days after surgery included: bowel passage (evacuation of contrast after 24 hours as the primary criterion); duration of inpatient treatment; recovery of work capacity.

The results of treatment of groups of patients are shown in Table 4:

Table 4

The results of treatment of groups of patients

Results		Good (2 points)	Satisfactory (1 point)	Unsatisfactory (0 points)
Postoperative period and immediate	I	6 (30%)	12 (60%)	2 (10%)
	II (20±0,09)	16 (80%)	4 (20%)	-
	III (20 (20±0,13) ± 0,18)	6 (30%)	7 (35%)	7 (35%)
	IV (20 ± 0,1535)	11 (55%)	7 (35%)	2 (10%)

Mann-Whitney U for the first and second groups = 96.00 ($p=0.0013$).

Correlation coefficient (r) = 0.5833 ($p=0.0069$).

Spearman's rank correlation coefficient (ρ) = 0.548 ($p = 0.0124$).

95% Confidence Interval for ρ : 0.139 to 0.797. These results indicate a statistically significant difference in treatment outcomes between the first and second groups.

Mann-Whitney U for the third and fourth group = 132.5 ($p = 0.05$).

Correlation coefficient (r) = 0.7849 ($p<0.0001$).

Spearman's rank correlation coefficient (ρ) = 0.823 ($p<0.0001$).

95% Confidence Interval for ρ : 0.597 to 0.927. These results show a statistical difference in treatment outcomes between the third and fourth groups, although the data are on the borderline of statistical significance.

Criteria for evaluating short-term, intermediate and long-term results of treatment. The definitive criteria for evaluating the treatment of adhesions in the intermediate and long-term periods include: bowel passage (contrast evacuation after 24 hours), intestinal dysfunction (constipation, flatulence), a feeling of intestinal discomfort, the presence

of pain syndrome, asthenic syndrome, inpatient treatment in a therapeutic or surgical department due to adhesion disease, absence of repeated surgical interventions for adhesion-related obstructions or recurrent ventral hernias.

The results of treatment of groups of patients are shown in Table 5:

Table 5

The results of treatment of groups of patients

Results		Good (2 points)	Satisfactory (1 point)	Unsatisfactory (0 points)
Short-term, intermediate and long-term	I (20±0,15)	9 (45%)	9 (45%)	2 (10%)
	II (20±0,099)	15 (75%)	5 (25%)	-
	III (20±0,19)	8(40%)	6(30%)	6(30%)
	IV (20±0,19)	9(45%)	7(35%)	5(35%)

Mann-Whitney U for the first and second groups = 135.00 ($p = 0.0412$).

Correlation coefficient (r) = 0.6623 ($p = 0.0015$).

Spearman's rank correlation coefficient (ρ) = 0.631 ($p = 0.0029$).

95% Confidence Interval for ρ : 0.261 to 0.831 These results indicate a statistically significant difference in treatment outcomes between the first and second groups.

Mann-Whitney U for the third and fourth groups = 187 ($p = 0.7071$).

Correlation coefficient (r) = 0.93 ($p < 0.0001$).

Spearman's rank correlation coefficient (ρ) = 0.935 ($p < 0.0001$).

95% Confidence Interval for ρ : 0.841 to 0.974. These results show no statistically significant difference in treatment outcomes between the third and fourth groups.

Here is the rephrased version of the text, maintaining the academic and scientific tone and adhering strictly to your request to preserve the original formatting and structure, without adding new elements or using bold formatting:

The table demonstrates the efficacy of the anti-adhesion drug hyaluronic acid in Group II patients following

surgery for ventral hernias. However, in the fourth group of patients, who underwent urgent enterolysis with the use of the drug, an improvement in immediate outcomes was observed, but the long-term results were nearly identical to those in the third group.

Thus, ventral hernias and acute adhesive obstructions differ in both their pathogenesis and treatment approaches.

A differentiated strategy is essential for managing these conditions.

Discussion

One of the approaches to preventing postoperative adhesions involves not only the development of modern surgical techniques, the use of high-quality suture materials, and advanced implants but also the exploration of new methods for adhesion prevention through the application of anti-adhesion drugs.

Among the most widely recognized anti-adhesion agents are compounds based on carboxymethylcellulose and hyaluronic acid, which are polysaccharides that create a physical barrier between abdominal organs, preventing fibrin deposition and subsequent adhesion formation [11, 13, 14].

Interceed (oxidized regenerated cellulose, Ethicon) is an absorbable membrane that degrades into monosaccharides within two weeks after application. It does not require fixation with sutures. Randomized clinical trials have demonstrated that the use of Interceed following laparoscopic and open surgeries reduces the adhesion process by 50-60%, although it does not completely eliminate adhesions. It is approved for use in the United States.

Sepracoat (Genzyme) is a hyaluronic acid solution that dissolves within five days after being introduced into the abdominal cavity. Currently, its primary application is in operative gynecology. It is approved for use in some European countries but has not received FDA approval in the United States.

Seprafilm (Genzyme) is a biodegradable membrane composed of hyaluronic acid and carboxymethylcellulose. Its use is limited to laparotomy procedures, as it degrades rapidly and requires careful handling. A large multicenter randomized study in the United States, involving 1,701 patients divided into two groups (with and without the membrane), found no statistically significant difference in the development of adhesion disease between the groups.

Gore-Tex Surgical Membrane (W. L. Gore Corp.) is a non-absorbable membrane made of thin sheets (0.1 mm) of polytetrafluoroethylene, with an average pore diameter

of less than 2 micrometers. Unlike other materials, it can be secured to tissues using sutures. Studies have shown that polytetrafluoroethylene is more effective than oxidized regenerated cellulose. However, the material requires suturing and must be removed during the postoperative period.

Spraygel (Confluent Surgical) is a polyethylene glycol-based product applied as a spray onto the peritoneum. It adheres to the peritoneal surface within seconds. Currently, the drug is in the clinical trial phase, and initial results indicate its effectiveness.

At present, according to European publications, there are no combined anti-adhesion drugs available. Specifically, there is no combination of anti-adhesion agents with antiseptics to reduce microbial contamination. The indications for using anti-adhesion drugs remain unclear, and there are no standardized algorithms or guidelines for their application in general surgery. As a result, many surgeons avoid their use [8].

Some publications have overemphasized the role of hyaluronic acid. There is a lack of literature addressing the differential effects of hyaluronic acid in adhesiolysis for patients with incisional hernias compared to those with acute intestinal obstruction. Our study highlights the varying efficacy of hyaluronic acid in different types of surgeries. There is a need to explore new drugs or combinations of drugs for use in surgeries addressing acute intestinal obstruction.

Conclusions

The study has demonstrated that hyaluronic acid is effective in treating adhesions during surgeries for postoperative hernias in pregnant women. However, its efficacy is limited in emergency surgeries for acute adhesive intestinal obstruction. It is essential to differentiate between patients with adhesive peritoneal disease and severe small intestinal obstruction and those with postoperative ventral hernias. Better outcomes can be achieved through a comprehensive approach to the prevention and treatment of adhesive peritoneal disease, including the use of modern and innovative anti-adhesion drugs.

References:

1. Bouassida M, Laamiri G, Zribi S, Slama H, Mroua B, Sassi S, et al. Predicting Intestinal Ischaemia in Patients with Adhesive Small Bowel Obstruction: A Simple Score. *World J Surg.* 2020;44(5):1444-9. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00268-020-05377-6> PMID: 31925521.
2. Capella-Monsonis H, Kearns S, Kelly J, Zeugolis DI. Battling adhesions: from understanding to prevention. *BMC Biomed Eng.* 2019;1:5. DOI: <http://doi.org/10.1186/s42490-019-0005-0> PMID: 32903353; PMCID: PMC7412649.
3. Catena F, De Simone B, Coccolini F, Di Saverio S, Sartelli M, Ansaloni L. Bowel obstruction: a narrative review for all physicians. *World J Emerg Surg.* 2019;14:20. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13017-019-0240-7> PMID: 31168315; PMCID: PMC6489175.
4. Cohen RB, Olafson SN, Krupp J, Parsikia A, Kaplan MJ, Moran B, et al. Timing of Gastrografin administration in the management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): Does it matter? *Surgery.* 2021;170(2):596-602. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.surg.2021.03.008> PMID: 33836900.
5. Fatehi Hassanabad A, Zarzycki AN, Jeon K, Deniset JF, Fedak PWM. Post-Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Mechanisms. *Biomedicines.* 2021;9(8):867. DOI: <http://doi.org/10.3390/biomedicines9080867> PMID: 34440071; PMCID: PMC8389678.
6. Fatehi Hassanabad A, Zarzycki AN, Jeon K, Dundas JA, Vasanthan V, Deniset JF, et al. Prevention of Post-Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Present and Emerging Strategies. *Biomolecules.* 2021;11(7):1027. DOI: <http://doi.org/10.3390/biom11071027> PMID: 34356652; PMCID: PMC8301806.
7. Ferns GA, Hassanian SM, Arjmand MH. Hyperglycaemia and the risk of post-surgical adhesion. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(6):1467-73. DOI: <http://doi.org/10.1080/13813455.2020.1776330> PMID: 32536284.
8. Figueroa LM, Escobar G, Osorno J, Acuña M, Solarte J. Peritonealized urachal remnant and obstructive congenital peritoneal band. A case report. *Cir Pediatr.* 2022;35(1):46-9. DOI: <http://doi.org/10.54847/cp.2022.01.19> PMID: 35037441.
9. Foster DS, Marshall CD, Gulati GS, Chinta MS, Nguyen A, Salhotra A, et al. Elucidating the fundamental fibrotic processes driving abdominal adhesion formation. *Nat Commun.* 2020;11(1):4061. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41467-020-17883-1> PMID: 32792541; PMCID: PMC7426428.

10. Fofanov OD, Didukh IM. Treatment and prevention of adhesive intestinal obstruction in children. *Paediatric surgery*. 2023;4(81):43-8. DOI: <https://doi.org/10.15574/PS.2023.81.43>
11. Gudiev C, Minaev S, Vasiliev V. Method of prevention of post-operative peritoneal adhesions. *North Clin Istanb*. 2023;10(1):33-9. DOI: <http://doi.org/10.14744/nci.2022.21347> PMID: 36910438; PMCID: PMC9996661.
12. Gumán-Valdivia-Gómez G, Tena-Betancourt E, de Alva-Coria PM. Postoperative abdominal adhesions: pathogenesis and current preventive techniques. *Cir Cir*. 2019;87(6):698-703. DOI: <http://doi.org/10.24875/CIRU.18000511> PMID: 31631189.
13. Herrick SE, Wilm B. Post-Surgical Peritoneal Scarring and Key Molecular Mechanisms. *Biomolecules*. 2021;11(5):692. DOI: <http://doi.org/10.3390/biom11050692> PMID: 34063089; PMCID: PMC8147932.
14. Kang BM. Laparoscopic Adhesiolysis for Small Bowel Obstruction: Effective Alternatives or Immoderate Challenge? *J Minim Invasive Surg*. 2020;23(2):65-6. DOI: <http://doi.org/10.7602/jmis.2020.23.2.65> PMID: 35600057; PMCID: PMC8985610.
15. Krämer B, Neis F, Brucker SY, Kommoss S, Andress J, Hoffmann S. Peritoneal Adhesions and their Prevention – Current Trends. *Surg Technol Int*. 2021;38:221-33. DOI: <http://doi.org/10.52198/21.STI.38.HR1385> PMID: 33503674.
16. Krielen P, Stommel MWJ, Pargmae P, Bouvy ND, Bakkum EA, Ellis H, et al. Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update). *Lancet*. 2020;395(10217):33-41. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32636-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32636-4) PMID: 31908284.
17. Lee MJ, Sayers AE, Drake TM, Singh P, Bradburn M, Wilson TR, et al. Malnutrition, nutritional interventions and clinical outcomes of patients with acute small bowel obstruction: results from a national, multicentre, prospective audit. *BMJ Open*. 2019;9(7):e029235. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029235> PMID: 31352419; PMCID: PMC6661661.
18. Medvecz AJ, Dennis BM, Wang L, Lindsell CJ, Guillaumondegui OD. Impact of Operative Management on Recurrence of Adhesive Small Bowel Obstruction: A Longitudinal Analysis of a Statewide Database. *J Am Coll Surg*. 2020;230(4):544-51.e1. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.006> PMID: 31954815; PMCID: PMC7103552.
19. Melnichenko M, Kvashnina A. Pathogenetic aspects of post-surgical adhesions prevention (review of literature). *J Educ Health Sport*. 2020;10(5):380-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.040>
20. Mu JF, Wang Q, Wang SD, Wang C, Song JX, Jiang J, et al. Clinical factors associated with intestinal strangulating obstruction and recurrence in adhesive small bowel obstruction: A retrospective study of 288 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):e12011. DOI: <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000012011> PMID: 30142844; PMCID: PMC6112878.
21. Nakao E, Honda M, Takano Y, Suzuki N, Todate Y, Kawamura H, et al. Clinical Indicators to Determine the Timing of Surgery for Adhesive Small Bowel Obstruction. *Am Surg*. 2023;89(12):5768-74. DOI: <http://doi.org/10.1177/00031348231175465> PMID: 37159935.
22. Okubo S, Shindoh J, Kobayashi Y, Hashimoto M. Safety of Use of a Sheet-Type Adhesion Barrier (Interceed®) During Liver Surgery. *World J Surg*. 2020;44(12):4214-20. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00268-020-05743-4> PMID: 32808075.
23. Osifo OD, Ovueni ME. Is nonoperative management of adhesive intestinal obstruction applicable to children in a resource-poor country? *Afr J Paediatr Surg*. 2010;7(2):66-70. DOI: <http://doi.org/10.4103/0189-6725.62843> PMID: 20431212.
24. Paisant A, Burgmaier J, Calame P, Loison M, Molière S, Brigand C, et al. The Angers CT Score is a Risk Factor for the Failure of the Conservative Management of Adhesive Small Bowel Obstruction: A Prospective Observational Multicentric Study. *World J Surg*. 2023;47(4):975-84. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00268-023-06906-9> PMID: 36648518.
25. Sabbagh C, Mauvais F, Tuech JJ, Tresallet C, Ortega-Debalon P, Mathonnet M, et al. Impact of a procalcitonin-based algorithm on the quality of management of patients with uncomplicated adhesion-related small bowel obstruction assessed by a textbook outcome: a multicenter cluster-randomized open-label controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):90. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12876-022-02144-w> PMID: 35236281; PMCID: PMC8889719.
26. Sultana T, Gwon JG, Lee BT. Thermal stimuli-responsive hyaluronic acid loaded cellulose based physical hydrogel for post-surgical de novo peritoneal adhesion prevention. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;110:110661. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110661> PMID: 32204089.
27. Tanaka Y, Kaneoka Y, Maeda A, Takayama Y, Takahashi T, Kiriya M, et al. Surgical Approach for Adhesive Small Bowel Obstruction: Analysis of Risk Factors of Treatment Failure. *Indian J Surg*. 2023;85:579-84. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12262-022-03518-w>
28. Ten Broek RPG, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F, Biffi WL, Ansaloni L, et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg*. 2018;13:24. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13017-018-0185-2> PMID: 29946347; PMCID: PMC6006983.
29. Tian Z, Xu J, Wang Y, Gao P. Recurrence After Operated Adhesive Small Bowel Obstruction: Development and Validation of a Predictive Model. *J Gastrointest Surg*. 2023;27(6):1216-27. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11605-023-05659-z> PMID: 36988784.
30. Tong JWV, Lingam P, Shelat VG. Adhesive small bowel obstruction – an update. *Acute Med Surg*. 2020;7(1):e587. DOI: <http://doi.org/10.1002/ams2.587> PMID: 33173587; PMCID: PMC7642618.
31. Uprak TK, Akin MI, Coskun M, Yegen C. Factors Predicting Surgical Treatment in Patients with Adhesive Small Bowel Obstruction: Retrospective Single-centre Study. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022;32(9):1127-31. DOI: <http://doi.org/10.29271/jcpsp.2022.09.1127> PMID: 36089707.
32. van den Beukel BAW, Toneman MK, van Veelen F, van Oud-Alblas MB, van Dongen K, Stommel MWJ, et al. Elective adhesiolysis for chronic abdominal pain reduces long-term risk of adhesive small bowel obstruction. *World J Emerg Surg*. 2023;18(1):8. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13017-023-00477-9> PMID: 36691000; PMCID: PMC9872389.
33. van Veen T, Ramanathan P, Ramsey L, Dort J, Tabello D. Predictive factors for operative intervention and ideal length of non-operative trial in adhesive small bowel obstruction. *Surg Endosc*. 2023;37(11):8628-35. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00464-023-10282-9> PMID: 37495847.
34. Vernamonti JP, Lotakis DM, Hartman H, Dougherty D, Jarboe MD. Ultrasound assessment of abdominal adhesions in neonates: data over dogma for re-operative timing. *Pediatr Surg Int*. 2023;39(1):143. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00383-023-05430-0> PMID: 36856872.
35. Victory Srinivasan N, Khan AI, Mashat GD, Haziq M, Khan KI, Ramesh P, et al. Recurrence of Small Bowel Obstruction in Adults After Operative Management of Adhesive Small Bowel Obstruction: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(9):e29141. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.29141> PMID: 36259040; PMCID: PMC9561403.

36. Zhang E, Song B, Shi Y, Zhu H, Han X, Du H, et al. Fouling-resistant zwitterionic polymers for complete prevention of postoperative adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(50):32046-55. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.2012491117> PMID: 33257542; PMCID: PMC7749340.

37. Zins M, Millet I, Taourel P. Adhesive Small Bowel Obstruction: Predictive Radiology to Improve Patient Management. *Radiology*. 2020;296(3):480-92. DOI: <http://doi.org/10.1148/radiol.2020192234> PMID: 32692296.

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИСПАЙКОВИХ ПРЕПАРАТІВ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ПРИ ЗАЩЕМЛЕНИХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ГРИЖАХ І ПРИ ГОСТРІЙ СПАЙКОВІЙ ТОНКОКИШКОВІЙ НЕПРОХАДНОСТІ

С. Б. Телемуха, О. Г. Пиптюк, І. М. Дідух

Івано-Франківський національний медичний університет
(м. Івано-Франківськ, Україна)

Резюме.

Спайкова хвороба очеревини є однією зі складних і не вирішених проблем хірургії. Кількість хворих постійно зростає, що обумовлено збільшенням кількості та обсягів оперативних втручань на органах черевної порожнини.

Мета – вивчити та порівняти результати лікування вагітних жінок зі спайками очеревини після невідкладних оперативних втручань, при яких проводили роз'єднання спайок і використовували препарат гіалуронової кислоти.

Матеріали і методи. За період з 2012 по 2024 рр. обстежено та проліковано 80 вагітних жінок із спайковою хворобою, які перенесли роз'єднання спайок, віком від 21 до 42 років. Хворих розподілено на наступні групи: 1) контрольна – 20 хворих, яким проведено ургентне оперативне лікування, роз'єднання спайок та консервативне лікування загальноприйнятими методами при защемлених післяопераційних грижах; 2) друга група – 20 пацієнтів, яким проведено оперативне втручання у зв'язку із защемленими вентральними грижами та роз'єднання спайок із застосуванням препарату гіалуронової кислоти; 3) третя група – 20 пацієнтів, яким проводили терміновий ентероліз без застосування препарату гіалуронової кислоти, з гострою спайковою тонкокишковою непрохідністю; 4) четверта група – 20 хворих, яким проводили терміновий ентероліз із застосуванням препарату гіалуронової кислоти, з гострою спайковою тонкокишковою непрохідністю.

Результати. У другій групі після оперативного втручання і застосування препарату гіалуронової кислоти отримані добрі найближчі та віддалені результати з терміном спостереження до 6 років. Однак у четвертій групі пацієнтів після термінового ентеролізу та застосування препарату спостерігається поліпшення найближчих результатів, але віддалені результати практично не відрізнялися від третьої групи пацієнтів.

Висновки. Доведено, що гіалуронова кислота ефективна при лікуванні спайок під час операцій у пацієнтів з післяопераційними грижами. Однак гіалуронова кислота не ефективна в екстрених операціях при гострій спайковій кишковій непрохідності. Досягти кращих результатів можливо при комплексному підході до профілактики та лікування спайкової хвороби очеревини, застосуванні сучасних і нових протиспайкових препаратів.

Ключові слова: спайкова хвороба очеревини у вагітних жінок; гостра спайкова тонкокишкова непрохідність; препарат гіалуронової кислоти; роз'єднання спайок.

Контактна інформація:

Телемуха Святослав Богданович – к. мед. н., доцент кафедри хірургічних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: S1.tvfly@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9801-6219>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/AGN-4328-2022>

Пиптюк Олександр Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургічних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: pupalex@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0147-645X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorid=7801580852>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/HNS-8831-2023>

Дідух Іван Миколайович – доктор філософії (PhD), асистент кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: ididukh@ifnmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3993-7568>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/CAA-3345-2022>

Contact information:

Svyatoslav Telemukha – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: S1.tvfly@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9801-6219>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/AGN-4328-2022>

Oleksandr Pyptiuk – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: pupalex@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0147-645X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorid=7801580852>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/HNS-8831-2023>

Ivan Didukh – Doctor Philosophy, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Surgery with a course in clinical anatomy and operative surgery Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3993-7568>

Researcher ID: <https://www.researchid.com/rid/CAA-3345-2022>



Received for editorial office on 06/02/2025
Signed for printing on 20/03/2025

UDC: 618.32:575.84:618.3

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.12

MORPHOMETRIC PARAMETERS OF
PLACENTAL CHORIONIC VILLI IN LABOR
AFTER 40 WEEKS

O. Kozar

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

The placenta is the main organ that ensures the vital activity of the fetus during pregnancy. Studying the morphometric characteristics of chorionic villi allows us to better understand the changes that occur in the placenta in late pregnancy.

Aim. To find out the percentage of chorionic villi of the placenta at delivery after 40 weeks.

Materials and methods. The material for the study was 60 human placental preparations obtained as a result of childbirth: the main group – 30 placental preparations (births after 40 weeks of pregnancy), the comparison group – 30 placental preparations (births that occurred at 37-40 weeks of gestation). A set of classical methods of morphological examination was chosen for the study: morphometry, dissection, and photographic documentation. Digital copies of the image were analyzed using a legal copy of the specialized computer program ImageJ v1.53t. The obtained digital data were processed by statistical methods. The normality of the distribution according to the Shapiro-Wilki criterion did not deviate ($p=0.05$). Approval of the Bioethics Committee of Bukovinian State Medical University (protocol No. 1 of 09.21.2023). The study was performed as part of the research work of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

Results. The percentage of such villi as «early» and «late» stem villi, intermediate immature and mature villi, terminal and terminal «specialized villi» was estimated. Morphometric data show that in the main group, compared to the control group, the number of stem «late» choroidal villi is on average 2.8 times higher, the percentage of intermediate immature villi (2.67 times) and the percentage of intermediate mature villi (1.42 times) is significantly lower, the percentage of terminal villi is significantly higher, but the percentage of terminal «specialized» villi, on the contrary, is reduced.

Conclusions. In deliveries after 40 weeks, a change in the ratio of chorionic villi of the placenta is noted compared to deliveries at 37-40 weeks of gestation, in particular, the percentage of stem «late» villi and terminal villi increases, but the percentage of intermediate mature and immature villi, as well as terminal «specialized» villi decreases (%).

Key words: Labor after 40 weeks; Trophoblast; Chorionic villi; Placenta; Pregnancy.

Introduction

The placenta serves as the primary organ supporting fetal viability during pregnancy, facilitating essential functions such as nutrient transport, gas exchange, and the removal of metabolic waste. A critical component of the placenta is the chorionic villi, which act as the principal units mediating the exchange of substances between the maternal and fetal circulations [1-3]. These villi are composed of a thin membrane housing blood vessels and are directly exposed to maternal blood [4, 5].

Morphometric features of chorionic villi serve as vital indicators of placental functionality and are known to vary with gestational age [6-8]. Notably, during delivery after 40 weeks of gestation, structural alterations in chorionic villi have been observed, which may influence their functional capacity [9-11]. Such changes in morphometric parameters may signify placental adaptations to prolonged pregnancy and could impact the efficiency of placental circulation [12-14].

Given that placental morphology is a key determinant of its functional capacity, investigating the morphometric characteristics of chorionic villi provides valuable insights into the transformations occurring in the placenta during late pregnancy. This understanding is crucial for evaluating placental health and predicting childbirth outcomes [15-17].

Aim. The aim of the study was to determine the percentage of chorionic villi in placental tissue following delivery after 40 weeks of gestation.

Materials and methods

The study utilized 60 human placental samples collected after childbirth. These were divided into two groups: the

main group consisted of 30 placental samples from deliveries occurring after 40 weeks of pregnancy, while the comparison group included 30 placental samples from deliveries at 37-40 weeks of gestation. Placental tissue samples were collected from the intermediate zone, spanning from the fetal plate to the basal plate. The samples were fixed for 22-24 hours in a neutral buffered 10% aqueous formalin solution (Lilly's solution). Following fixation, the tissue was dehydrated using a graded ethanol series (ranging from 50% to absolute alcohol) and subsequently embedded in paraffin wax at 58 °C.

Histological sections of 5 µm thickness were prepared using an MS-2 sled microtome. After deparaffinization, the sections were stained with hematoxylin and eosin for microscopic examination.

In addition to conventional histopathological analysis, computer morphometry was performed on digital images of the tissue samples. These images were captured using a Delta Optical Evolution 100 microscope equipped with planachromatic objectives and an Olympus SP550UZ digital camera with a proprietary adapter.

The digital images were analyzed using ImageJ v1.53t, a specialized software for histometric studies. A scoring test was conducted on the hematoxylin and eosin-stained sections to quantify the percentage of specific types of chorionic villi. This involved repeated counting to ensure accuracy.

Statistical analysis of the data was performed using PAST v5.02 software. A preliminary Shapiro-Wilk test was applied to assess the normality of the data distribution. Since the hypothesis of normality was not rejected ($p = 0.05$), parametric statistical methods were employed, including the calculation of arithmetic means and standard

errors, as well as the unpaired two-sided Student's t-test. For additional validation, the non-parametric Mann-Whitney test was also applied, although the p-values reported were based on the Student's t-test.

The study adhered to ethical guidelines outlined in the GDPR (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the Declaration of Helsinki (1964-2013), and Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine (23.09.2009). The research protocol was approved by the Bioethics Commission of Bukovinian State Medical University (Protocol No. 1, dated 21.09.2023).

This research was conducted as part of the ongoing project at the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University, titled «Preservation and Restoration of Reproductive Health in Women and Girls with Obstetric and Gynecological Pathologies,» under state registration number 0121U110020 (2021-2025).

Results and discussion

The primary objective was to evaluate the proportional distribution of different types of chorionic villi in relation to placental aging. Specifically, the study focused on quantifying the percentages of «early» and «late» stem villi, intermediate immature and mature villi, terminal villi, and

terminal «specialized villi.» Notably, immature variants of villi, such as mesenchymal and embryonic villi, were either absent or present in such negligible quantities that their statistical evaluation was deemed irrelevant. Similarly, precursors of chorionic villi, including trophoblastic and villous processes (sometimes referred to as «syncytial buds» due to their role in the formation of new placental villi), were not considered for statistical analysis.

It is important to distinguish these structures from «syncytial nodules,» which are indicative of trophoblast apoptosis. Syncytial nodules are characterized by specific nuclear changes, such as karyopyknosis (nuclear shrinkage), chromatin margination (migration of chromatin to the nuclear periphery), or karyorrhexis (nuclear fragmentation).

The proportional distribution of «early» and «late» stem chorionic villi in deliveries occurring after 40 weeks of gestation, compared to those at 37-40 weeks, is presented in Table 1. The morphometric data reveal a significant difference between the two groups, specifically in the proportion of «late» stem chorionic villi. In deliveries after 40 weeks, these villi were 2.8 times more abundant than in the 37-40 weeks group.

To visually represent these morphometric findings, Figure 1 is provided.

Table 1

Percentage of placental stem «early» and stem «late» chorionic villi in deliveries after 40 weeks compared to deliveries at 37-40 weeks of gestation ($M \pm m$)

Indicator	Childbirth after 40 weeks of pregnancy (n=30)	Delivery at 37-40 weeks of gestation (n=30)
Percentage of stem «early» villi (%)	0,4±0,24	0,3±0,02
Percentage of stem «late» villi (%)	12,6±0,16 *	4,5±0,14

Notes* Difference in mean trends $p < 0.05$ (Student's t-test)

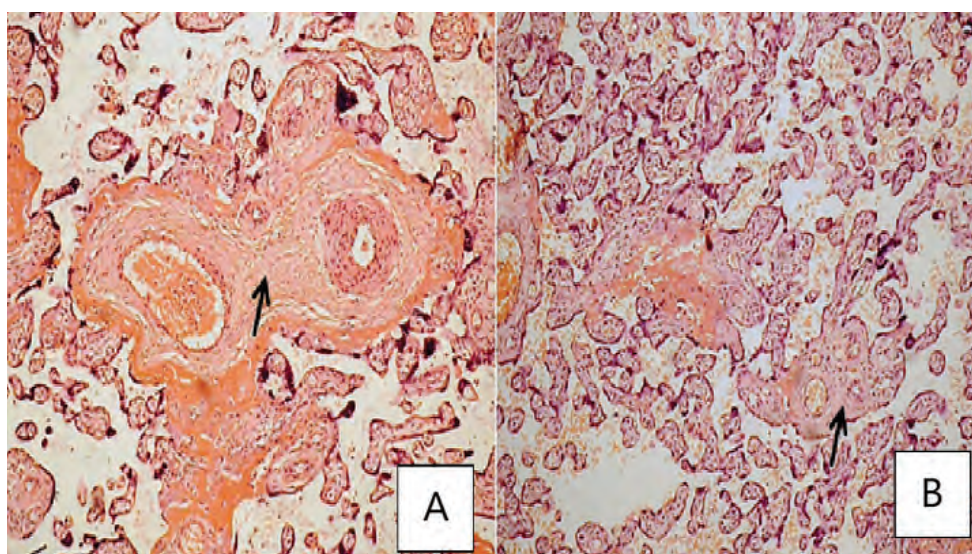


Fig. 1. «Late» placental stem cells (examples are indicated by arrows). Hematoxylin and eosin staining. Objective: 4x, O.10x (optical magnification 40x)
A) Delivery after 40 weeks of gestation
B) Delivery at 37-40 weeks of gestation

The percentage of intermediate chorionic villi in deliveries after 40 weeks compared to deliveries at 37-40 weeks is presented in Table 2. The data indicate that in deliveries after 40 weeks, the percentage of intermediate

immature villi is nearly three times lower, while the percentage of intermediate mature villi is 1.42 times lower compared to the 37-40 weeks group.

Intermediate villi are illustrated in Figure 2.

Table 2

Percentage of intermediate chorionic villi in the placenta at delivery after 40 weeks compared to delivery at 37-40 weeks of gestation (M±m)

Indicator	Childbirth after 40 weeks of pregnancy (n=30)	Delivery at 37-40 weeks of gestation (n=30)
Percentage of intermediate immature villi (%)	1,2±0,12 *	3,2±0,11
Percentage of intermediate mature villi (%)	10,5±0,15 *	14,9±0,23

Notes* Difference in mean trends between the study groups $p < 0.05$ (Student's t-test)

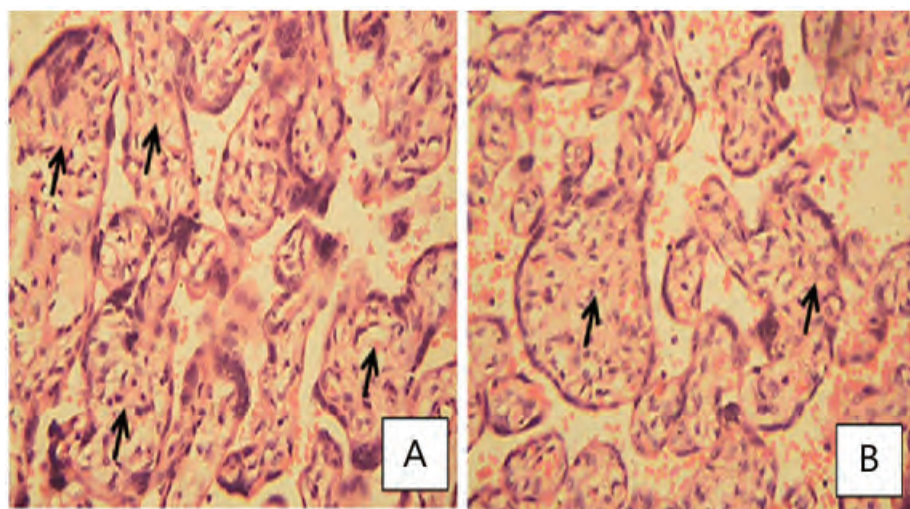


Fig. 2. Intermediate mature placental villi (examples are indicated by arrows). Hematoxylin and eosin staining. Ob.20x, O.10x (optical magnification 200x)

A) Delivery after 40 weeks of gestation

B) Delivery at 37-40 weeks of gestation

The average percentages of terminal villi and terminal «specialized» villi were also calculated, as shown in Table 3.

The data presented in Table 3 reveal that while the percentage of terminal villi is significantly higher in deliveries after 40 weeks, the percentage of terminal «specialized» villi is notably lower compared to deliveries at 37-40 weeks. This finding is critical, as these villi are the primary sites of metabolic exchange between maternal and fetal blood. At first glance, the total percentage of terminal and terminal «specialized» villi appears similar between the two groups (75.3% vs. 74.1%). However, the most intensive metabolic exchange occurs in terminal

«specialized» villi, where «syncytiocapillary membranes» are present. These membranes are characterized by the close proximity of fetal capillaries to the trophoblast, with thinning of the trophoblast layer, facilitating optimal diffusion of substances.

Thus, it must be emphasized that the observed decrease in the percentage of terminal «specialized» villi necessarily implies a reduction in metabolic efficiency in deliveries after 40 weeks compared to those at 37-40 weeks of gestation.

A representative morphological depiction of terminal «specialized» villi in deliveries after 40 weeks and at 37-40 weeks of gestation is illustrated in Figure 3.

Table 3

Percentage of terminal placental villi in deliveries after 40 weeks compared to deliveries at 37-40 weeks of gestation (M±m)

Indicator	Childbirth after 40 weeks of pregnancy (n=30)	Delivery at 37-40 weeks of gestation (n=30)
Percentage of terminal villi (%)	42,3±0,12 *	36,2±0,24
Percentage of terminal «specialized» villi (%)	33,0±0,21 *	37,9±0,22

Notes* Difference in mean trends between the study groups $p < 0.05$ (Student's test)

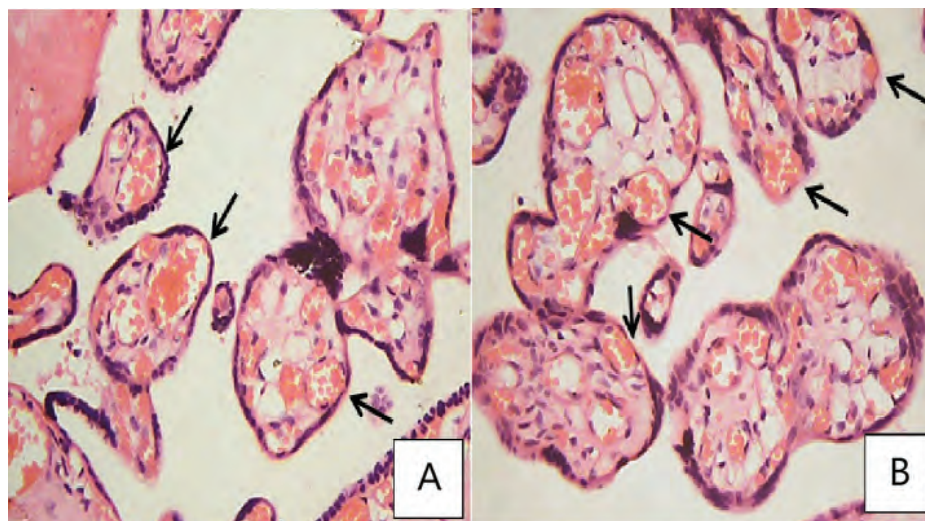


Fig. 3. Terminal «specialized villi» of the placenta (examples of «syncytiocapillary membranes» are indicated by arrows). Hematoxylin and eosin staining. Ob.20x, O.10x (optical magnification 200x)

A) Delivery after 40 weeks of gestation
B) Delivery at 37-40 weeks of gestation

Conclusion

In deliveries after 40 weeks of gestation, a shift in the proportional distribution of placental chorionic villi is observed compared to deliveries at 37-40 weeks. Specifically, the percentage of stem «late» villi and terminal villi increases, while the proportion of intermediate mature and immature villi, as well as terminal «specialized» villi, decreases.

Prospects for further research

The findings from the morphometric analysis of placental chorionic villi in deliveries after 40 weeks highlight the need for further investigation into the correlation between these morphometric changes and clinical outcomes. In particular, future studies should explore the relationship between these structural alterations and the development of complications associated with delayed delivery.

References:

1. Kojima J, Ono M, Kuji N, Nishi H. Human Chorionic Villous Differentiation and Placental Development. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):8003. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms23148003> PMID: 35887349; PMCID: PMC9325306.
2. Yang L, Liang P, Yang H, Coyne CB. Trophoblast organoids with physiological polarity model placental structure and function. *J Cell Sci.* 2024;137(5): jcs261528. DOI: <http://doi.org/10.1242/jcs.261528> PMID: 37676312; PMCID: PMC10499031.
3. Xiao Z, Yan L, Liang X, Wang H. Progress in deciphering trophoblast cell differentiation during human placentation. *Curr Opin Cell Biol.* 2020;67:86-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cel.2020.08.010> PMID: 32957014.
4. Fazilova MO, Nazarova N, Osorio JI. The structure of the placenta in the normal course of pregnancy and in fetoplacental insufficiency. *J Regen Biol Med.* 2020;2(6):1-11. DOI: [https://doi.org/10.37191/maps-ci-2582-385x-2\(6\)-046](https://doi.org/10.37191/maps-ci-2582-385x-2(6)-046)
5. Aplin JD, Jones CJP. Cell dynamics in human villous trophoblast. *Hum Reprod Update.* 2021;27(5):904-22. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab015> PMID: 34125187.
6. Mitlid-Mork B, Turowski G, Bowe S, Staff AC, Sugulle M. Circulating angiogenic profiles and histo-morphological placental characteristics of uncomplicated post-date pregnancies. *Placenta.* 2021;109:55-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.04.017> PMID: 33990027.
7. Tokar P. Histokhimichni ta imunohistokhimichni osoblyvosti dyferentsiiovanoho trofoblata khorial'nykh vorsynok platsenty pry peredchasnykh polohakh [Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatal'na medytsyna.* 2024;14(151):84-90. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12> (in Ukrainian)
8. Carroll A, Desforges M, Jones CJP, Heazell AEP. Morphological and functional changes in placentas from prolonged pregnancies. *Placenta.* 2022;125:29-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.01.009> PMID: 35058067.
9. Kozar OM, Kalinovs'ka IV. Faktory ryzyku prolonhuvannia vahitnosti bil'she 40 tyzhniv. [Risk factors for prolonged pregnancy beyond 40 weeks]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk.* 2023;27(4):39-46. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.9> (in Ukrainian)
10. Blecher Y, Michaan N, Baransi S, Baruch Y, Yogev Y. Against medical advice for induction of labor due to post-term pregnancies – the impact on pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(20):3979-83. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1845645> PMID: 33172331.
11. Scaife PJ, Simpson A, Kurlak LO, Briggs LV, Gardner DS, Broughton Pipkin F, et al. Increased Placental Cell Senescence and Oxidative Stress in Women with Pre-Eclampsia and Normotensive Post-Term Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7295. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22147295> PMID: 34298913; PMCID: PMC8303298.
12. Ranjbar A, Mehrnoush V, Darsareh F, Pariafsay F, Shirzadfarjahromi M, Shekari M. The Incidence and Outcomes of Late-Term Pregnancy. *Cureus.* 2023;15(1): e33550. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.33550> PMID: 36779141; PMCID: PMC9907390.

13. Kortekaas JC, Kazemier BM, Keulen JKJ, Bruinsma A, Mol BW, Vandenbussche F, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(8):1022-30. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13828> PMID: 32072610; PMCID: PMC7496606.
14. Latif S, Aiken C. Prolonged pregnancy: balancing risks and interventions for post-term gestations. *Obst Gyn Rep Med.* 2024;34(5):127-33 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2024.02.004>
15. Al-Genedy RA, Qushash EM. Postterm pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Electron J Univ Aden Basic Appl. Sci.* 2024;4(4):384-92. DOI: <https://doi.org/10.47372/ejua-ba.2023.4.307>
16. Singh N, Misra D, Srivastava S. Postdated pregnancy: its maternal and fetal outcome. *IJRCOG.* 2020;9(8):3223. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20203299>

МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНОК ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПОЛОГАХ ПІСЛЯ 40 ТИЖНІВ

О. М. Козар

Буковинський державний медичний університет (Чернівці, Україна)

Резюме.

Плацента є основним органом, що забезпечує життєдіяльність плода під час вагітності. Вивчення морфометричних характеристик ворсин хоріона дозволяє краще зрозуміти зміни, що відбуваються в плаценті на пізніх термінах вагітності.

Мета. З'ясувати відсоткове співвідношення хоріальних ворсинок плаценти при пологах після 40 тижнів.

Матеріали і методи. Матеріалом для дослідження послужили 60 препаратів плаценти людини, отримані в результаті пологів: основна група – 30 препаратів плаценти (пологи після 40 тижнів вагітності), група порівняння – 30 препаратів плаценти (пологи, які відбулись у терміні 37-40 тижнів гестації). Для дослідження було вибрано комплекс класичних методів морфологічного дослідження: морфометрія, препарування, фотодокументування. Для аналізу цифрових копій зображень використовували легальну копію спеціалізованої комп'ютерної програми ImageJ v1.53t. Отримані цифрові дані обробляли статистичними методами. Нормальність розподілу за критерієм Шапіро-Уїлкі не відхилялася ($p=0,05$). Схвалення Комісії з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 1 від 21.09.2023 року). Дослідження виконувалися у межах виконання НДР кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

Результати дослідження. Було оцінено відсоткове співвідношення таких ворсин, як «ранні» та «пізні» стовбурові ворсинки, проміжні незрілі та зрілі ворсинки, термінальні та термінальні «спеціалізовані ворсинки». Морфометричні дані показують, що в основній групі порівняно з групою контролю кількість стовбурових «пізніх» хоріальних ворсинок в середньому у 2,8 разів вища, відсоток проміжних незрілих ворсинок (у 2,67 разів) і відсоток проміжних зрілих ворсинок (в 1,42 рази) достовірно нижчий, відсоток термінальних ворсинок достовірно вищий, але відсоток термінальних «спеціалізованих» ворсин, навпаки, знижений.

Висновки. При пологах після 40 тижнів відмічається зміна співвідношення хоріальних ворсинок плаценти у порівнянні з пологами в терміні 37-40 тижнів вагітності, зокрема збільшується відсоток стовбурових «пізніх» ворсинок та термінальних ворсинок, але зменшується відсоток проміжних зрілих і незрілих ворсинок, а також термінальних «спеціалізованих» ворсинок (%).

Ключові слова: пологи після 40 тижнів; трофобласт; ворсинки хоріона; плацента; вагітність.

Contact information:

Oleh Kozar – Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: kozar.oleh@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1072-4902>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58095748600>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/LVR-6322-2024>

Контактна інформація:

Козар Олег Михайлович – асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології, аспірант кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: kozar.oleh@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1072-4902>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58095748600>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/LVR-6322-2024>



Received for editorial office on 04/02/2025
Signed for printing on 20/03/2025

УДК: 618.3-06:616.12-008.331.1]-036-07:577.112.5
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.13

THE LEVEL OF CARDIAC PEPTIDE NT-PROBNP INCREASES DURING PRE-ECLAMPSIA OF PREGNANT WOMEN

N. Rusoi, A. Berbets

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

The cardiac peptide NT-proBNP, produced and secreted mainly by the left ventricular myocardium, is one of the most important biochemical markers of heart disease. It is known that the concentration of this peptide increases significantly in the blood of patients with heart failure and cases of transplant rejection. However, NT-proBNP levels have not yet been studied in the course of the development of pathological conditions associated with pregnancy, in particular, in pre-eclampsia.

The aim of the research. To study the level of cardiac peptide NT-proBNP of pregnant women with pre-eclampsia.

The materials and methods. The total number of women examined was 90. 60 (main group) women in their 32-36 weeks of pregnancy complicated by moderate pre-eclampsia were examined. The control group consisted of 30 women of the same gestational age whose pregnancies were uncomplicated. The study was conducted at the Chernivtsi Regional Perinatal Center and Medical Center for Infertility Treatment (Chernivtsi, Ukraine). The MAGLUMI BNP test system (manufacturer: Shēnzhēn New Industries Biomedical Engineering, Shenzhen, China) was used to study NT-proBNP levels; venous blood was collected once from pregnant women on an empty stomach at 8 am. The examinations were conducted at the «Educational and Scientific Laboratory» of the Bukovina State Medical University, which is certified. The study adhered to biomedical ethics guidelines. Statistical processing was performed using the MedCalc software package produced by MedCalc Inc (Ostend, Belgium), and Student's t-test for unequal samples was used.

Results of the research. It was revealed that the average level of NT-proBNP in the group of women with pre-eclampsia was likely higher than in the control group ($79,5 \pm 37,4$ pg/mL and $32,0 \pm 12,0$ pg/mL in the control group, $p < 0,001$). It is reasonable to assume that variations in NT-proBNP levels, specifically an increase in its concentration in blood plasma in pre-eclamptic pregnant women relative to healthy pregnant women, are a highly significant biochemical marker that serves as an indicator of both the condition of cardiomyocytes and the stress on the body's compensatory systems resulting from pre-eclampsia.

Conclusions. The level of the cardiac peptide NT-proBNP significantly increases in the blood of women whose pregnancy was complicated by pre-eclampsia. This may, in our opinion, indicate pathological changes in the myocardium caused by an increased load on the heart in the development of hypertension caused by pre-eclampsia in pregnancy.

Key words: Pregnancy; Pre-Eclampsia; Heart Failure; NT-proBNP.

Introduction

Peptide NT-proBNP (N-terminal fragment of brain sodium-uretic peptide type B) is an important biomarker for diagnosing and predicting cardiovascular diseases, particularly heart failure. Its usage is fairly widespread in medical practice due to its high sensitivity and specificity.

Biochemical properties and physiological role of NT-proBNP: this peptide is an inactive fragment formed by the breaking of proBNP into active BNP and inactive NT-proBNP. It is synthesized by cardiomyocytes in response to increased ventricular filling pressure and myocardial biochemical stress [1]. NT-proBNP has a long half-life, which makes it convenient for laboratory diagnostics.

Diagnostic value of NT-proBNP: first, this peptide is a gold standard for confirming the diagnosis of acute and chronic heart failure [2]. Thresholds may vary depending on the age and renal function of patients. NT-proBNP also has diagnostic value in acute coronary syndrome, and its elevated level correlates with the severity of myocardial ischemia and the risk of negative consequences manifesting as heart failure with a decrease in left ventricular ejection fraction [3]. Other conditions: NT-proBNP is also used to estimate the prognosis in pulmonary hypertension, valvular heart disease, sepsis, and chronic renal failure [4].

The factors influencing the level of NT-proBNP are divided into physiological and pathological. Physiological factors include age, sex, and weight. Pathological factors comprise renal failure, left ventricular hypertrophy, anemia, etc. Angiotensin-converting enzyme inhibitors,

beta-blockers, and diuretics can change the level of NT-proBNP [5].

NT-proBNP has advantages over other biomarkers, such as BNP, due to its greater stability in serum and lower sensitivity to changes in the short-term perspective [5]. Therefore, this peptide shows promise as a diagnostic marker for myocardial conditions. Regular monitoring of NT-proBNP levels allows for the assessment of the effectiveness of heart failure therapy and the prediction of the risk of re-hospitalization and death [5]. At the same time, there is very little information in the current scientific literature on changes in the concentration of NT-proBNP in women's blood plasma during pregnancy and in pregnancy-related pathological conditions, in particular, pre-eclampsia.

Pre-eclampsia is one of the most serious gestational pathologies, characterized by hypertension and proteinuria after the 20th week of pregnancy [6]. It significantly affects women's cardiovascular health over the long run in addition to how their pregnancy goes. The effects of pre-eclampsia on the cardiovascular systems of pregnant women, laboring women, postpartum women, and women giving birth have long been the subject of scientific investigation. The influence of pre-eclampsia on cardiac function is currently understood to be caused by a number of pathways, with endothelial abnormalities being a major one. In addition to decreased endothelial synthesis of nitric oxide NO, thromboxane, prostacyclin, and other vasoactive substances required for the physiological functioning of the fetoplacental unit during pregnancy, pre-eclampsia is linked to endothelial dysfunction,

which results in decreased vasodilation, increased vascular resistance, and hypertension. [7]. In addition, some patients may develop left ventricular hypertrophy, especially in the setting of pre-existing hypertension. Increased stress on the heart causes structural changes, in particular concentric left ventricular hypertrophy, which reduces its systolic and diastolic function [8].

Preeclampsia is associated with the impairment of the function of the endothelium, which leads to the reduction of vasodilation, an increase in vessels' resistance and hypertension, and the decrease of endothelial synthesis of nitric oxide NO, thromboxane, prostacyclin, and other vasoactive substances essential for physiological functioning of the fetoplacental unit during pregnancy. [7]. Moreover, some patients may develop left ventricular hypertrophy against the background of hypertension existing before the pregnancy. An increased load on the heart causes structural changes including concentric left ventricular hypertrophy, which decreases its systolic and diastolic function. [8].

The activation of anti-inflammatory cytokines and the accumulation of free radicals happens during pre-eclampsia as well. These processes facilitate myocardial remodeling and the development of fibrosis. [9].

Clinical consequences of myocardial remodeling during pre-eclampsia include acute heart failure and long-term cardiovascular risks. Women with pre-eclampsia have an increased risk of developing heart failure during pregnancy and in the early postpartum period; in addition, pre-eclampsia is an independent risk factor for the development of hypertension, coronary heart disease, and heart failure later in life [10]. At the end of pregnancy, even after normalization of blood pressure, diastolic dysfunction of the heart may be observed, indicating long-term changes in the structure of the heart muscle [10].

Cardiac function tests in pre-eclampsia include echocardiography, which is used to assess systolic and diastolic function, detect left ventricular hypertrophy and other structural changes, magnetic resonance imaging, which allows a detailed assessment of myocardial remodeling and fibrosis, and the study of biomarker levels. In addition to NT-proBNP, troponins and some other indicators are also used to assess the degree of heart damage.

Thus, pre-eclampsia has a substantial impact on the function of the heart in both short and long-term perspectives. It requires meticulous cardiological monitoring of women who experience pre-eclampsia even after the end of their pregnancy.

The aim of the research. To study the level of cardiac peptide NT-proBNP in women, whose pregnancy was complicated by pre-eclampsia.

Material and methods of the research. 60 women at their 32-36 weeks of pregnancy complicated by moderate pre-eclampsia were examined. The diagnosis was made according to the criteria, provided in the decree of Ministry of Health of Ukraine № 151 from 24.01.2022. The control group was composed of 30 women of the same gestational age but without any complications during their pregnancies.

The research was conducted on the basis of the non-profit community hospital «Chernivtsi regional perinatal center» and the Medical Center of infertility treatment (Chernivtsi,

Ukraine). Test-system MAGLUMI BNP (manufacturer: Shēnzhēn New Industries Biomedical Engineering, Shenzhen, China) was used to study the levels of NT-proBNP; the venous blood of these pregnant women was taken twice at 8 AM on an empty stomach. The taken blood was placed in tubes with EDTA to obtain plasma and centrifugated at 15000 rpm for 15 minutes at room temperature (18-22°C). Blood plasma was received after the centrifugation. The blood specimens without the signs of hemolysis were chosen for the study. 500 µL of plasma was collected in disposable tubes and placed in an automatic chemiluminescent immune analyzer MAGLUMI 1000 (after calibration of the reagent and measurement of control solutions) and the results were obtained after 40 minutes. Statistical processing was performed using the MedCalc software package manufactured by MedCalc Inc (Ostend, Belgium), and a Student's t-test for unequal samples was used.

The study was conducted with the informed consent of the patients. The research was approved by the Biomedical Ethics Commission of the Bukovina State Medical University in accordance with the rules for conducting medical-scientific research (Protocol No. 9 dated 20.06.2024).

The results and discussion

It was established that the average level of peptide NT-proBNP in the group of women with pre-eclampsia was likely higher in comparison with the control group ($79,5 \pm 37,4$ pg/mL and $32,0 \pm 12,0$ pg/mL in the control group, $p < 0,001$), as picture 1 shows. Therefore, the level of NT-proBNP in the blood of pregnant women with preeclampsia was 2,48 times higher than in healthy women.

The received results are indicative of the following: the women with pre-eclampsia have increased synthesis of cardiomyocytes of the studied peptide NT-proBNP. This, as we believe, happens due to some factors. Firstly, more sympathetic-adrenal activation of the myocardium causes the heart's stroke volume to increase in pre-eclampsia [11,12]. Secondly, this disease increases peripheral vascular resistance, which raises the post-load on a pregnant woman's heart muscle. Pregnant women with pre-eclampsia have increased vasoconstriction as a result of these pathological changes, which in turn causes a secondary increase in the synthesis of NT-proBNP by cardiomyocytes. This is evident if we consider the changes in renal function characteristic of pre-eclampsia, specifically an increase in the synthesis of angiotensin II against the backdrop of activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. [13-15].

Pre-eclampsia is also associated with endothelial dysfunction which influences the balance of vasodilators and vasoconstrictors. Particularly, the increase of the level of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), which is the antagonist of vascular endothelial growth factor (VEGF), is observed. This leads to the decrease of bioavailability of VEGF, which negatively affects the endothelial function and can facilitate the development of glomerular endotheliosis – typical kidney damage in preeclampsia [16-18]. This pathophysiological mechanism also promotes systemic vasoconstriction increasing the myocardial post-load, causing an increase of blood pressure in the left ventricle and, consequently, cardiomyocytes NT-proBNP [19, 20].

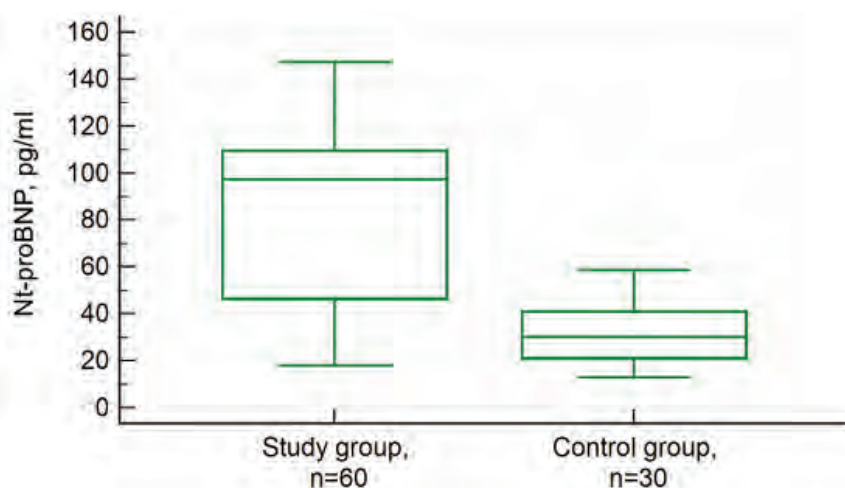


Figure 1. NT-proBNP, pg/ml

Consequently, it is reasonable to assume that variations in NT-proBNP levels, specifically an increase in its concentration in blood plasma in pre-eclamptic pregnant women relative to healthy pregnant women, are a highly significant biochemical marker that serves as an indicator of both the condition of cardiomyocytes and the stress on the body's compensatory systems resulting from pre-eclampsia.

Conclusions. The level of the cardiac peptide NT-proBNP increases in the blood of women whose pregnancy was complicated by pre-eclampsia. The increase is statistically significant: according to our data, this indicator

increases by 2.48 times compared to healthy pregnant women. This may, in our opinion, indicate pathological changes in the myocardium caused by an increase in the load on the heart during the development of hypertension, which is caused by pre-eclampsia in pregnant women.

The prospects in further research.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests

Sources of funding. The article has been published with no financial support.

References:

1. Rosół N, Procyk G, Kacperczyk-Bartnik J, Grabowski M, Gąsecka A. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in gestational hypertension and preeclampsia – State of the art. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024 Jun;297:96-105. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.04.007> Epub 2024 Apr 9. PMID: 38603986.
2. Ijomone OK, Osahon IR, Okoh COA, Akingbade GT, Ijomone OM. Neurovascular dysfunctions in hypertensive disorders of pregnancy. *Metab Brain Dis.* 2021 Aug;36(6):1109-1117. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11011-021-00710-x> Epub 2021 Mar 11. PMID: 33704662.
3. Zheng Z, Lin X, Cheng X. Serum Levels of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Gestational Hypertension, Mild Preeclampsia, and Severe Preeclampsia: A Study from a Center in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit.* 2022 Mar 1;28: e934285. DOI: <http://doi.org/10.12659/MSM.934285> PMID: 35228509; PMCID: PMC8897962.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
5. Ackerman CM, Platner MH, Spatz ES, Illuzzi JL, Xu X, Campbell KH, Smith GN, Paidas MJ, Lipkind HS. Severe cardiovascular morbidity in women with hypertensive diseases during delivery hospitalization. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jun;220(6):582.e1-582.e11. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.010> Epub 2019 Feb 8. PMID: 30742823.
6. Sabriá E, Lequerica-Fernández P, Lafuente-Ganuza P, Eguía-Ángeles E, Escudero AI, Martínez-Morillo E, Barceló C, Álvarez FV. Addition of N-terminal pro-B natriuretic peptide to soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio > 38 improves prediction of pre-eclampsia requiring delivery within 1 week: a longitudinal cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jun;51(6):758-767. DOI: <http://doi.org/10.1002/uog.19040> PMID: 29498431.
7. Lafuente-Ganuza P, Lequerica-Fernandez P, Carretero F, Escudero AI, Martinez-Morillo E, Sabria E, Herraiz I, Galindo A, Lopez A, Martinez-Triguero ML, Alvarez FV. A more accurate prediction to rule in and rule out pre-eclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio and NT-proBNP as biomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Feb 25;58(3):399-407. DOI: <http://doi.org/10.1515/cclm-2019-0939> PMID: 31734648.
8. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):89-94.
9. El Zohne RA, Sobh AA, Abd El-Rady NM, Radwan E, AboTaleb HA, Youssef AA, Yosef AH, Ibrahim MN, Badawy ER. Maternal urinary vascular endothelial growth factor (VEGF) versus N.T. pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) as novel biomarkers for placental accreta spectrum (PAS): A case-control study. *Egypt J Immunol.* 2023 Apr;30(2):141-149. PMID: 37031463.
10. Ackerman-Banks CM, Lipkind HS, Palmsten K, Ahrens KA. Association between hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases within 24 months after delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Jul;229(1):65.e1-65.e15. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.04.006> Epub 2023 Apr 7. PMID: 37031763; PMCID: PMC10330109.
11. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43.
12. Dockree S, Brook J, Shine B, James T, Vatish M. Pregnancy-specific Reference Intervals for BNP and NT-pro BNP-Changes in Natriuretic Peptides Related to Pregnancy. *J Endocr Soc.* 2021 May 15;5(7): bvab091. DOI: <http://doi.org/10.1210/jendso/bvab091> PMID: 34159289; PMCID: PMC8212685.

13. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.
14. Saito S, Nakashima A. A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia: The role of autophagy in trophoblast invasion and vascular remodeling. *J Reprod Immunol.* 2014;101-102:80-8.
15. Brohan MP, Daly FP, Kelly L, McCarthy FP, Khashan AS, Kublickiene K, Barrett PM. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term risk of maternal stroke—a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Sep;229(3):248-268. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.034> Epub 2023 Mar 27. PMID: 36990309.
16. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-112.
17. Simon E, Bechraoui-Quantin S, Tapia S, Cottenet J, Mariet AS, Cottin Y, Giroud M, Eicher JC, Thilaganathan B, Quantin C. Time to onset of cardiovascular and cerebrovascular outcomes after hypertensive disorders of pregnancy: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Sep;229(3):296.e1-296.e22. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.021> Epub 2023 Mar 17. PMID: 36935070.
18. Kumari M, Kovach T, Sheehy B, Zabell A, Morales R, Moodley SJ, Shah YG, Maroo PV, Maroo AP, Tang WHW. Circulating NT-proBNP but not soluble corin levels were associated with preeclampsia in pregnancy-associated hypertension. *Clin Biochem.* 2019 May;67:12-15. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.03.005> Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890412; PMCID: PMC6475478.
19. Xiang Q, Chen Y, Gu X, Yang Y, Wang Y, Zhao Y. The correlation between maternal serum sST2, IL-33 and NT-proBNP concentrations and occurrence of pre-eclampsia in twin pregnancies: A longitudinal study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022 Nov;24(11):1516-1523. DOI: <http://doi.org/10.1111/jch.14579> Epub 2022 Sep 23. PMID: 36149818; PMCID: PMC9659875.
20. Golubovic M, Stanojevic D, Lazarevic M, Peric V, Kostic T, Djordjevic M, Zivic S, Milic DJ. A Risk Stratification Model for Cardiovascular Complications during the 3-Month Period after Major Elective Vascular Surgery. *Biomed Res Int.* 2018 Sep 9;2018:4381527. DOI: <http://doi.org/10.1155/2018/4381527> PMID: 30271785; PMCID: PMC6151200.

РІВЕНЬ СЕРЦЕВОГО ПЕПТИДУ NT-PROBNP ПІДВИЩУЄТЬСЯ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

Н. В. Русой, А. М. Бербець

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

Резюме.

Серцевий пептид NT-proBNP, що продукується і виділяється здебільшого міокардом лівого шлуночка, є одним з найбільш важливих біохімічних маркерів серцевих захворювань. Відомо, що концентрації даного пептиду вірогідно зростають в крові хворих на серцеву недостатність, а також при відторгненні трансплантованого серця. Однак, дотепер не проводилось вивчення рівнів NT-proBNP при розвитку патологічних станів, пов'язаних з вагітністю, зокрема, при преєклампсії вагітних.

Мета дослідження. Вивчити рівень серцевого пептиду NT-proBNP у вагітних з преєклампсією.

Матеріали та методи. Обстежено 60 жінок в терміні вагітності 32-36 тижнів, при цьому їхня вагітність була ускладнена помірною преєклампсією. Контрольну групу склали 30 жінок в тому ж терміні гестації, у яких вагітність перебігала без ускладнень. Дослідження проводилось на базі КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» та Медичного центру лікування безпліддя (м. Чернівці, Україна). Для вивчення рівнів NT-proBNP використовувалась тест-система MAGLUMI BNP (виробник: Shenzhen New Industries Biomedical Engineering, Шеньчжень, Китай); венозна кров у вагітних жінок забиралась однократно натще о 8-й годині ранку. Дослідження проведено із дотриманням положень про права людини та біомедицину. Статистичну обробку виконали за допомогою програмного пакету MedCalc виробництва MedCalc Inc (Остенде, Бельгія), використовувався t-критерій Стьюдента для неоднакових вибірок.

Результати дослідження. Було встановлено, що середній рівень NT-proBNP у групі жінок з преєклампсією був вірогідно вищим, порівняно з контролем ($79,5 \pm 37,4$ пг/мл, в контрольній групі $32,0 \pm 12,0$ пг/мл, $p < 0,001$). Можна обґрунтовано припустити, що зміна рівня NT-proBNP, а саме, підвищення його концентрації в плазмі крові у вагітних жінок з преєклампсією, порівняно зі здоровими вагітними жінками, є надзвичайно важливим біохімічним маркером – індикатором не тільки стану кардіоміоцитів, але і напруження компенсаторних систем всього організму вагітної, що викликано преєклампсією.

Висновки. Рівень серцевого пептиду NT-proBNP вірогідно зростає в крові жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією. Це може, на нашу думку, свідчити про патологічні зміни в міокарді, зумовлені збільшенням навантаження на серце при розвитку гіпертензії, причиною якої є преєклампсія вагітних.

Ключові слова: вагітність; преєклампсія; NT-proBNP; серцева недостатність.

Contact Information:

Natalia Rusoy – postgraduate student at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: Nataliya02041995@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9064-2987>

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>

Контактна інформація:

Русой Наталія Володимирівна – аспірант кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: Nataliya02041995@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9064-2987>

Бербець Андрій Миколайович – д.мед.н., завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (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>



Received for editorial office on 17/01/2025
Signed for printing on 20/03/2025

УДК: 618.14-006.5:618.3-06-079.7

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.14

О. В. Шевчук, А. Є. Дубчак, Л. Є. Туманова

ВПЛИВ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МАТКИ НА ПЕРЕБІГ ПЕРШОГО ТРИМЕСТРУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
Національної академії медичних наук України»
(м. Київ, Україна)

Резюме

Вплив гіперпроліферативних захворювань матки – лейоміоми матки, ендометріозу матки (аденоміозу) та перенесених до вагітності гіперпластичних процесів ендометрію (поліпів та/або гіперплазії ендометрію, особливо їх поєднання з вагітністю є актуальною проблемою сучасної медицини. В останнє десятиріччя значно збільшилась кількість вагітних жінок із ендометріозом, лейоміомами та перенесеними до вагітності поліпами ендометрію та/або гіперплазією ендометрію.

Мета дослідження: вивчити особливості перебігу вагітності у жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки.

Матеріали та методи. Проспективне, когортне рандомізоване дослідження було проведено у 680 жінок, які проходили лікування у відділенні гнійно-запальних захворювань в акушерстві та у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» в період з січня 2018 року по грудень 2024 року. Із них до 1 групи увійшло 517 вагітних жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки та їх поєднанням (лейоміоми матки, аденоміоз, поліпи ендометрію та/або гіперплазія ендометрію). Групу порівняння склали 82 вагітні жінки (2 група) без гіперпроліферативних захворювань матки з ускладненнями вагітності. Контрольну, 3 групу склали 81 вагітна жінка без гіперпроліферативних захворювань та без ускладнень вагітності.

Результати. Встановлено, що ранні втрати вагітності в анамнезі були у 68,2% вагітних із гіперпроліферативними захворюваннями; артіфіційні та медикаментозні аборти були у 36,6% пацієнток, а поєднання наслідків попередніх вагітностей було у 27,2% обстежених вагітних. Також відмічена висока частота вишкрібів стінок порожнини матки у вагітних із гіперпроліферативними захворюваннями в анамнезі (88,6%). У першому триместрі вагітності загроза раннього аборту була у 90% вагітних із гіперпроліферативними захворюваннями (ВШ – 3,922; 95% ДІ(СІ): 2,261-6,802). Ретрохоріальна гематома виявлялась удвічі частіше у жінок 1 групи, ніж у пацієнток групи порівняння (ВШ – 2,519; 95% ДІ(СІ): 1,418-4,473), а низька плацентажія була у 18,9% жінок 1 групи (ВШ – 2,163; 95% ДІ(СІ): 1,010-4,635). Ці ускладнення частіше зустрічались у вагітних із поєднанням аденоміозу з іншими гіперпроліферативними захворюваннями.

Висновки: Вагітність у жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки (лейоміоми матки, аденоміоз, перенесені до вагітності поліпи ендометрію та/або гіперплазія ендометрію) ускладнюється в першому триместрі вагітності загрозою раннього аборту, ретрохоріальною гематомою, низькою плацентажією.

Ключові слова: вагітність; гіперпроліферативні захворювання матки; аденоміоз; лейоміома матки; поліпи, гіперплазія ендометрію.

Вступ

Доброякісні гіперпроліферативні захворювання матки (ГПЗМ) – лейоміома матки (ЛМ), ендометріоз матки (аденоміоз) (А) та гіперпластичні процеси ендометрію (ГПЕ) є актуальною проблемою сучасної медицини. Вони є причиною порушень репродуктивного здоров'я, зниження якості життя та соціальної дезадаптації жінок будь-якого віку [1-4]. ЛМ та А є найбільш поширеними доброякісними утвореннями матки [5, 6]. ЛМ виявляється у 12-25%, ГПЕ – у 10-18%, А – у 12-50% жінок репродуктивного віку. Різні поєднання цих захворювань зустрічаються у кожній третій з обстежених жінок [7, 8]. Про шкідливий вплив ендометріозу (Е) та ЛМ на репродуктивні, акушерські та неонатальні результати свідчать літературні дані останніх років [9-12].

Навіть якщо більшість ЛМ під час вагітності протікають безсимптомно, вони можуть впливати на перебіг вагітності та пологів. На ранніх термінах вагітності ЛМ може сприяти виникненню гіпертонічних розладів [13]. Таким чином, під час вагітності необхідно ретельно спостерігати за вагітною, щоб виявити будь-які несприятливі акушерські ускладнення та, відповідно, покращити результат [14]. Величина міоматозних вузлів матки схильна до нелінійної тенденції змін під час вагітності та післяпологового періоду. Деякі

дані підтверджують збільшення ЛМ протягом першого триместру вагітності, тоді як є суперечливі дані про зміни ЛМ у другому та третьому триместрах. Крім того, загальні зміни величини ЛМ під час вагітності та післяпологового періоду залишаються неясними [15].

Жінки з А мають підвищений ризик викидня при самовільному зачатті та аналогічний ризик викидня під час ДРТ [16]. Е, як відомо, призводить до зниження фертильності, але Е та А все частіше пов'язані з ускладненнями пізньої вагітності, наприклад, спричиненими плацентарною недостатністю [17]. На молекулярному рівні наявність ектопічного ендометрію порушує гормональне, клітинне та імунологічне середовище ендометрію, негативно впливаючи на децидуалізацію, плацентажію та програмування розвитку ембріона [18].

Гістероскопічна поліпектомія поліпів ендометрію покращує фертильність і збільшує частоту настання вагітності у раніше безплідних жінок без будь-яких інших причин, що пояснюють їхню безплідність, незалежно від розміру чи кількості поліпів [19-21].

У світі прогресує зростання поєднань даних захворювань. Проблема ГПЗМ набуває все більшого медико-соціального значення, що пов'язано з їх важкими клінічними проявами та рецидивуючим перебігом, які негативно впливають на якість життя та працездатність жінок [22].

Множинність та синхронність виникнення доброякісних пухлин геніталій зазвичай розцінюється як прогностично несприятливий фактор, що свідчить про активність проліферації, що з урахуванням онкологічної настороженості нерідко визначає активну хірургічну тактику.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано вихідну клінічну характеристику, а також особливості перебігу вагітності та її результати у 680 жінок, які спостерігались у відділенні гнійно-запальних захворювань в акушерстві та у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України». Проспективне обстеження було проведено в період з січня 2018 року по грудень 2024 року.

Вагітні жінки були включені в дослідження в міру звертання до жіночої консультації або госпіталізації у відділення. Відповідно до отриманих даних клініко-лабораторного обстеження, поставленим діагнозом та розробленими критеріями включення до дослідження, всі пацієнтки були поділені на 3 групи.

До першої, основної групи увійшло 517 вагітних жінок із ГПЗМ та їх поєднанням, які включали: А (N80.0, за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду), ЛМ (D25), 4-7 тип за класифікацією Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), ПЕ (N84.0), залозисту ГЕ (N85.0). ГПЗМ у обстежених вагітних були виявлені до вагітності з використанням ультразвукового дослідження, лапароскопії, гістероскопії (ГС). ПЕ та/або ГЕ були видалені до вагітності під час ГС.

Групу порівняння склали 82 вагітні жінки (2 група) без ГПЗМ з ускладненнями вагітності. Контрольну, 3 групу склали 81 вагітна жінка без ГПЗМ та без ускладнень вагітності. Пацієнтів 3 (контрольної) групи обстежували під час вагітності амбулаторно, під час контрольного консультування в жіночій консультації інституту та під час пологів у відділенні гнійно-запальних захворювань в акушерстві.

Залежно від наявності відповідних поєднань ГПЗМ пацієнтки основної групи розділені на 4 підгрупи: I – поєднання аденоміозу матки та лейоміоми матки (А+ЛМ) (n=130); II – поєднання аденоміозу та поліпів ендометрія та/або гіперплазії ендометрія (А+ПЕ та/або ГЕ) (n=166);

III – поєднання лейоміоми матки та поліпів ендометрія та/або гіперплазії ендометрія (ЛМ+ПЕ та/або ГЕ) (n=111); IV – поєднання аденоміозу матки, лейоміоми та поліпів ендометрія та/або гіперплазії ендометрія (А+ЛМ+ПЕ та/або ГЕ) (n=110). Середній вік жінок із ГПЗМ склав $34,8 \pm 1,6$ років, групи порівняння – $32,6 \pm 1,9$ років, контрольної групи – $31,2 \pm 1,7$ років ($p > 0,05$).

Із 351 вагітної з ЛМ 156 жінок мали 2 міоматозних вузла (44,4%), 3 вузла – 132 пацієнтки (37,6%), 4 вузла – 49 жінок (14,0%), 5 вузлів – 9 (2,6%), 6 і більше вузлів – 5 (1,4%) обстежених вагітних. Кількість міоматозних вузлів у обстежених жінок основної групи з ЛМ варіювала від 2 до 6, в середньому $3,21 \pm 0,56$. Розміри вузлів були від 0,5 до 50 мм, в середньому $21,4 \pm 1,6$ мм.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5,0 та Statistica 6,0. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак з нормальним розподілом. Описувальна статистика включала в себе розрахунок середніх арифметичних величин (М), середньоквадратичне відхилення (SD), відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал (ДІ 95%). Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ($p < 0,05$).

Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження затверджено Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Український центр материнства та дитинства НАМН України» для всіх учасників (Протокол № 5 від 24.06.2020). Інформована згода була отримана від усіх осіб, включених у це дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами був проведений аналіз акушерського анамнезу з метою визначення частки ранніх репродуктивних та перинатальних втрат у обстежених жінок. До ранніх репродуктивних втрат ми відносили викидень, який не відбувся (O02.0), замерле плідне яйце (O02.1), мимовільний викидень (O03), медичний аборт (O04), позаматкову вагітність (O00) (табл. 1). Перинатальні втрати включали в себе мертвонароджуваність (антенатальна загибель плода) та смерть дітей в перші 168 годин (рання неонатальна смертність).

Таблиця 1

Наслідки попередніх вагітностей та пологів у обстежених вагітних, абс.ч.(%)

Наслідки попередніх вагітностей та пологів	Обстежені жінки, групи		
	1, основна, n=517	2, порівняння, n=82	3, контрольна, n=81
Артифіційний аборт (хірургічний)	117 (22,6)*	12 (14,6)	8 (9,8)
Медикаментозний аборт	72 (13,9)	8 (9,8)	7 (8,6)
Мимовільний викидень (abrasion)	62 (11,3)*^	4 (4,9)	1 (1,2)
Завмерла вагітність	46 (8,9)*^	2 (2,4)	-
Звичайний викидень	21 (4,1)^	1 (1,2)	-
Позаматкова вагітність	37 (7,2)*^	3 (3,7)	2 (2,5)
Аntenатальна загибель плода в анамнезі	10 (1,9)	-	-
Термінові пологи	87 (16,8)	12 (14,6)	13 (16,0)
Передчасні пологи живим плодом	23 (4,5)*^	1 (1,2)	1 (1,2)
Перинатальна смертність	1 (0,2)	1 (1,2)	-

Примітки: 1. * – різниця достовірна відносно 3 групи ($p < 0,05$);

2. ^ – різниця достовірна відносно 2 групи ($p < 0,05$)

Як видно з наведених у табл. 1 даних, ранні втрати вагітності були у 68,2% обстежених жінок із ГПЗМ ($p < 0,05$). 13,9% медикаментозних абортів у жінок з ГПЗМ, 8,6% – у вагітних контрольної групи та у 9,8% – групи порівняння, що порівняно з даними відносно артифіційних абортів свідчить про те, що впровадження медикаментозних абортів відбувається тільки в останні роки. Заслуговує на увагу те, що 189 (36,6%) вагітних із ГПЗМ в анамнезі мали артифіційні або медикаментозні аборти. Це звичайно несприятливі моменти, оскільки при виникненні хронічного ендометрииту після кюретажу матки майже в 2 рази підвищується ризик передчасних пологів в майбутньому [23].

Слід відмітити, що у 141 (27,2%) обстежених вагітних основної групи було поєднання наслідків

попередніх вагітностей. Частіше це було поєднання артифіційного абортів та позаматкової вагітності – у 29 (5,6%). Мимовільний, звичний викидень та замерла вагітність відмічені у 129 (24,3%) вагітних з ГПЗМ, що узгоджується з даними літератури, які свідчать про те, що зі збільшенням кількості викиднів різко зростає ризик переривання наступних вагітностей [23].

Аналіз наслідків попередніх вагітностей у обстежених жінок з ГПЗМ залежно від їх поєднання свідчить про значний відсоток мимовільних викиднів у жінок з А+ЛМ+ПЕ/ГЕ (20,0%) та у вагітних із А+ЛМ (14,6%) у порівнянні з пацієнтками з А+ПЕ/ГЕ (9,6%) та ЛМ+ПЕ/ГЕ (4,5%), (табл. 2).

Таблиця 2

Наслідки попередніх вагітностей у обстежених вагітних з ГПЗМ залежно від їх поєднання, абс.ч.(%)

Наслідки попередніх вагітностей та пологів	Вагітні з ГПЗМ (1, основна група), n=517				p
	А+ЛМ (n=130)	А+ПЕ/ГЕ (n=166)	ЛМ+ПЕ/ГЕ (n=111)	А+ЛМ+ПЕ/ГЕ (n=110)	
	1	2	3	4	
Артифіційний аборт (хірургічний)	30 (23,1)* ⁰	26 (15,7) ⁰	22 (19,8) ⁰	39 (35,5)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Медикаментозний аборт	12 (9,2)* ⁰	23 (13,9) ⁰	12 (10,8) ⁰	25 (22,7)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Мимовільний викидень (abrasion)	19 (14,6) * ^{Λ0}	16 (9,6) ^{Λ0}	5 (4,5) ⁰	22 (20,0)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Замерла вагітність	17 (13,1) * ^Λ	10 (6,0) ⁰	5 (4,5) ⁰	14 (12,7)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Звичний викидень	7 (5,4) ^Λ	8 (4,8) ^Λ	2 (1,8) ⁰	4 (3,6)	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Позаматкова вагітність	12(9,2) * ^{Λ0}	7(4,2) ⁰	3(2,7) ⁰	15(13,6)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Антенатальна загибель плода в анамнезі	2 (1,5) ⁰	3 (1,8) ^Λ	1 (0,9) ⁰	4 (3,6)	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Термінові пологи	3 (2,3) ⁰	6 (3,6)	3 (2,7)	5 (4,5)	$p_{1-4} < 0,05$
Передчасні пологи живим плодом	8 (6,2)*	4 (2,4) ⁰	4 (3,6) ⁰	7 (6,4)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Перинатальна смертність	-	-	-	1 (0,9)	

Примітки: 1. * – різниця достовірна відносно А+ПЕ/ГЕ ($p < 0,05$);

2. ^Λ – різниця достовірна відносно ЛМ+ПЕ/ГЕ ($p < 0,05$);

3. ⁰ – різниця достовірна відносно А+ЛМ+ПЕ/ГЕ ($p < 0,05$)

Артифіційні аборти частіше відмічали вагітні з А+ЛМ+ПЕ/ГЕ та А+ЛМ; медикаментозні аборти частіше були у пацієнток з А+ЛМ+ПЕ/ГЕ (табл. 2). Замерла вагітність була майже вдвічі частіше у пацієнток з А+ЛМ+ПЕ/ГЕ та

А+ЛМ ніж у жінок з А+ПЕ/ГЕ та у пацієнток з ЛМ+ПЕ/ГЕ, ($p < 0,05$). Також частіше в анамнезі був звичний викидень у жінок з А+ЛМ та у пацієнток з А+ПЕ/ГЕ (табл. 2). Антенатальна загибель була частіше у жінок з А+ЛМ+ПЕ/

ГЕ. Передчасні пологи в анамнезі були частіше у пацієток із поєднанням А+ЛМ+ПЕ/ГЕ та у жінок з А+ЛМ, ($p<0,05$).

Звертає увагу висока частота вишкрібаних порожнини матки у жінок основної групи (88,6%) порівняно з жінками групи порівняння (30,5%) та контрольної групи (19,8%), $p<0,05$. Однократні вишкрібання стінок порожнини матки з приводу патології ендометрію (поліп та гіперплазія ендометрію), вагітності, що не розвивається, артифіційного аборт, неповного мимовільного викидня, а також, неодноразові вишкрібання стінок порожнини матки частіше зустрічались у жінок основної групи.

У першому триместрі вагітності з приводу загрози раннього аборт знаходилось майже 90% жінок із

ГПЗМ, що на 20% більше, ніж пацієток групи порівняння (табл. 3) (ВШ – 3,922; 95% ДІ(СІ): 2,261-6,802). Ретрохоріальна гематома виявлялась удвічі частіше в обстежених основної групи, ніж у пацієток групи порівняння ($p<0,05$) (ВШ – 2,519; 95% ДІ(СІ): 1,418-4,473). Низька плацентація була виявлена у 98 (18,9%) жінок із ГПЗМ та у 8 (9,8%) пацієток групи порівняння (ВШ – 2,163; 95% ДІ(СІ): 1,010-4,635). Поліморфізм генів виявлено у кожній сьомій вагітній пацієтки із ГПЗМ, а в групі порівняння – у 4,9% обстежених ($p<0,05$). Частота раннього гестозу (токсикозу) (МКХ-Х – О21.0) не відрізнялась у жінок основної та групи порівняння ($p>0,05$).

Таблиця 3

Ускладнення I триместру вагітності у жінок основної та групи порівняння, абс.ч.(%)

Ускладнення I триместру вагітності	Обстежені вагітні, групи		
	Основна, n=517	Порівняння, n=82	Контрольна, n=81
Загроза раннього аборт	465 (89,9)* ^	57 (69,5) ^	2 (2,5)
Ретрохоріальна гематома	196 (37,9)* ^	16 (19,5) ^	-
Низька плацентація	98 (18,9)* ^	8 (9,8) ^	3 (3,7)
Поліморфізм генів	71 (13,7)* ^	4 (4,9) ^	1 (1,2)
Ранній гестоз (токсикоз)	52 (10,1) ^	10 (12,2) ^	4 (4,9)

Примітки: 1. * – різниця достовірна відносно групи порівняння ($p<0,05$);

2. ^ – різниця достовірна відносно контрольної групи ($p<0,05$);

У обстежених пацієток токсикоз був тільки легкого ступеня і різниця між групами поєднання ГПЗМ була не достовірною ($p>0,05$), що свідчить про відсутність залежності ГПЗМ та частоти виникнення гестозів (табл. 4).

Аналіз ускладнень I триместру вагітності у жінок із ГПЗМ у залежності від їх поєднання свідчить про

те, що ретрохоріальна гематома та низька плацентація частіше зустрічалась у вагітних із поєднанням А з іншими проліферативними захворюваннями матки (табл. 4). Ретрохоріальна гематома у вагітних із А+ЛМ+ПЕ/ГЕ була виявлена майже в 2,8 разів частіше, ніж у пацієток із ЛМ+ПЕ/ГЕ, а низька плацентація – майже в 2 рази, ($p<0,05$).

Таблиця 4

Ускладнення I триместру вагітності у обстежених жінок основної групи, абс.ч.(%)

Ускладнення I триместру вагітності	Обстежені вагітні з ГПЗМ (основна група), n=517			
	А+ЛМ (n=130)	А+ПЕ/ГЕ (n=166)	ЛМ+ПЕ/ГЕ (n=111)	А+ЛМ+ПЕ/ГЕ (n=110)
Загроза раннього аборт	126 (96,9)*	140 (84,3) ⁰	98 (88,3) ⁰	101 (97,8)
Ретрохоріальна гематома	62 (47,7)* ^{^0}	57 (34,3) ^{^0}	22 (19,8) ⁰	55 (55,0)
Низька плацентація	23 (17,7) ⁰	34 (20,5) ^{^0}	12 (10,8) ⁰	29 (26,4)
Поліморфізм генів	18 (13,8)	20 (12,0) ^{^0}	14 (12,6) ⁰	19 (17,3)
Ранній гестоз (токсикоз)	13 (10,0)	18 (10,8)	12 (10,8)	9 (8,2)

Примітки: 1. * – різниця достовірна відносно II підгрупи ($p<0,05$);

2. ^ – різниця достовірна відносно III підгрупи ($p<0,05$);

3. ⁰ – різниця достовірна відносно IV підгрупи ($p<0,05$);

Наші дослідження свідчать, що у вагітних з ГПЗМ в підгрупі з А+ПЕ/ГЕ, А+ЛМ+ПЕ/ГЕ та А+ЛМ з одноразовими або багаторазовими ранніми втратами вагітності, частими вишкрібаннями стінок порожнини матки частота ретрохоріальної гематоми та низької плацентації значно вища. Поліморфізм генів виявлявся частіше у жінок з А+ЛМ+ПЕ/ГЕ ($p<0,05$).

Наші дані узгоджуються з даними літератури, які свідчать про те, що при ендометріозі матки надмірна внутрішньоматкова активація вільних радикалів, резистентність ендометрію до селективного впливу прогестерону та товстіша ендометріальна сполучна зона

можуть призвести до акушерських ускладнень під час вагітності [24]. Також запальні процеси в ендометрії, патологічна скоротливість матки, руйнування тканин та судин через хронічне запалення та утворення спайок при ендометріозі можуть спричиняти акушерські ускладнення [25]. Крім того, ектопічний ендометрій, що спостерігається у жінок з ендометріозом, є токсичним середовищем для плаценти та призводить до її порушення з ризиком передчасного переривання вагітності, затримки внутрішньоутробного росту та низької маси тіла при народженні для гестаційного віку [11, 25].

Висновки

У вагітних жінок із ГПЗМ (лейоміомою та аденоміозом матки, перенесеними до вагітності поліпектомією та вишкрібанням стінок порожнини матки з приводу поліпів та гіперплазії ендометрію) ранні втрати вагітності в анамнезі були у 68,2%, що майже вдвічі частіше, ніж у вагітних без ГПЗМ. Причому, у 141 (27,2%) вагітних із ГПЗМ було поєднання наслідків попередніх вагітностей. Частіше всього ранні втрати вагітності були у пацієнок із поєднанням аденоміозу, лейоміоми та поліпів/гіпер-

плазії ендометрія в анамнезі (23,0%) та при поєднанні аденоміозу та лейоміоми матки (18,7%).

У вагітних жінок із ГПЗМ частими ускладненнями вагітності в першому триместрі є загроза раннього аборту, ретрохоріальна гематома та низька плацентажія. Ці ускладнення частіше виникають у вагітних із поєднанням аденоміозу матки з іншими доброякісними гіперпроліферативними захворюваннями матки (лейоміомою матки, перенесеними до вагітності гіперпластичними процесами ендометрію).

Література:

1. Biglia N, Carinelli S, Maiorana A, D'Alonzo M, Lo Monte G, Marci R. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:285-92. DOI: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S54565> PMID: 24591818; PMCID: PMC3934585.
2. Floss K, Garcia-Rocha GJ, Kundu S, von Kaisenberg CS, Hillemanns P, Schippert C. Fertility and Pregnancy Outcome after Myoma Enucleation by Minilaparotomy under Microsurgical Conditions in Pronounced Uterus Myomatosus. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(1):56-63. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0034-1396163> PMID: 25684787; PMCID: PMC4318730.
3. Commandeur AE, Styer AK, Teixeira JM. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):593-615. DOI: <http://doi.org/10.1093/humupd/dmv030> PMID: 26141720; PMCID: PMC4533663.
4. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int J Fertil Steril.* 2016;9(4):424-35. DOI: <http://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4599> PMID: 26985330; PMCID: PMC4793163.
5. Ming WK, Wu H, Wu Y, Chen H, Meng T, Shen Y, et al. Health-related quality of life in pregnancy with uterine fibroid: a cross-sectional study in China. *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):89. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12955-019-1153-6> PMID: 31126289; PMCID: PMC6534849.
6. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, et al. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(13):4683. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijerph17134683> PMID: 32610665; PMCID: PMC7370081.
7. Wasson M, Butler K, Magtibay P, Temkit M, Magrina J. Prognostic Factors for Morcellation During Vaginal Hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2016;127(4):752-7. DOI: <http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001346> PMID: 26959209.
8. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):715-26. DOI: <http://doi.org/10.1111/aogs.13158> PMID: 28556124.
9. Ng VW, Cheung VY. Ultrasound-Guided High-Intensity Focused Ultrasound of Uterine Fibroids and Adenomyosis: An 11-Year Experience from a Single Center in Hong Kong. *J Clin Med.* 2024;13(16):4788. DOI: <http://doi.org/10.3390/jcm13164788> PMID: 39200930; PMCID: PMC11355121.
10. Sri Ranjan Y, Ziauddeen N, Stuart B, Alwan NA, Cheong Y. The role of parity in the relationship between endometriosis and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Fertil.* 2023;4(1): e220070. DOI: <http://doi.org/10.1530/RAF-22-0070> PMID: 36821517; PMCID: PMC10083661.
11. Tsikouras P, Oikonomou E, Bothou A, Chaitidou P, Kyriakou D, Nikolettos K, et al. The Impact of Endometriosis on Pregnancy. *J Pers Med.* 2024;14(1):126. DOI: <http://doi.org/10.3390/jpm14010126> PMID: 38276248; PMCID: PMC10820275.
12. Violette CJ, Aberle LS, Anderson ZS, Komatsu EJ, Song BB, Mandelbaum RS, et al. Pregnancy with endometriosis: Assessment of national-level trends, characteristics, and maternal morbidity at delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;299:1-11. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.05.011> PMID: 38815411.
13. Saleh HS, Mowafy HE, Hameid AAAE, Sherif HE, Mahfouz EM. Does Uterine Fibroid Adversely Affect Obstetric Outcome of Pregnancy? *Biomed Res Int.* 2018;2018:8367068. DOI: <http://doi.org/10.1155/2018/8367068> PMID: 30151390; PMCID: PMC6087613.
14. Chen Y, Lin M, Guo P, Xiao J, Huang X, Xu L, et al. Uterine fibroids increase the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a prospective cohort study. *J Hypertens.* 2021;39(5):1002-8. DOI: <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002729> PMID: 33315757; PMCID: PMC8048729.
15. Vitagliano A, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Gizzo S, Borgato S, et al. Uterine fibroid size modifications during pregnancy and puerperium: evidence from the first systematic review of literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(4):823-35. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00404-017-4621-4> PMID: 29236171.
16. Huang Y, Zhao X, Chen Y, Wang J, Zheng W, Cao L. Miscarriage on Endometriosis and Adenomyosis in Women by Assisted Reproductive Technology or with Spontaneous Conception: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:4381346. DOI: <http://doi.org/10.1155/2020/4381346> PMID: 33490243; PMCID: PMC7787757.
17. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(5):592-632. DOI: <http://doi.org/10.1093/humupd/dmz012> PMID: 31318420.
18. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(5):395-9. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00404-007-0460-z> PMID: 17851673.
19. Jee BC, Jeong HG. Management of endometrial polyps in infertile women: A mini-review. *Clin Exp Reprod Med.* 2021;48(3):198-202. DOI: <http://doi.org/10.5653/cerm.2020.04119> PMID: 34352167; PMCID: PMC8421660.
20. Bourdel N, Chauvet P, Billone V, Douridas G, Fauconnier A, Gerbaud L, et al. Systematic review of quality of life measures in patients with endometriosis. *PLoS One.* 2019;14(1): e0208464. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0208464> PMID: 30629598; PMCID: PMC6328109.
21. Gante I, Medeiros-Borges C, Águas F. Hysterectomies in Portugal (2000-2014): What has changed? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;208:97-102 DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.11.021> PMID: 27914240.

22. Li Q, Zhu J, Hua K. Effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome: a meta analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016;96(17):1383-5. DOI: <http://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.17.017> PMID: 27180760.
23. Leeners B, Farquhar CM. Benefits of pregnancy on endometriosis: can we dispel the myths? *Fertil Steril*. 2019;112(2):226-7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.06.002> PMID: 31280954.
24. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):70-103. DOI: <http://doi.org/10.1093/humupd/dmv045> PMID: 26450609.

INFLUENCE OF HYPERPROLIFERATIVE UTERINE DISEASES ON THE COURSE OF THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

O. Shevchuk, A. Dubchak, L. Tumanova

State Institution «Ukrainian Center for Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary.

The impact of hyperproliferative uterine diseases (HPD), including uterine leiomyoma (LM), uterine endometriosis (adenomyosis) (A), and endometrial hyperplastic processes (such as polyps and/or endometrial hyperplasia (PE and/or GE)) present prior to pregnancy, particularly their combination, on pregnancy outcomes remains a pressing issue in modern medicine. Over the past decade, there has been a significant increase in the number of pregnant women with endometriosis, LM, and a history of PE and/or GE.

Aim of the study: To investigate the characteristics of pregnancy course in women with hyperproliferative uterine diseases.

Materials and methods. A prospective cohort randomized study was conducted among 680 women treated at the Department of Purulent-Inflammatory Diseases in Obstetrics and the Department of Rehabilitation of Women's Reproductive Function at the State Institution «All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» from January 2018 to December 2024. Group 1 included 517 pregnant women with HPD and their combinations (LM, A, PE and/or GE). Group 2 (comparison group) consisted of 82 pregnant women without HPD but with pregnancy complications. Group 3 (control group) included 81 pregnant women without HPD and without pregnancy complications.

Results. Early pregnancy loss was observed in 68.2% of pregnant women with HPD, while 36.6% of patients had a history of induced or medical abortions, and 27.2% exhibited a combination of complications from previous pregnancies. A high frequency of uterine wall curettage was also noted in the medical history of pregnant women with HPD (88.6%). During the first trimester, the threat of early miscarriage was present in 90% of pregnant women with HPD (OR = 3.922; 95% CI: 2.261-6.802). Retrochorial hematoma was detected twice as often in Group 1 compared to the comparison group (OR = 2.519; 95% CI: 1.418-4.473), and low placentation was observed in 18.9% of women in Group 1 (OR = 2.163; 95% CI: 1.010-4.635). These complications were more prevalent in pregnant women with a combination of adenomyosis and other uterine fibroids.

Conclusions. Pregnancy in women with hyperproliferative uterine diseases (LM, A, PE and/or GE present prior to pregnancy) is frequently complicated during the first trimester by the threat of early miscarriage, retrochorial hematoma, and low placentation.

Key words: Pregnancy; Hyperproliferative Uterine Diseases; Adenomyosis; Uterine Leiomyoma; Endometrial Polyps; Endometrial Hyperplasia.

Контактна інформація:

Шевчук Олександр Валерійович – к.мед.н., старший науковий співробітник відділення профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» (м.Київ, Україна)
e-mail: ginekologalex@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0936-2759>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABE-1732-2021>

Дубчак Алла Єфремівна – д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділення планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)
e-mail: besplodiepag@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6643-7200>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/R-1242-2016>

Туманова Лариса Євгенівна, – д-р мед. наук, професор, завідувач відділенням профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)
e-mail: laritu@ukr.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>

Contact information:

Oleksandr Shevchuk – PhD in Medicine, Senior Researcher at the Department of Prevention and Treatment of Purulent and Inflammatory Diseases in Obstetrics, All-Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
e-mail: ginekologalex@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0936-2759>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABE-1732-2021>

Alla Dubchak – Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher of the Department of Family Planning and Operative Rehabilitation of Women's Reproductive Function, All-Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
e-mail: besplodiepag@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6643-7200>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/R-1242-2016>

Larysa Tumanova – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention and Treatment of Purulent and Inflammatory Diseases in Obstetrics, All-Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
e-mail: laritu@ukr.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>



Надійшло до редакції 11.02.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.15

Б. Ю. Тофан, А. М. Бербець

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНЕ ЗАПЛІДНЕННЯ ЯК МЕТОД ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗ- АСОЦІЙОВАНОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ

Резюме

Механізми розвитку та прогресування безплідності при ендометріозі багатогранні, ефективність різних методів лікування є суперечливою, що робить нашу роботу актуальною.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування ендометріоз-асоційованої безплідності.

Матеріали та методи. Досліджено 40 жінок із ендометріоз-асоційованою та 40 – із безплідністю різного генезу. Екстракорпоральне запліднення виконували згідно з методикою. Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012). Статистичний аналіз виконували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики та регресійного аналізу. 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.

Результати дослідження. Встановлено кореляційний зв'язок між кількістю антральних фолікулів та показником антимюлерового гормону $R=0,64$ та $R=0,58$, достовірну різницю зменшення кількості антимюлерового гормону при ендометріозі яєчників ($p<0,01$), бластів 4AA ($p<0,001$); та 4AB ($p<0,038$).

Висновки. Екстракорпоральне запліднення є ефективним методом лікування ендометріоз-асоційованої безплідності у 77,5%.

Ключові слова: вагітність; ендометріоз; безплідність; ендометріоз-асоційована безплідність; екстракорпоральне запліднення; оваріальний резерв; антральні фолікули; антимюлеровий гормон; бласти; ембріотрансфер; стимуляція овуляції.

Вступ

Безплідність є демографічною проблемою в Україні, оскільки становить приблизно 18-20%. Згідно даних Гладчук І. З. – це кожна п'ята подружня пара; так як частка жінок фертильного віку в Україні становить 12,5 млн, приблизний показник безплідних пар близько 1 млн, що робить проблему не тільки медичною, а й соціальною. Серед жінок із безплідністю ендометріоз посідає третє місце після трубно-перитонеального та ендокринного [1]. Орлова Ю. А., Мартиненко В. Б. у своїй роботі вказує, що загальне охоплення ендометріозом серед жінок становить 10%, однак у репродуктивному віці поширеність сягає 70% [2]. Якщо врахувати, що ендометріоз теж є причиною трубно-перитонеального фактору безплідності та гормональної дисфункції, значення його для перешкоди заплідненню однозначно зростає.

Згідно даних літератури, існує ряд гіпотез для пояснення наявності тканини ендометрія за межами матки, проте уявлення про механізми розвитку ендометріозу та його прогресування суперечливі [4]. Вважають, що характерним тригером захворювання є стрес, який в анамнезі відмічають більшість пацієнток з клінічно маніфестними формами ендометріозу [11]. Патогенетичними механізмами може бути розбалансування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникові регуляції, імунних та аутоімунних механізмів [16, 26], генетична схильність, на користь чого свідчить висока частота поєднання ендометріозу з проявами синдрому сполучно-тканинної дисплазії, варикозним розширенням вен малого таза, аномаліями розвитку й інше, що є неабиякою перешкодою для досягнення позитивних результатів лікування [24].

Згідно з дослідженням Ludovico Muzii, вибір лікування ендометріозу є однією з найбільш обговорюваних тем репродуктивної медицини [19], надається перевага хірургічному втручанню на будь-якій стадії ендометріозу, підвищуючи шанси природного зачаття порівняно з вичікувальним лікуванням [27]. Повідомляється, що після хірургічного втручання частота вагітності становить приблизно 50%, що є кращим показником, ніж показники, отримані за допомогою екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [19]. Однак оцінка функціонального стану репродуктивної системи, зокрема, біохімічних маркерів оваріального резерву, і порушення рецептивності ендометрія у пацієнток із безплідністю при генітальному ендометріозі, що вказує на стан репродуктивної функції, свідчать, що хірургічне лікування ендометріозу може погіршити стан яєчників і/або судин, що живлять яєчники [15]. ЕКЗ, з іншого боку, може бути кращим у разі асоційованого чоловічого чи трубного фактора, у разі зниженого резерву яєчників або якщо попередня операція була невдалою. Екстракорпоральному заплідненню може передувати хірургічне втручання, якщо очікується важкий доступ до фолікулів під час забору через розмір і розташування кісти яєчника або сильний злуковий процес [7, 19]. Через відсутність переконливих доказів вкрай необхідні надійні дані рандомізованих клінічних досліджень, що робить нашу роботу актуальною.

Причини та патогенез розвитку ендометріоз-асоційованої безплідності можуть пояснити частково недостатню ефективність хірургічних методів і необхідність пошуку інших методів лікування, які мали б патогенетичний вплив на перебіг захворювання та

сприяли настанню вагітності. Хірургічні методи ефективні при наявності трубно-перитонеальних злук, оклюзії та зміни перистальтики маткових труб через розростання ендометріюїдних гетеротопій і злукового процесу [6], однак вплинути на неповноцінний фолікулогенез внаслідок гормональної дисфункції, зменшити кількість ановуляторних циклів, попередити лютеїнізацію неовульованого фолікула, нейтралізацію руху та фагоцитоз сперматозоїдів перитонеальними макрофагами, пошкодження ембріона на доімплантаційному етапі через вплив простагландинів, прозапальних цитокінів, макрофагів перитонеальної рідини, зрештою, вплинути на процеси імплантації, імунологічні механізми в ендометрії можуть інші методи лікування, які позитивно змінюють імунологічні процеси в організмі, зменшують кількість перитонеальних макрофагів, простагландинів, цитокінів, та допоміжні репродуктивні технології, але питання залишається дискусійним [28].

На вибір лікування впливає також тип ендометріозу, зокрема перитонеальний, який визначається у ділянці очеревини, яєчниковий, або ендометріома, чи глибокий [22]. Поверхневий перитонеальний ендометріоз є найчастішим типом ендометріозу, що розростається на поверхні очеревини без проростання в глибину тканин, глибокий ендометріоз характеризується проростанням вогнищ ендометріозу в товщу тканин, ендометріоз яєчників – ураження тканини яєчника з подальшим утворенням кіст (ендометріом). Позаочеревинний ендометріоз, коли тканина розповсюджується поза черевною порожниною (наприклад грудний, мозковий ендометріоз) у невеликій кількості, як і ятрогенний ендометріоз (наприклад, ендометріоз післяопераційного рубця) [3, 9]. Зрозуміло, що у такій ситуації визначитися з тактикою та досягнути бажаного результату лікування – вагітності є складним завданням.

Таким чином, причини виникнення, патогенез захворювання та методи лікування є дискусійними з моменту опису генітального ендометріозу і донині, проте думки науковців і лікарів узгоджуються з тим, що захворювання носить мультифакторний характер, створюючи передумови для подальших поглиблених досліджень особливостей ектопічного ендометрію, впливу яєчникових пептидів на формування захворювання, розвитку ендометріоз-асоційованої безплідності та вимагати ефективних методів лікування, оскільки необхідно не тільки зменшити інтенсивність наростання симптомів захворювання, а також відновити фертильність, спричинену наявністю ендометріозу [29].

Проблема лікування безплідності при ендометріозі досі є складною, до кінця не вирішеною, з великою кількістю дискусійних питань. Кількість даних про ефективність різних методів медикаментозного і хірургічного лікування є недостатньою та різнонаправленою. Важливо, щоб лікування було клінічно ефективним, не чинило негативного впливу на фертильність в майбутньому і слугувало профілактикою подальшого прогресу захворювання [8]. Порівняння хірургічних методик лікування ендометріозу є предметом дискусій і вимагає подальшого удосконалення, що є переконливим доказом застосування допоміжних репродуктивних технологій для лікування ендометріоз-асоційованої

безплідності [5, 13, 26, 30]. Рішення щодо хірургічного лікування пацієнток з ендометріозом або використання ЕКЗ залежить від різних чинників (наявність симптомів ендометріозу, наявність змін по УЗД, рівня оваріального резерву, оптимального доступу до яєчників для проведення ЕКЗ). У деяких випадках виконується хірургічне лікування з подальшим проведенням ЕКЗ, при цьому хірургічний (ендоскопічний) етап є важливою складовою комплексного лікування ендометріоз-асоційованої безплідності [17]. Основними завданнями оперативного лікування є оцінка ступеня тяжкості ендометріозу і прохідності маткових труб, відновлення нормальної анатомії малого таза, видалення ендометріом і висічення (коагуляція) вогнищ інфільтративного ендометріозу [18]. Акцентовано, що ушкодження яєчника відбувається також внаслідок локальної запальної реакції через механічну дію і порушення васкуляризації після електрокоагуляції, а одним з найбільш важливих аспектів хірургічного лікування є дбайливе відношення до тканини яєчника (оваріальному резерву) [21]. Підкреслено, що метою терапії є раннє виявлення і лікування ендометріозу, профілактика безплідності та зниження ризику виникнення рецидивів [12, 23, 24].

Багатофакторність безплідності при ендометріозі, недостатня ефективність існуючих методів його лікування для відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку є передумовою для постійного вивчення функціонального стану репродуктивної системи при наявності ендометріозу. Вивчення патогенетичних аспектів розвитку генітального ендометріозу, маркерів оваріального резерву, можливо, дозволить прогнозувати відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку, визначить подальшу тактику ведення пацієнток, підвищить ефективність комплексної терапії хворих з ендометріоз-асоційованою безплідністю [28].

Мета дослідження підвищити ефективність лікування ендометріоз-асоційованої безплідності, зокрема підвищити кількість випадків настання вагітності з використанням екстракорпорального запліднення.

Матеріали та методи дослідження Відповідно до мети дослідження нами сформовано основну групу (ОГ) – це 40 жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю та групу порівняння (ПГ), до якої входило 40 жінок із безплідністю різного генезу. Вказане формування груп спричинене необхідністю з'ясування впливу ендометріозу на фертильність та її відновлення при використанні однакового методу лікування безплідності. Дослідження проводились на базі КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя» та ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» м. Чернівці. У жінок ОГ вагітність не наступила через 6 міс. після лапароскопічної корекції, тому вони були скеровані для проведення екстракорпорального запліднення, у жінок ПГ під час лапароскопії був виключений ендометріоз і вони були теж направлені для проведення екстракорпорального запліднення з різних причин. Критерії включення: безплідність первинна або вторинна, відсутність екстрагенітальної патології, яка могла б суттєво вплинути на фертильність, репродуктивний вік. Середній вік жінок

ОГ становив $29,49 \pm 0,54$, ПГ – $30,78 \pm 0,52$, без достовірної відмінності, тобто групи були репрезентативними.

При виконанні роботи використано такі методи дослідження: загальноклінічний (з'ясування скарг, збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд), гінекологічний огляд, УЗД для визначення стану жіночих статевих органів, зокрема кількості фолікулів, динамічного спостереження при підготовці до екстракорпорального дослідження та після його проведення, хемілюмінісцентний імунохімічний аналіз із використанням парамагнітних частинок для кількісного визначення концентрації антимюлерового гормону, який виконувався за допомогою системи аналізу Access на аналізаторі Beckman Coulter Dxl800.

Для запліднення використовували незрілий ооцит на стадії профазі першого мейотичного поділу GV, незрілий ооцит на стадії метафазі першого мейотичного поділу MI, зрілий ооцит на стадії метафазі другого мейотичного поділу MII. Рухливі сперматозоїди відбирали шляхом обробки в 2-ступінчастому градієнті щільності в середовищі Sil Selectpeus, після чого для відбору сперматозоїдів використовували метод «swim up».

Для запліднення ооцитів застосовували процедуру ICSI. Клітини кумулюса видаляли м'яким піпетуванням (Flexipet Cook) через 3-4 год. після забору ооцитів, використовуючи розчин гіалуронідази. Процедура ICSI виконувалась через 1-2 години після денудації на інвертованому мікроскопі Nikon Eclipse Ti з використанням системи хофманівського модуляційного контрасту та комплексу мікроманіпуляторів Narishige.

Культивування ембріонів здійснювали в CO_2 -інкубаторі при температурі 37°C у зволоженій атмосфері з $5,8\% \text{CO}_2$. Ембріони культивували індивідуально у мікрокраплях під шаром мінеральної олії. На 3-тю добу після запліднення проводили заміну середовища на аналогічне свіже. Оцінювали частоту розвитку ембріонів до 4-8 клітинної стадії, компактизації та формування бластоцист у період з 2-го по 6-й день ембріонального розвитку. Зиготи та ембріони індивідуально оцінювали під мікроскопом через 18, 45, 72 та 96 год після запліднення для оцінки їх розвитку та якості. На 5-6-ту добу розвитку проводили оцінку якості бластоцист.

Статистичний аналіз виконували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Описова статистика представлена за допомогою середнього значення (M) та його стандартної похибки (m) для кількісних даних та абсолютною (n) і відносною (%) кількістю для якісних даних. Достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента, для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували двосторонні непараметричні критерії – критерій Мана-Уїтні. Для визначення взаємозв'язків між величинами застосовували регресійний аналіз. Результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Дослідження виконувалися із дотриманням основних положень Good Clinical Practise (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (04.04.1997), 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 (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здо-

ров'я України № 523 від 12.07.2012 р). Підтверджено висновком Комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету. Обстеження жінок проведено за наявності їхньої інформаційної згоди після роз'яснення мети, завдань, методів та обсягу лабораторних, інструментальних методів дослідження та особливостей лікування. Обстеження та лікування здійснювалося відповідно до Наказу міністерства охорони здоров'я України № 787 від 09.09.2013 про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в Україні та Наказу міністерства охорони здоров'я України № 319 від 06.04.2016 про затвердження тактики ведення пацієнток з генітальним ендометріозом.

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

У процесі виконання роботи нами встановлено, що настання вагітності після лікувально-діагностичної лапароскопії становить 30%, як у звичайному природному циклі, при застосуванні медикаментозної терапії ефективність лікування зростає до $47,5\%$, що можна було б вважати задовільним результатом, якщо не враховувати можливість прогресування ендометріозу та зменшення шансів на настання вагітності з кожним менструальним циклом. У зв'язку з цим нами розглянута можливість застосування допоміжних репродуктивних технологій, зокрема, екстракорпорального запліднення після проведеної лікувально-діагностичної лапароскопії.

Враховуючи, що на позитивний результат лікування з настанням вагітності має значення вік жінок та тривалість безплідності, нами проведено ретельний аналіз та отримано такі дані. Середній вік жінок ОГ становив $29,49 \pm 0,54$, ПГ – $30,78 \pm 0,52$, без достовірної відмінності. Підтверджено, що чим старший вік, тим гірший прогноз, наприклад, у випадку настання вагітності вік у ОГ $28,9 \pm 0,63$, ПГ $30,51 \pm 0,56$, у випадку відсутності вагітності у ОГ $31,3 \pm 0,88$, ПГ $32,6 \pm 1,12$, що є достовірним ($p \leq 0,05$).

Для настання вагітності має значення тривалість безплідності, тому нами проведено відповідні розрахунки і встановлено, що більше значення має тривалість безплідності у випадку з ендометріозом-асоційованою безплідністю. Результати тривалості безплідності і вплив на ефективність лікування представлено у таблиці 1.

ох років у ОГ найбільший відсоток настання вагітності, що вказує на необхідність проведення екстракорпорального запліднення у найкоротший термін при встановленні діагнозу безплідності.

При виявленні скарг з'ясувалося, що у ОГ болючі менструації у 29-ти випадках ($72,5\%$), болючий статевий акт у 13-ти ($32,5\%$), темно-коричневі виділення у 13-ти ($32,5\%$), що властиво для ендометріозу. У ПГ основною скаргою була безплідність. Також жінок турбували у значно меншій кількості болючі менструації – 10 випадків ($25,0\%$), болючий статевий акт 2 ($5,0\%$), темно-коричневі виділення 2 ($5,0\%$).

Таблиця 1

Тривалість безплідності у жінок досліджуваних груп та настання вагітності, залежно від тривалості безплідності

Тривалість безплідності	Основна група (n=40)		Група порівняння (n=40)	
	n (%)	n (%) настання вагітності	n (%)	n (%) настання вагітності
до 2-х років	11 (27,5)	9 (81,82)	7 (17,5)	7 (100)
від 2 до 5 років включно	23 (57,5)	17 (73,91)	22 (55)	20 (90,91)
від 6 до 10 років	5 (12,5)	4 (80,0)	9 (22,5)	7 (77,78)

Виявлено, що при тривалості безплідності в межах до 3-х років метою оцінки оваріального резерву (репродуктивного потенціалу яєчників) використовується оцінка числа антральних фолікулів в обох яєчниках при ультразвуковому дослідженні (проводиться на 2-3-й день менструального циклу) та базального рівня антимюлерового гормону (АМГ) в сироватці крові.

В нормі під час УЗД повинно бути більше 6-ти антральних фолікулів, щомісячно допускається в репро-

дуктивному періоді дозрівання 6-10 фолікулів. При низькому оваріальному резерві у кожному яєчнику спостерігається не більше 5-ти антральних фолікулів, високому більше 11-15. Вказані дані кількості фолікулів ми враховували при проведенні аналізу ефективності лікування – настання вагітності. Результати фолікулометрії при виконанні УЗ дослідження у жінок ОГ та ПГ, наведено у таблиці 2. Очевидно, що ймовірність настання вагітності є більшою при більшій кількості фолікулів.

Таблиця 2

Результати фолікулометрії та настання вагітності залежно від кількості антральних фолікулів у жінок груп дослідження

Кількість антральних фолікулів	Основна група (n=40)		Група порівняння (n=40)	
	n (%)	n (%) настання вагітності	n (%)	n (%) настання вагітності
лівий яєчник до 5	16 (40,0)	12 (77,0)	10 (25,0)	9 (90,0)
правий яєчник до 5	13 (32,5)	8 (61,54)	11 (27,5)	9 (81,82)
лівий яєчник 6-10	18 (47,5)	13 (72,22)	24 (60,0)	20 (83,33)
правий яєчник 6-10	19 (47,5)	17 (89,47)	20 (50,0)	18 (90,0)
лівий яєчник 11-25	6 (15,0)	6 (100)	6 (15,0)	6 (100)
правий яєчник 11-25	8 (20,0)	6 (75,00)	9 (22,5)	8 (88,89)

У жінок із безплідністю не вияшеного генезу настання вагітності не залежить від кількості фолікулів, на відміну від жінок із ендометріозом, де настання вагітності зростає зі збільшенням кількості фолікулів, що ймовірно вказує на вплив ендометріозу на яєчники, фолікулярний резерв та потребує подальшого порівняння якості ооцитів у групах.

Згідно даних літератури, кількісні порушення фолікулогенезу в яєчниках при ендометріозі можуть бути обумовлені наявністю та розростанням ендометріодних гетеротипів на тканині яєчника (ендометріоми), оперативними втручаннями на яєчнику. Негативний вплив ендометріодних кіст яєчника може бути обумовлений запальною реакцією і порушенням росту розвитку фолікула та подальшим порушенням овуляції [14]. Однак немає достовірних даних, що саме призводить до більшого зниження числа фолікулів – оперативне лікування або безпосередній вплив ендометріоми.

Згідно робіт Moreno-Sepulveda J, значну роль у зниженні оваріального резерву відіграє двостороннє ураження яєчників. При вивченні відповіді яєчників у жінок з монолатеральним ураженням відмічено значне зниження кількості отриманих ооцитів в ураженому яєчнику в порівнянні зі здоровим. У більшості випадків ендометріоми яєчників монолатеральні і здоровий яєчник може повністю компенсувати недостатність ураженого, що ми також можемо підтвердити результатами нашого дослідження [20].

Таким чином, враховуючи ймовірний вплив ендометріозу на кількість фолікулів, слід надавати перевагу

застосуванню допоможних репродуктивних технологій у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю, коли важливим є отримання достатньої кількості якісних яйцеклітин.

За даними літератури, важливим питанням відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку є оцінка функціонального стану репродуктивної системи, зокрема, біохімічних маркерів оваріального резерву. Нині встановлено, що високу точність визначення оваріального резерву мають методи, засновані на визначенні рівня різних пептидів, що виробляються в яєчнику, зокрема антимюллерового гормону [23].

В нормі антимюлеровий гормон залежить від віку – від 18 до 25 років 0,96-13,34 нг/мл, від 26 до 40 років 0,03-7,37 нг/мл. Однак більшість досліджень визначають норму оваріального резерву відповідно до рівня антимюлерового гормону у межах від 1 нг/мл до 4 нг/мл, оскільки цей показник є найбільш сприятливим для досягнення вагітності, показник 7-8 нг/мл і вище свідчить про значний репродуктивний потенціал, особливо у віці до 25 років, 11 нг/мл і вище характерний для значного запасу фолікулів, однак може бути результатом ановуляції [10].

При визначенні рівня антимюлерового гормону ОГ та ПГ достовірності між групами, при наявності вагітності чи її відсутності не виявлено. Середній показник антимюлерового гормону у ОГ становить 3,47 нг/мл. При проведенні кореляційного аналізу між кількістю антральних фолікулів та показником антимюлерового гормону у жінок ОГ виявлено наявність позитивного

кореляційного зв'язку $R=0,64$. Середній показник антимюлерового гормону у ГП становить $3,52$ нг/мл. При проведенні кореляційного аналізу між кількістю антральних фолікулів та показником антимюлерового гормону

у жінок ПГ також виявлено наявність позитивного кореляційного зв'язку $R=0,58$. Однак між настанням вагітності та антимюлеровим гормоном чи кількістю фолікулів кореляції не встановлено ($R=0,07$ у ОГ та $R=0,09$ у ПГ).

Таблиця 3

Антимюлеровий гормон у жінок із безплідністю залежно від кількості антральних фолікулів

Кількість антральних фолікулів	Основна група, нг/мл	Група порівняння, нг/мл
до 5	$1,65 \pm 0,19$	$2,46 \pm 0,58$
6-10	$4,27 \pm 0,34$	$3,44 \pm 0,28$
більше 10	$5,34 \pm 0,93$	$5,1 \pm 0,49$

При порівнянні рівня антимюлерового гормону у ОГ та ГП залежно від кількості антральних фолікулів достовірної різниці не виявлено ($p>0,05$). Однак, при наявності ендометріозу у жінок із кількістю антральних фолікулів до 5-ти рівень антимюлерового гормону знижений у півтора рази у порівнянні з безплідністю різного генезу, що вкотре вказує на вплив ендометріозу на фолікули та потребує своєчасного застосування ефективних методів лікування.

У жінок ОГ, де діагностовано ендометріоз яєчників рівень АМГ становив $1,4 \pm 0,48$ нг/мл, ендометріоз

очеревини – $3,48 \pm 0,5$ нг/мл, різниця є достовірною ($p \leq 0,01$), що співпадає з дослідженнями Nguyen Duy Anh про вплив ендометріозу яєчників на вироблення АМГ [23].

Виходячи з локалізації, поширення та глибини ендометріозу нами виконано ряд оперативних втручань для відновлення фертильності у ОГ та ПГ, оскільки жінками прийнято рішення про проведення екстракорпорального запліднення після лікувально-діагностичної лапароскопії. Всім жінкам виконано хромосальпінгографію для виявлення прохідності маткових труб.

Таблиця 4

Хромосальпінгографія та інші оперативні втручання під час проведення лікувально-діагностичної лапароскопії у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю та безплідністю різного генезу

Назва операції інших оперативних втручань	Основна група	Група порівняння
	(n=40), n (%)	(n=40), n (%)
висічення або коагуляція ендометріозу	10 (25,0)	
тільки хромосальпінгографія	-	14 (35,0)
адгезіолізис	-	3 (7,5)
адгезіолізис, висічення ендометріозу або коагуляція ендометріозу	10 (25,0)	
коагуляція ендометріозу, дрилінг	1 (2,5)	
дрилінг		7 (17,5)
висічення ендометріозу або коагуляція ендометріозу та кістектомія	3 (7,5)	
адгезіолізис, висічення ендометріозу або коагуляція ендометріозу, кістектомія	6 (15,0)	
кістектомія	-	5 (12,5)
міомектомія	-	2 (5,0)
висічення ендометріозу, міомектомія, дрилінг	1 (2,5)	
висічення ендометріозу, міомектомія	4 (10,0)	
висічення ендометріозу, кістектомія, міомектомія	1 (2,5)	
висічення ендометріозу, тубектомія	1 (2,5)	
адгезіолізис, міомектомія, кістектомія		1 (2,5)
тубектомія		7 (17,5)
адгезіолізис, тубектомія		1 (2,5)
адгезіолізис, висічення ендометріозу або коагуляція ендометріозу, тубектомія, кістектомія	2 (5,0)	
адгезіолізис, коагуляція ендометріозу, тубектомія, фімбріопластика	1 (2,5)	

Враховуючи значну поширеність ендометріозу з ураженням органів малого тазу та очеревини прослідкувати закономірність виконання тих чи інших оперативних втручань при ендометріозі доволі складно. Можна відмітити значну частку висічення та коагуляції ендометріозу у ОГ (50,0%), що вказує на переважання поверхневих форм ендометріозу.

При порівнянні виявленої патології у ОГ та ГП звертає увагу значно більша кількість міоми матки у ОГ у 6-ти 15,0% при порівнянні з ГП, де у 3-х (7,5%), що не виключає наявності спільних патогенетичних зв'язків при ендометріозі та міомі матки, однак не перешкоджає настанню вагітності після її видалення у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю,

оскільки у ОГ та ПП з наявністю міоми вагітність настала у 66,67% в обох випадках.

В результаті виконання роботи, на підставі отриманих результатів, зокрема тривалості безплідності (до одного року найбільший відсоток настання вагітності), залежності настання вагітності від кількості фолікулів (зростає зі збільшення кількості фолікулів), зниження у півтора рази рівня антимюлерового гормону у жінок з кількістю фолікулів до 5-ти у порівнянні з жінками з безплідністю різного генезу, що вказує на вплив ендометріозу на якість фолікулів, зроблено висновок, що лікування безплідності потребує застосування ефективних методів лікування у найкоротший термін після встановлення діагнозу ендометріоз-асоційованої безплідності, одним із яких є екстракорпоральне запліднення.

Екстракорпоральне запліднення проводилося в ОГ та ПП за стандартною методикою.

В процесі виконання роботи ми використовували довгий або короткий протокол стимуляції овуляції. На підготовчому етапі проводився моніторинг яєчників – до та після початку введення препаратів. Дозування препаратів підбирали індивідуально, враховуючи реакцію яєчників, з регулярним контролем гормонального фону та УЗД. Пункція фолікулів з аспірацією ооцитів здійснювали через 34-36 годин після введення тригера овуляції.

Ми виконували трансвагінальну пункцію фолікулів для забору фолікулярної рідини та отримання ооцитів

через трансвагінальний доступ під ультразвуковим контролем LOGIQ та загальним знеболенням за допомогою довгої пункційної голки Ovum Aspiration Needle Cook Medical. Тривалість маніпуляції залежала від кількості фолікулів, зазвичай займаючи 15-30 хвилин. Під час процедури стан пацієнтки ретельно контролювався лікарем-анестезіологом. Після пункції отриману фолікулярну рідину, що містить ооцити, передавали ембріологу для подальшої підготовки до запліднення.

Після завершення процедури та пробудження пацієнтка впродовж 1,5-2-х годин залишалася під наглядом медичного персоналу в палаті. За цей час проводили оцінку загального самопочуття, вимірювали артеріальний тиск, пульс, частоту дихання, ультразвукове дослідження, оцінюючи яєчники, матку, кількість вільної рідини в дугласовому просторі. Після обстеження надавали рекомендації щодо способу життя, харчування, медикаментів.

Наступним етапом роботи було проведення оцінки кількості ооцитів – у ОГ кількість ооцитів $16,17 \pm 1,17$, у ПП кількість ооцитів $18,31 \pm 1,28$, різниця є недостовірною ($p=0,145$). Встановлено, що у жінок, де настала вагітність, кількість ооцитів була дещо більшою, однак різниця теж не була достовірною. Результати наведено у таблиці 5.

При проведенні аналізу якості ооцитів виявлено частку дегенеративних форм у ОГ – $3,09 \pm 0,42$, у ПП – $2,89 \pm 0,34$, що достовірно не відрізняється у групах, хоч у ПП кількість дегенеративних форм є меншою.

Таблиця 5

Настання вагітності залежно від кількості отриманих ооцитів

Група	Кількість ооцитів	
	Вагітність є	Вагітності немає
Основна група	$16,64 \pm 0,81$	$14,2 \pm 1,95$
Група порівняння	$18,35 \pm 0,88$	$18,0 \pm 2,86$

Ембріони класифікували на основі морфологічної характеристики на 4 групи, де А і В – ембріони високого класу:

А – ембріони не містять фрагментації;

В – ембріони мають незначну фрагментацію (до 10%);

С – ембріони мають виражену фрагментацію (до 50%);

Д – фрагментація ембріона складає більше 50%.

Цифра від 1-го до 4-х позначає ступінь розвитку ембріона, його розмір:

1 – порожнина бластоцисти менше, ніж половина ембріону;

2 – порожнина бластоцисти більше, ніж половина ембріону;

3 – повна бластоциста – порожнина бластоцисти становить майже весь об'єм ембріону;

4 – розширена бластоциста – порожнина бластоцисти становить весь об'єм ембріону, оболонка стає тонкою;

5 – бластоциста пробивається з оболонки;

Кращими для перенесення є бластоцисти розміру від 3 до 5, що мають багатоклітинну внутрішню клітинну масу.

Чим більша порожнина бластоцисти і краще розвинена внутрішня клітинна маса і трофобласт, тим більшим є потенціал до імплантації (таблиця 6).

Як видно з таблиці 6, у ПП було достовірно більше бластів 4АА та 4АВ, що вказує на кращу якість ооцитів. Решта бластів достовірно не відрізнялася, що вкотре вказує на вплив ендометріозу на стан яєчників.

Всього у ОГ проведено 53 стимуляції овуляції, у більшості випадків це короткий протокол. Тільки у трьох випадках був довгий протокол: у одному випадку вагітність настала одразу після довгого протоколу, у одному вагітність настала після попередніх коротких, у одному вагітність не настала. У одному випадку не отримано бластоцисти, відповідно не було ембріотрансферу.

При першому ембріотрансфері вагітність настала з першого разу у 18 випадках. При 12-ти повторних стимуляціях вагітність настала з першого разу у 5-ти. Отже, з 52 стимуляцій вперше вагітність настала у 23 випадках. При другому ембріотрансфері з 25 ембріотрансферів вагітність настала у 8-ми, при третьому із 10 ембріотрансферів вагітність настала у 3-х. Таким чином у ОГ загалом виконано 87 ембріотрансферів, зафіксовано 34 факти вагітності у 31 жінки.

Таблиця 6

Кількісні та якісні характеристики бластоцистів у досліджуваних групах

Бласти	Група 3 (n=40)	Група 4 (n=40)
4AA	1,88±0,3*	3,13±0,3*
4AB	0,38±0,08**	0,84±0,15**
4BA	0,72±0,1	0,87±0,14
4BB	0,34±0,08	0,24±0,06
4BC	0,04±0,03	0,04±0,03
4CC	0,04±0,03	0,04±0,03
4CB	0,02±0,02	0,13±0,06
4CA	0±0	0±0
4CB	0,02±0,02	0,02±0,02
3AA	0,87±0,18	0,78±0,15
3AB	0,25±0,06	0,16±0,05
3BA	0,21±0,06	0,4±0,1
3BC	0,04±0,03	0±0
3BB	0,15±0,06	0,13±0,05
3CC	0,08±0,05	0,09±0,05
5AB	0,04±0,03	0,02±0,02
5AA	0,17±0,08	0±0
5BA	0,06±0,04	0,18±0,07

Примітка: * – достовірна відмінність між групами спостереження, $p < 0,001$,

** – достовірна відмінність між групами спостереження $p < 0,05$.

У ПГ проведено 45 стимуляції овуляції, у трьох випадках довгий протокол: у двох випадках вагітність настала одразу після довгого протоколу, у одному вагітність настала після попередніх коротких. У одному випадку також не отримано бластоцисти, тому не було ембріотрансферу.

При першому ембріотрансфері вагітність настала з першого разу у 20 випадках із 41-го ембріотрансферу. У трьох випадках повторних стимуляцій вагітність настала з першого разу у 3-х. Отже, з 44 стиму-

ляцій із ембріотрансферами вперше вагітність настала у 23 випадках. При другому ембріотрансфері з 24 ембріотрансферів вагітність настала у 14-ти, при третьому із 8 ембріотрансферів вагітність настала у 6-ти. Таким чином у ГП загалом виконано 76 ембріотрансферів, зафіксовано 43 факти вагітності у 35 жінок (табл. 7).

Більша кількість фактів вагітності зумовлена необхідністю повторних ембріотрансферів через втрату вагітності або бажання жінки мати повторну вагітність.

Таблиця 7

Результати настання вагітності в результаті ембріотрансферів

Ембріотрансфер	Настання вагітності – кількість випадків	
	Основна група	Група порівняння
1-й	18	20
2-й	8	14
3-й	3	6
Повторна стимуляція овуляції		
1-й	5	3
Всього ембріотрансферів	87	76
Всього вагітностей	34 (39,08 ± 5,23%)*	43 (56,58 ± 5,76%)*

Примітка. * достовірна відмінність між групами спостереження, $p \leq 0,02$

Для отримання якісних яйцеклітин та позитивного ембріотрансферу у ОГ ми потребували дванадцять повторних стимуляцій овуляції для настання вагітності, у ГП – три, що вкотре вказує на вплив ендометріозу на репродуктивну систему в цілому. У ГП переважали повторні ембріотрансфери. Не виявлено впливу довгого чи короткого протоколів на настання вагітності, що співпадає з даними літератури [18].

Ультразвуковий контроль використовували при всіх ембріотрансферах в порожнину матки. Перенесли один або два ембріони в порожнину матки за допомогою катетера Cook. У подальшому пацієнткам призначали препарати прогестерону до отримання

позитивного результату на хоріонічний гонадотропін. При позитивному результаті на вагітність підтримку продовжували до 10-12 тижнів. Через 28 днів після перенесення ембріонів у порожнину матки робили УЗД органів малого таза з метою візуалізації плідного яйця в порожнині матки та його пульсації. Клінічну вагітність визначали при ультразвуковому дослідженні на 5-му тижні після ЕТ.

Кріоконсервування ембріонів у ОГ та ПГ проводили з використанням набору для вітрифікації Vitification Media, а розморожування з використанням набору Thawing Media. Процедури виконували згідно з протоколами фірми-виробника. Розморожування кріокон-

сервованих ембріонів проводили безпосередньо в день ембріотрансферу.

В результаті роботи ми досягнули позитивного результату лікування – вагітності у 31 жінки ОГ (77,5%), що у 2,6 рази перевищує настання вагітності при використанні лікувально-діагностичної лапароскопії, у 1,6 рази при поєднанні з медикаментозною терапією, та 35 жінок (87,5%) ГП, що є недостовірним. Однак при порівнянні кількостей настання вагітності залежно від кількостей ембріотрансферів встановлено достовірне зменшення настання вагітності у жінок із ендометріозом ($p=0,02$), що вказує на негативний вплив ендометріозу на репродуктивну систему в цілому.

Висновки

1. Екстракорпоральне запліднення є ефективним методом лікування ендометріоз-асоційованої безплідності – ефективність 77,5%, що незначно відрізняється від показників жінок із безплідністю різного генезу.

2. Встановлено, що у жінок із ендометріозом частота настання вагітності зростає зі збільшенням кількості фолікулів. При проведенні кореляційного аналізу між кількістю антральних фолікулів та показником антимюлерового гормону виявлено наявність позитивного кореляційного зв'язку у жінок основної групи $R=0,64$, у групі порівняння $R=0,58$. Однак між настанням вагітності та антимюлеровим гормоном чи кількістю фолікулів кореляції не встановлено (відповідно $R=0,07$ та $R=0,09$).

Література:

1. Гладчук ІЗ, Єнін Р.В, Кузнецова ОС. Діагностика і хірургічне лікування пацієнтів з глибоким інфільтративним ендометріозом. InterConf. 2021;67:317-26. DOI: <https://doi.org/%2010.51582/interconf.19-20.07.2021.034>
2. Запорожан ВМ, Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Маричереда ВГ, Кожаков ВЛ. Стандартизація лапароскопічного лікування хворих з глибоким інфільтративним ендометріозом. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;1:22-7. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(45\).2020.212157](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(45).2020.212157)
3. Орлова ЮА, Мартиненко ВБ. Ендометріоз як глобальна багаторівнева проблема, ретроспективна характеристика хворих. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):63-9. DOI: <https://doi.org/%2010.31718/2077-1096.20.2.63>
4. Хміль СВ, Підгайна ІЯ, Кулик ІІ, Коблош НД. Ендометріоз: досягнення та питання в світових дослідженнях. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;4:84-93. DOI: <http://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.4.10953>
5. Черняк ММ, Корчинська ОО. Сучасні погляди на оперативні втручання при ендометріозі (огляд літератури). Репродуктивна ендокринологія. 2021;2:45-52. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.45-52>
6. Alborzi S, Askary E, Keramati P, Moradi Alamdarloo S, Poordast T, Ashraf MA, et al. Assisted reproductive technique outcomes in patients with endometrioma undergoing sclerotherapy vs laparoscopic cystectomy: Prospective cross-sectional study. Reprod Med Biol. 2021;20(3):313-20. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmb2.12386> PMID: 34262399; PMCID: PMC8254172.
7. Aly J, Plowden TC, Christy AY. Factors contributing to persistent disparate outcomes of in vitro fertilization treatment. Curr Opin Obstet Gynecol. 2021;33(4):335-42. DOI: <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000726> PMID: 34101661.
8. Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M, et al. New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(11):6725. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19116725> PMID: 35682310; PMCID: PMC9180566.
9. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27(2):373-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.10.004> PMID: 31618674.
10. Anh ND, Ha NTT, Tri NM, Huynh DK, Dat DT, Thuong PTH, et al. Long-term follow-up of anti-mullerian hormone levels after laparoscopic endometrioma cystectomy. Int J Med Sci. 2022;19(4):651-8. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.69830> PMID: 35582413; PMCID: PMC9108410.
11. Arafah M, Rashid S, Akhtar M. Endometriosis: A Comprehensive Review. Adv Anat Pathol. 2021;28(1):30-43. DOI: <https://doi.org/10.1097/pap.0000000000000288> PMID: 33044230.
12. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;10(10): CD011031. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011031.pub3> PMID: 33095458; PMCID: PMC8428328.
13. Farella M, Chanavaz-Lacheray I, Verspick E, Merlot B, Klapczynski C, Hennetier C, et al. Pregnancy outcomes in women with history of surgery for endometriosis. Fertil Steril. 2020;113(5):996-1004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.037> PMID: 32327240.
14. Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciu N, Crețoiu SM, et al. Endometriosis associated infertility: a critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches. Medicina (Kaunas). 2020;56(9):460. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina56090460> PMID: 32916976; PMCID: PMC7559069.

3. Для отримання якісних яйцеклітин та позитивного результату ембріотрансферу у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю ми потребували повторних стимуляцій овуляції для настання вагітності у чотири рази більше, що вказує на вплив ендометріозу на репродуктивну систему.

4. Встановлено достовірну різницю кількості blastів 4AA та 4AB жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю та безплідністю різного генезу: 4AA у основній групі жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю становить $1,88 \pm 0,3$; у жінок з безплідністю різного генезу – $3,13 \pm 0,3$ ($p < 0,001$); 4AB у жінок із ендометріоз-асоційованою безплідністю становить $0,38 \pm 0,08$; у жінок з безплідністю різного генезу – $0,84 \pm 0,15$ ($p < 0,038$), що вказує на кращу якість ооцитів у жінок із безплідністю різного генезу.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується дослідження частоти настання вагітності при екстракорпоральному заплідненні залежно від локалізації та глибини ендометріозу.

Конфлікт інтересів. Фактичний та потенціальний конфлікт інтересів щодо даної публікації відсутній.

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

15. Ghaffari F, Arabipoor A. Role of surgery in treatment of infertile women with endometriosis: a review study. *IJOGI*. 2020;23(8):75-86. DOI: <https://doi.org/10.22038/ijogi.2020.17298>
16. Hey-Cunningham AJ, Riaz A, Fromm PD, Kupresanin F, Markham R, McGuire HM. Circulating and Endometrial Regulatory T Cell and Related Populations in Endometriosis and Infertility: Endometriosis Is Associated with Blunting of Endometrial Cyclical Effects and Reduced Proportions in Moderate-Severe Disease. *Reprod Sci*. 2022;29(1):229-42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00658-4> PMID: 34160778.
17. Hui Y, Zhao S, Gu J, Hang C. Analysis of factors related to fertility after endometriosis combined with infertility laparoscopic surgery. *Medicine*. 2020;99(21): e20132. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020132> PMID: 32481283; PMCID: PMC7249873.
18. Leonardi M, Gibbons T, Armour M, Wang R, Glanville E, Hodgson R, et al. When to Do Surgery and When Not to Do Surgery for Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):390-407. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.10.014> PMID: 31676397.
19. Muzii L, Di Tucci C, Galati G, Mattei G, Chinè A, Casciulli G, et al.. Endometriosis-associated infertility: surgery or IVF? *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(2):226-32. DOI: <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.20.04765-6>
20. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Niño G, Pérez-Benavente A. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(1):88-104. DOI: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210060> PMID: 34755503; PMCID: PMC8769171.
21. Muzii L, Galati G, Mattei G, Chinè A, Perniola G, Di Donato V, et al. Expectant, Medical, and Surgical Management of Ovarian Endometriomas. *J Clin Med*. 2023;12:1858. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12051858> PMID: 36902645; PMCID: PMC10003094.
22. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2020;9(2):496. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020496> PMID: 32054117; PMCID: PMC7073694.
23. Ouazana M, Kerbage Y, Chauvet P, Collinet P, Bouet PE, Touboul C, et al. Prophylactic procedures associated with gynecological surgery for the management of superficial endometriosis and adhesions. Clinical practice guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(10):102206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102206> PMID: 34391952.
24. Salmanov AG, Artyomenko VV, Dyndar OA, Dymarska OZ, Strakhovetska YV, Tofan BY, et al. Complications in gynecological surgeries in Ukraine: results a multicenter study. *Pol Merkur Lek*. 2024;52(5):505-11. DOI: <https://doi.org/10.36740/Merkur202405115> PMID: 39689196.
25. Shi JL, Zheng ZM, Chen M, Shen HH, Li MQ, Shao J. IL-17: An important pathogenic factor in endometriosis. *Int J Med Sci*. 2022;19(4):769-78. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.71972> PMID: 35582411; PMCID: PMC9108413.
26. Shingshetty L, Cameron NJ, McLernon DJ, Bhattacharya S. Predictors of success after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2024;121(5):742-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.03.003> PMID: 38492930.
27. Singh SS, Gude K, Perdeaux E, Gattrell WT, Becker CM. Surgical Outcomes in Patients With Endometriosis: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(7):881-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.08.004> PMID: 31718952.
28. Smolarz B, Szylo K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *IJMS*. 2021;22(19):10554. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms221910554> PMID: 34638893; PMCID: PMC8508982.
29. Spencer S, Lazaridis A, Grammatas A, Hirsch M. The treatment of endometriosis-associated infertility. *Cur Opin Obstet Gynecol*. 2022;34(5):300-14. DOI: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000806> PMID: 36036476.
30. Zhang J, Lian N, Guo S, Xie X. Analysis of factors affecting pregnancy rate after laparoscopic surgery for infertility associated with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;297:214-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.04.034> PMID: 38691973.

IN VITRO FERTILIZATION AS A METHOD FOR TREATING ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

B. Tofan, A. Berbets

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

Summary.

The mechanisms underlying the development and progression of infertility in endometriosis are multifactorial, and the efficacy of various treatment methods remains controversial, highlighting the relevance of this study.

Aim of the study. To improve the effectiveness of treatment for endometriosis-associated infertility.

Materials and methods. The study included 40 women with endometriosis-associated infertility and 40 women with infertility of other etiologies. In vitro fertilization (IVF) was performed according to standardized protocols. The research was conducted in compliance with the principles of Good Clinical Practice (GCP, 1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the World Medical Association's Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects (1964-2008), and Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine (September 23, 2009), as amended by Order No. 523 (July 12, 2012). Statistical analysis was performed using standard methods of variational statistics and regression analysis. This work is part of the research project conducted by the Department of Obstetrics and Gynecology, titled «Preservation and Restoration of Reproductive Health in Women and Girls with Obstetric and Gynecological Pathology» (State Registration Number: 0121U110020).

Results. A correlation was observed between the number of antral follicles and the anti-Müllerian hormone (AMH) level ($R = 0.64$ and $R = 0.58$). A significant decrease in AMH levels was noted in cases of ovarian endometriosis ($p < 0.01$). Additionally, significant differences were observed in blastocyst quality, specifically in 4AA ($p < 0.001$) and 4AB ($p < 0.038$) grades.

Conclusions. In vitro fertilization is an effective treatment for endometriosis-associated infertility, with a success rate of 77.5%.

Key words: Pregnancy; Endometriosis; Infertility; Endometriosis-Associated Infertility; In Vitro Fertilization; Ovarian Reserve; Antral Follicles; Anti-Müllerian Hormone; Blastocysts; Embryo Transfer; Ovulation Stimulation.

Контактна інформація:

Тофан Богдан Юрійович – аспірант кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: dr.tofan.cv@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4176-4560>

Бербець Андрій Миколайович – д.мед., завідувач кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: berbec.andrij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9027-5256>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D/6526-2017>

Contact Information:

Tofan Bohdan – Postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: dr.tofan.cv@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4176-4560>

Andrii Berbets – Dr.Med.Sci, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: berbec.andrij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9027-5256>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D/6526-2017>



Надійшло до редакції 27.01.2025 р.

Підписано до друку 20.03.2025 р.

УДК: 618.36-008.6

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.16

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЗАТРИМЦІ РОСТУ ПЛОДА НА ТЛІ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ

**А. В. Бойчук, Ю. Б. Якимчук,
Ю. М. Орел**

Тернопільський національний медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України
(м. Тернопіль, Україна)

Резюме

Більшість патологічних станів, обумовлених не тільки патологією плаценти та плацентарного ложа, але й станом пуповини, ведуть до антенатального погіршення стану плоду і не мають специфічної симптоматики.

Метою нашої роботи було дослідження морфо-функціональних змін в посліді здорових породіль та жінок із плацентарною недостатністю та ускладненим перебігом вагітності.

Матеріали та методи досліджень. Проведено ретроспективне клінічне дослідження та оцінка морфологічних особливостей плацент на базі кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету та Тернопільської комунальної міської лікарні № 2. Відповідно до поставленої мети та завдань проведено аналіз 30 плацент від фізіологічних термінових пологів та 30 плацент від термінових пологів, ускладнених затримкою росту плода на тлі плацентарної недостатності. Морфологічне дослідження проводилося в лабораторії імуногістохімічних та імуноцитологічних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Аналіз даних виконано з використанням пакету статистичних програм Statistica 10.0 (США), де враховували середнє арифметичне значення та стандартні відхилення. Дослідження схвалено Етичною комісією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 61 від 13.11.2020 р.) та виконано в межах НДР «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, державний реєстраційний номер N 0121U100153, термін виконання 2021-2023).

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз клінічних даних показав, що групи обстежених не відрізнялися за віком, частотою гінекологічної та соматичної патології, окрім гестаційних ускладнень перебігу вагітності. При візуальному огляді плодової поверхні в основній групі варикозне розширення судин зустрічається майже в 2 рази частіше, ніж у групі порівняння, набряк частіше на 22,33%, петрифікати – у 53,33% плацент, кісти – на 26,67%. При гістологічному дослідженні в переважній більшості спостережень в основній групі спостерігалися гемодинамічні порушення різної інтенсивності. Мали місце пристінковий тромбоз пуповинної вени. У ворсинковому хоріоні відмічалася нерівномірне кровонаповнення – ділянки ішемізації та осередки ангіоматозу ворсин з їх гіперемією. У плацентарному амніоні спостерігалися вогнищева метаплазія, дегенерація і некроз епітеліоцитів. Однією з ймовірних причин плацентарної дисфункції є порушення диференціації і дозрівання ворсин хоріону. Свідченням цього є знаходження незрілих ворсин при доношеній вагітності.

Висновки. При фізіологічній вагітності частіше спостерігається розсипний тип кровопостачання плаценти, тоді як при дисфункції плаценти переважав змішаний та магістральний тип галузження судин. Дисфункція плаценти супроводжується достовірними патологічними морфологічними проявами з превалюванням дистрофічно-деструктивних змін. Дисфункція плаценти супроводжується достовірними морфологічними проявами з превалюванням дистрофічних змін та розладів кровообігу.

Ключові слова: дисфункція плаценти; затримка росту плода; морфо-функціональні зміни в плацентарній тканині.

Вступ

Стан охорони здоров'я країни оцінюють в світі за показниками материнської та перинатальної захворюваності і смертності. Стан внутрішньоутробного плода й темпи його розвитку залежать від функціонування плаценти. Плацентарна дисфункція викликає затримку росту плода, дистрес і зростання смертності [1,2,3]. Затримка розвитку плода у майбутньому призводить до затримки фізичного і психічного здоров'я. Під час пологів у жінок із затримкою росту плода майже в кожному третьому випадку реєструється дистрес, відзначається необхідність оперативного родорозрішення та виникають неонатальні ускладнення [4, 5, 6, 7]. Так, частота мертвонародження та смертності від 60 до 80% супроводжується плацентарною недостатністю

[8, 9, 10, 11, 12, 13]. Слід відмітити, що більшість патологічних станів, обумовлених не тільки патологією плаценти та плацентарного ложа, але і станом пуповини, призводять до антенатального погіршення стану плоду і не мають специфічної симптоматики [14, 15, 16, 17, 18, 19].

Морфологічні зміни в плаценті, її судинному руслі, проблемами з прикріпленням та передчасним відшаруванням плаценти, інфаркти плаценти, тромбози та мікротромбози спричиняють проблеми розвитку плоду та часто призводять до дистресу та мертвонародження [20, 21]. Тому рання діагностика та вивчення різних методів лікування дозволить більш глибоко вивчити патогенез розвитку плацентарної дисфункції і має вагомe значення в акушерській практиці.

Метою нашої роботи було дослідження морфологічних змін у посліді здорових породіль та жінок із плацентарною недостатністю та ускладненим перебігом вагітності.

Матеріали та методи досліджень

Проведено ретроспективне клінічне дослідження та оцінка морфологічних особливостей плацент на базі кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету та Тернопільської комунальної міської лікарні № 2. Проведення досліджень схвалено Етичною комісією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 61 від 13.11.2020 р.). Дослідження виконано в межах НДР «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, державний реєстраційний номер N 0121U100153, термін виконання 2021-2023).

Відповідно до поставленої мети та завдань проведено аналіз 30 плацент від фізіологічних термінових пологів та 30 плацент від термінових пологів, ускладнених затримкою росту плода на тлі плацентарної недостатності. Морфологічне дослідження проводилось у лабораторії імуногістохімічних та імуноцитологічних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Після макроскопічного огляду посліду бралися тканинні фрагменти із пуповини, плідних оболонок та різних частин плаценти, які після фіксації в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну обробляли у гістопротосорі Logos One і заливали у парафін. На ротаторному мікротомі AMR 400 робили тканинні зрізи товщиною 5 мкм, потім їх фарбували гематоксиліном і еозином за загальноприйнятою методикою. Гістологічні препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопу Nikon Eclipse Ci-E із цифровою відеокамерою Sigeta M3CMOS14000 з програмним забезпеченням Tour View.

Площу плаценти визначали за допомогою міліметрового паперу, а об'єм за результатом витіснення води у посудині при зануренні. Отриманий матеріал фіксували у 10% розчині забуференого нейтрального формаліну, класичним методом поміщали в парафінові блоки після відповідної обробки та формували гістологічні зрізи, які обробляли гематоксилін-еозином. За допомогою доплерометричного дослідження із застосуванням пульсуючої доплерівської хвилі вивчали особливості матково-плацентарної та фетоплацентарної гемоциркуляції, визначали спектр кровообігу в маткових артеріях (МА), судинах плаценти й пуповини, в аорті та середньомозковій артерії плода (СМА), оцінювали величину індексу резистентності (ІР) та пульсаційного індексу (ПІ) та індексу резистентності. За еталон фізіологічної вагітності вважали ІР у матковій артерії $0,61 \pm 0,01$ та С/Д $3,4 \pm 0,2$, в артерії пуповини – відповідно $0,65 \pm 0,01$ та $3,9 \pm 0,6$, у середній мозковій

артерії плода – $0,8 \pm 0,07$ та $3,8 \pm 0,2$. Стан плоду оцінювали за результатами кардіотокографії за допомогою шкали W. Fisher.

Аналіз статистичних даних проведено з використанням пакету статистичних програм Statistica 10.0 (США), де вираховували середнє арифметичне значення та стандартні відхилення.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз клінічних даних показав, що групи обстежених не відрізнялись за віком, частотою гінекологічної та соматичної патології, окрім гестаційних ускладнень перебігу вагітності. Стан некомпенсованої плацентарної дисфункції у пацієнток із у 44,3% супроводжувався порушенням серцебиття плода, у 33,3% зміною його рухової активності: зменшенням частоти епізодичних дихальних рухів за один період до $(6,71 \pm 2,14)$ та індексу дихальних рухів до $(36,4 \pm 1,8) \%$, що достовірно відрізнялось від аналогічних показників контрольної групи ($p < 0,05$). Дослідження основних параметрів біофізичного профілю показало, що базальна частота серцевих скорочень (БЧСС) плода у вагітних групи порівняння, які отримували базисну терапію, становила в середньому $(122,4 \pm 2,3)$ уд./хв., тоді як в контролі БЧСС дорівнювала $(145,2 \pm 4,1)$ уд./хв. ($p < 0,05$). У контрольній групі жінок візуально поверхня плацент мала блискуче рожево-голубе забарвлення з світло-рожевими плідними оболонками без вогнищевих ущільнень. Судини плідної поверхні галузилися розсипним типом.

Основну групу склали 30 плацент, отриманих від породілей, у яких перебіг вагітностей ускладнився затримкою розвитку плода на тлі плацентарної дисфункції. При огляді плодової поверхні відмічалось сірувато-жовтavo-зелене забарвлення з варикозним розширенням просвіту судин, звивистістю їх ходу. Візуально спостерігався набряк та петрифікати більш щільної консистенції. Галуження судин плідної поверхні за розсипним типом зустрічалось дуже рідко (20,0%), переважав змішаний (63,3%) та магістральний (16,7%) тип галуження судин з невеликою кількістю дочірніх судин. В оболонках відмічалися вогнищеві ущільнення. При огляді пуповинного канатика спостерігався набряк вартонових драглів, варикозне розширення судин з формуванням несправжніх вузлів 2 (6,7%) та у 4 (13,3%), знайдено тромбоз однієї з пуповинних артерій з частковою або тотальною обтурацією просвіту судин.

На розрізі плаценти мали строкатий вигляд за рахунок нерівномірного кровонаповнення та гіперемованих часточок та ділянок з видимими локусами інфарктів та кальцифікатів. При макроскопічному дослідженні посліду патологічні зміни в основній групі діагностувалися значно частіше, ніж у групі порівняння, що відображено у таблиці 1.

При візуальному огляді плодової поверхні в основній групі варикозне розширення судин зустрічалось майже у 2 рази частіше, ніж у групі порівняння, набряк частіше на 22,33%, петрифікати – у 53,33% плацент, кісти – на 26,67% (табл. 1.)

Таблиця 1

**Макроскопічні зміни в плаценті у здорових породіль та породіль з дисфункцією плаценти в анамнезі
(у % від загальної кількості спостережень)**

Патологічні зміни	Контрольна група, n=30	Основна група, n=30
Плодова поверхня плаценти		
• варикозне розширення судин	26,67 (n=8)	53,33 (n=25)*
• набряк	26,67 (n=8)	56,67 (n=17)*
• інфаркти	6,67 (n=2)	36,67 (n=11)*
• петрифікати	16,67 (n=14)	53,33% (n=30)*
• кісти	0,00	26,67 (n=8)*
Материнська поверхня плаценти		
• набряк	23,33 (n=7)	50,00 (n=15)*
• ішемізовані ділянки	30,00 (n=9)	86,67 (n=26)*
• інфаркти	20,00 (n=6)	66,67 (n=20)*
• петрифікати	24,00 (n=15)	56,00 (n=30)*
• гематома	0,00	20,00 (n=6)*
Плацента на розрізі		
• набряк	23,33 (n=7)	50,00 (n=15)*
• ішемізовані ділянки	30,00 (n=9)	93,33 (n=28)*
• інфаркти	26,67 (n=8)	83,33 (n=25)*
• петрифікати	33,33 (n=10)	67,60 (n=30)*
Плідні оболонки		
• набряк	6,67 (n=2)	30,00 (n=9)
• потовщення	6,67 (n=2)	36,67 (n=11)
• меконіальне забруднення	0,00	30,00
Пуповина		
• набряк	33,33 (n=10)	73,33 (n=22)
• варикозне розширення судин	36,67 (n=11)	93,33 (n=28)
• тромбоз судин	0,00	30,00 (n=9)
• крововиливи у вартонові драгли	0,00	13,33 (n=4)

*P – * достовірність <0,05 між групами*

При гістологічному дослідженні у переважній більшості спостережень в основній групі спостерігалися гемодинамічні порушення різної інтенсивності. Мав місце пристінковий тромбоз пуповинної вени (рис. 1). У ворсинковому хоріоні відмічалася нерівномірне кровонаповнення – ділянки ішемізації та осередки ангіоматозу ворсин з їх гіперемією (рис. 2).

У плацентарному амніоні спостерігалися вогнищева метаплазія, дегенерація і некроз епітеліоцитів (рис. 3).

Однією з ймовірних причин плацентарної дисфункції є порушення диференціації і дозрівання ворсин хо-

ріону. Свідченням цього є знаходження незрілих ворсин при доношеній вагітності (рис. 4).

Також мали місце поширені фіброзно-склеротичні зміни строми ворсин на фоні гемодинамічних розладів та незначних компенсаторних проявів (рис. 5).

Паралельно відбувалося і зменшення площі материнської поверхні, середня площа якої дорівнювала $(390,5 \pm 28,2)$ см², що менше у порівнянні з контрольною групою на 15,57%. Кількість петрифікатів була достовірно вище у групі порівняння, ніж у контролі. У ряді спостережень мали місце інволютивні зміни посліду.

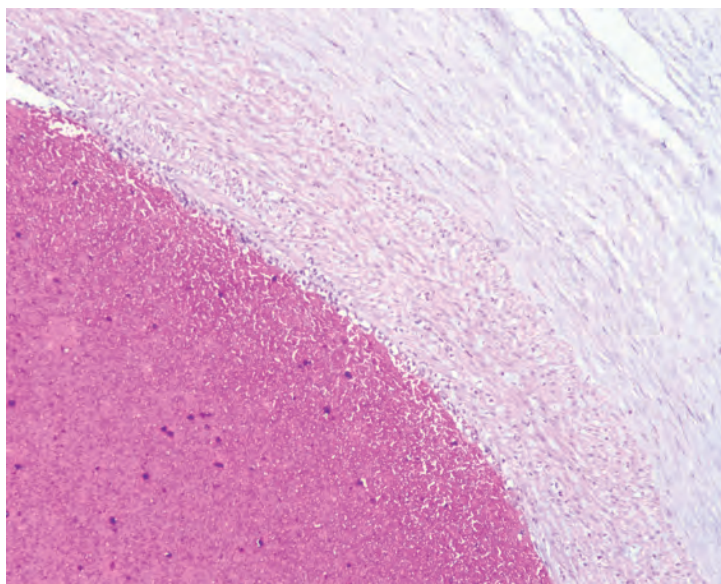


Рис. 1. Тромб у ПВ

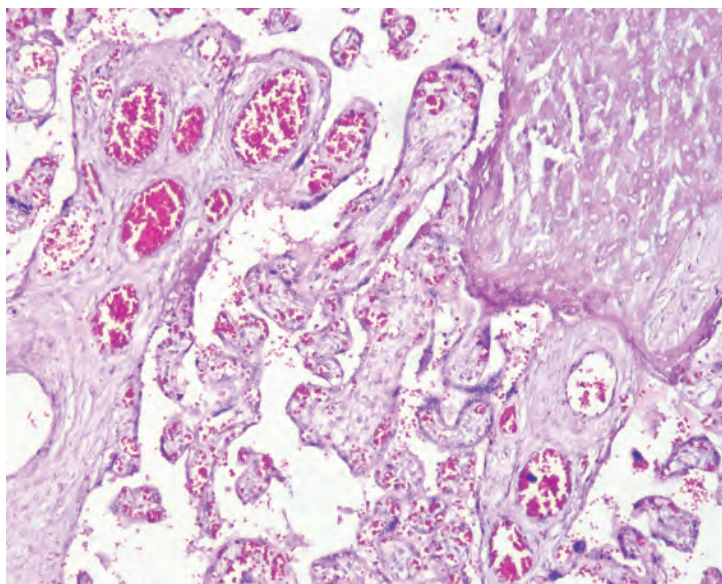


Рис. 2. Повнокров'я ХВ

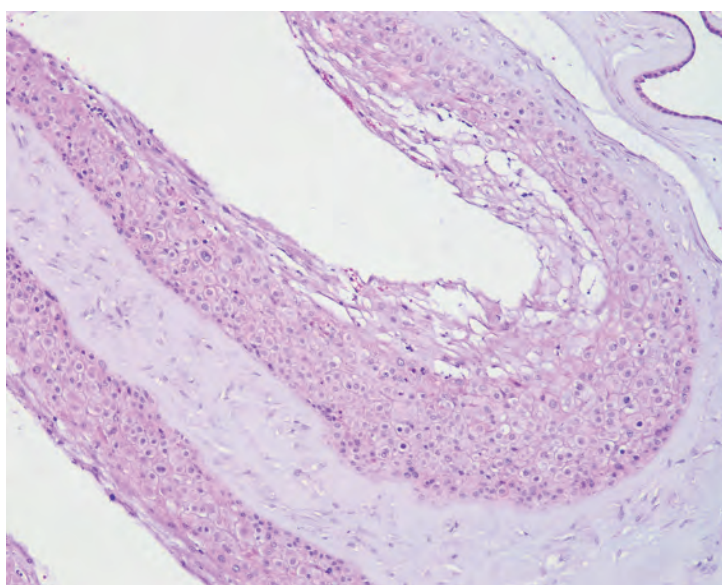


Рис. 3. Дегенеративні зміни АЕ_2

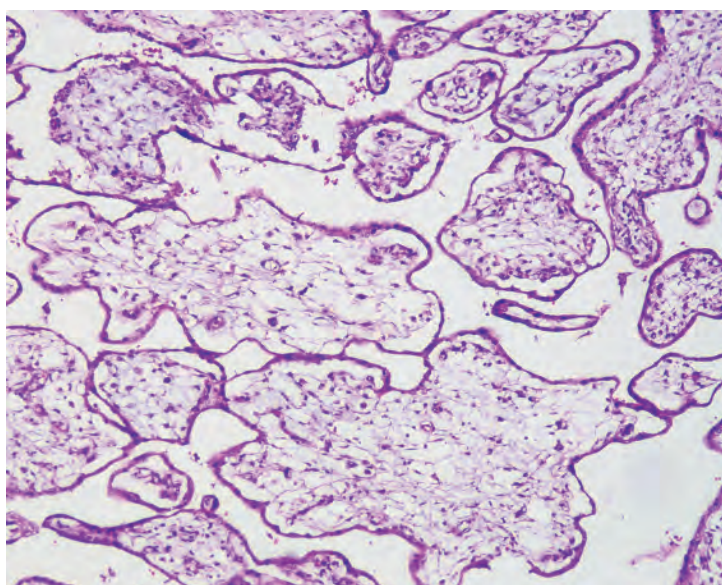


Рис. 4. Незрілі ХВ

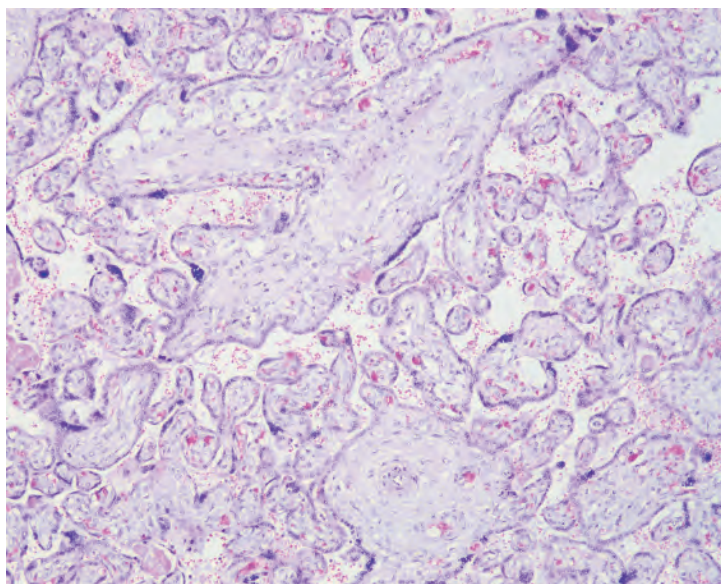


Рис. 5. Фіброзні зміни

Гістологічно у переважній більшості плацент спостерігалась розгорнута картина патоморфологічних змін. Відмічался вогнищева метаплазія, дегенерація і некроз епітеліоцитів та амніотичного епітелію. Збільшувалась товщина шару Ланганса та набряк хоріальної пластинки. У базальному шарі децидуальної оболонки мали місце явища дегенерації й некрозу, розлади кровообігу та запальна інфільтрація, чого не фіксувалося у групі контролю. Отже, дисфункція плаценти є вимагає своєчасної діагностики та особливого підходу до лікування. Вчасна постановка діагнозу та індивідуальний підхід до вагітної жінки можуть значно знизити розвиток синдром затримки росту плоду.

Висновки

Таким чином, при фізіологічній вагітності частіше спостерігається розсипний тип кровопостачання плаценти, тоді як при дисфункції плаценти переважає змішаний та магістральний тип галуження судин. Дисфункція плаценти супроводжується достовірними патологічними морфологічними проявами з перевалюванням дистрофічно-деструктивних змін. Дисфункція плаценти супроводжується достовірними морфологічними проявами з перевалюванням дистрофічних змін та розладів кровообігу.

Перспектива подальших досліджень. Подальші дослідження у цій галузі сприятимуть покращенню перинатальної медицини та здоров'я новонароджених.

Література:

1. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(1):81-98. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.008> PMID: 32008673.
2. Manna C, Lacconi V, Rizzo G, De Lorenzo A, Massimiani M. Placental Dysfunction in Assisted Reproductive Pregnancies: Perinatal, Neonatal and Adult Life Outcomes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):659. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms23020659> PMID: 35054845; PMCID: PMC8775397.
3. Sultana Z, Qiao Y, Maiti K, Smith R. Involvement of oxidative stress in placental dysfunction, the pathophysiology of fetal death and pregnancy disorders. *Reproduction.* 2023;166(2): R25-38. DOI: <http://doi.org/10.1530/REP-22-0278> PMID: 37318094.
4. Galanti F, Riccio S, Giannini A, D'Oria O, Buzzaccarini G, Scudo M, et al. Placentation and complications of ART pregnancy. An update on the different possible etiopathogenic mechanisms involved in the development of obstetric complications. *J Reprod Immunol.* 2024;162:104191. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jri.2023.104191> PMID: 38219630.
5. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? *Placenta.* 2020;96:10-8. doi: <http://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.05.003> PMID: 32421528.
6. Wu CQ, Létourneau I. Placental dysfunction, abnormal placentation, and recurrent miscarriages: Is there a common etiology? *Fertil Steril.* 2023;120(3 Pt 2):635-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.06.031> PMID: 37392784.
7. Young K, Sosenko I, Claire N. Placental dysfunction and impaired fetal growth: a relationship with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Thorax.* 2022;77(3):220-1. DOI: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217476> PMID: 34429373.
8. Aplin JD, Myers JE, Timms K, Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(9):479-94. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41574-020-0372-6> PMID: 32601352.
9. Block LN, Bowman BD, Schmidt JK, Keding LT, Stanic AK, Golos TG. The promise of placental extracellular vesicles: models and challenges for diagnosing placental dysfunction in utero†. *Biol Reprod.* 2021;104(1):27-57. DOI: <http://doi.org/10.1093/biolre/iaaa152> PMID: 32856695; PMCID: PMC7786267.
10. Nicolaidis KH, Papastefanou I, Syngelaki A, Ashoor G, Akolekar R. Predictive performance for placental dysfunction related stillbirth of the competing risks model for small-for-gestational-age fetuses. *BJOG.* 2022;129(9):1530-7. DOI: <http://doi.org/10.1111/1471-0528.17066> PMID: 34919332.
11. Chen S, Shenoy A. Placental Pathology and the Developing Brain. *Semin Pediatr Neurol.* 2022;42:100975. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.spen.2022.100975> PMID: 35868734.

12. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152:3-57. DOI: <http://doi.org/10.1002/ijgo.13522> PMID: 33740264; PMCID: PMC8252743.
13. Sharma AM, Birkett R, Lin ET, Ernst LM, Grobman WA, Swaminathan S, et al. Placental dysfunction influences fetal monocyte subpopulation gene expression in preterm birth. *JCI Insight.* 2022;7(11): e155482. DOI: <http://doi.org/10.1172/jci.insight.155482> PMID: 35471950; PMCID: PMC9220934.
14. Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension.* 2020;75(4):918-26. DOI: <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763> PMID: 32063058; PMCID: PMC7098437.
15. Salafia CM, Minior VK, López-Zeno JA, Whittington SS, Pezzullo JC, Vintzileos AM. Relationship between placental histologic features and umbilical cord blood gases in preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1058-64. DOI: [http://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)91326-2](http://doi.org/10.1016/0002-9378(95)91326-2) PMID: 7485293.
16. Baser E, Inandiklioglu N, Aydogan Kırmızı D, Ercan F, Caniklioğlu A, Kara M, et al. Placental and Umbilical Cord Blood Oxidative Stress Level and Telomere Homeostasis in Early Onset Severe Preeclampsia. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2023;227(2):112-9. DOI: <http://doi.org/10.1055/a-1938-0010> PMID: 36216345.
17. Yan JY, Wang XJ. Expression and significance of adipocyte fatty acid-binding protein in placenta, serum and umbilical cord blood in preeclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2010;45(12):885-90. PMID: 21211417.
18. Solana C, Balanian N, Machado S, Binda V, Kuperman S, Gamba C, et al. Using autologous umbilical cord blood and placental cells for hypoxic-ischemic encephalopathy: an exploratory safety and feasibility study. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1): e202410366. DOI: <http://doi.org/10.5546/aap.2024-10366> PMID: 39270073.
19. Hong J, Kumar S. Circulating biomarkers associated with placental dysfunction and their utility for predicting fetal growth restriction. *Clin Sci (Lond).* 2021;137(8):579-95. DOI: <http://doi.org/10.1042/CS20220300> PMID: 37075762; PMCID: PMC10116344.
20. Fisher JJ, Vanderpeet CL, Bartho LA, McKeating DR, Cuffe JSM, Holland OJ, et al. Mitochondrial dysfunction in placental trophoblast cells experiencing gestational diabetes mellitus. *J Physiol.* 2021;599(4):1291-305. DOI: <http://doi.org/10.1113/JP280593> PMID: 33135816.
21. Zaza A, Pudwell J, Bainbridge S, Connor K, Smith GN. Placental morphology and the prediction of underlying cardiovascular risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;263:56-61. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.046> PMID: 34167034.

PECULIARITIES OF THE STRUCTURE OF THE PLACENTA IN FETUS GROWTH RETARDATION ON THE BACKGROUND OF PLACENTAL DYSFUNCTION

A.Boychuk, Yu.Yakymchuk, Yu.Orel

**Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevskiy of the Ministry of Health of Ukraine
(Ternopil, Ukraine)**

Summary.

Most pathological conditions caused not only by pathology of the placenta and placental bed, but also by the condition of the umbilical cord, lead to a prenatal deterioration of the condition of the fetus and do not have specific symptoms.

The aim of our work was to study morpho-functional changes in the litter of healthy parturients and women with placental insufficiency and complicated pregnancy.

Research materials and methods. A retrospective clinical study and evaluation of morphological features of placentas was conducted on the basis of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate Education of the Ternopil National Medical University and the Ternopil Municipal City Hospital No. 2. In accordance with the set goal and tasks, the analysis of 30 placentas from physiological term births and 30 placentas from term births complicated by fetal growth retardation against the background of placental insufficiency was carried out. The morphological study was carried out in the laboratory of immunohistochemical and immunocytological studies of the Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevskii of the Ministry of Health of Ukraine. Data analysis was performed using Statistica 10.0 statistical software package (USA), where the arithmetic mean and standard deviations were calculated. The study was approved by the Ethics Committee of the Ternopil National Medical University named after I. I. Gorbachevskii (protocol No. 61 dated 13.11.2020) and conducted within the framework of the National Development Program «Improvement of diagnosis and treatment of pregnant women with complicated somatic anamnesis» of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevskii, state registration number N 0121U100153, performance period 2021-2023).

Research results and their discussion. The analysis of clinical data showed that the groups of subjects did not differ in age, frequency of gynecological and somatic pathology, except for pregnancy complications. Visual inspection of the fetal surface in the main group revealed varicose veins almost twice as often as in the control group, edema 22.33% more often, fossilized placenta 53.33% more often, cysts 26.67% more often.

Histologic examination revealed hemodynamic disturbances of varying intensity in the vast majority of observations in the main group. Parenchymal thrombosis of the umbilical vein occurred. In the villous chorion, uneven blood supply was observed – areas of ischemia and foci of angiomatosis of the villi with their hyperemia. Focal metaplasia, degeneration and necrosis of epitheliocytes were observed in placental amnion. One of the probable causes of placental dysfunction is a violation of differentiation and maturation of chorionic villi. Evidence for this is the finding of immature villi in a full-term pregnancy.

Conclusions. Thus, in physiological pregnancy the loose type of blood supply of the placenta is more often observed, while in placental dysfunction the mixed and trunk type of vascular branching prevails.

Placental dysfunction is accompanied by reliable pathological morphological manifestations with predominance of dystrophic-destructive changes. Dysfunction of the placenta is accompanied by reliable morphological manifestations with the prevalence of dystrophic changes and blood circulation disorders.

Key words: Placental Dysfunction; Fetal Growth Retardation; Morphofunctional Changes in Placental Tissue.

Контактна інформація:

Бойчук А. В. – д.мед.н., професор., завідувачка кафедри акушерства та гінекології Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна)

e-mail: boychuk_alla@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

Якимчук Ю. Б. – доктор філософії, асистент кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна)

e-mail: yakymchuk@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3905-1310>

Орел Ю. М. – к.мед.н, асистент кафедри Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна)

e-mail: orel_yum@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5871-5397>

Contact information:

A.Boychuk – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Ternopil National Medical University named after I. Gorbachevsky (Ternopil, Ukraine)

e-mail: boychuk_alla@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

Y.Yakymchuk – Doctor of Philosophy, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, I. Gorbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine)

e-mail: yakymchuk@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3905-1310>

Y.Orel – Candidate of Medicine, Assistant of the Department, I. Gorbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine)

e-mail: orel_yum@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5871-5397>



Надійшло до редакції 18.12.2024 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.

УДК 611.817.1:616-073.756.8

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.17

О. В. Цигикало, І. В. Марценяк¹

Буковинський державний медичний університет,
Чернівецький національний університет
імені Юрія Федьковича¹
(м. Чернівці, Україна).

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ БІЧНОЇ БОРОЗНИ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ: МОРФОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНИХ ТОМОГРАМ

Резюме.

Бічна борозна великих півкуль головного мозку є однією з найбільш стабільних та добре візуалізованих структур у плодовому періоді пренатального онтогенезу, що робить її добре впізнаваною та зручною об'єктом для морфометричного дослідження з метою оцінки динаміки розвитку головного мозку людини.

Метою дослідження було розробити методику визначення відносної глибини бічної борозни великих півкуль головного мозку людини та з'ясувати особливості її морфогенезу у плодовому періоді пренатального онтогенезу.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження виконано на основі магнітно-резонансних томограм головного мозку плодів людини (n=20) на термінах гестації 20-39 тижнів. Морфометричний аналіз здійснено за допомогою програми Image Tool. Визначено відносну глибину бічної борозни з використанням оригінальної методики.

Результати. Відносна глибина бічної борозни варіювала у межах 16,45%-39,24%, без статистично значущих міжпівкульних відмінностей. Динаміка зміни цього показника включала три періоди: інтенсивного збільшення (20-25 тижнів), відносної стабільності (25-35 тижнів) із незначним зниженням у терміні 29-33 тижні, що корелює зі зростанням острівцевої частки, та подальшого збільшення після 35 тижнів.

Висновки. 1. Бічна борозна великих півкуль головного мозку є стабільною структурою, яка чітко візуалізується на магнітно-резонансних томограмах починаючи з 20-го тижня гестації. 2. Динаміка відносної глибини бічної борозни у плодовому періоді характеризується стрімким зростанням у 20-25 тижнів, відносною стабільністю у 25-35 тижнів та подальшим збільшенням після 35 тижнів. 3. Відсутність статистично значущих міжпівкульних відмінностей свідчить про синхронність процесів морфогенезу бічної борозни у правій та лівій півкулях. 4. Використання відносної глибини бічної борозни є доцільним підходом для оцінки її розвитку, оскільки дозволяє уникнути впливу варіабельності абсолютних розмірів головного мозку та спрощує порівняння результатів між різними дослідженнями. 5. Запропонована методика визначення відносної глибини бічної борозни може бути використана для подальших досліджень морфогенезу структур головного мозку у пренатальному періоді.

Ключові слова: людина; плід; головний мозок; великі півкулі головного мозку; бічна борозна; розвиток; МРТ; морфометрія.

Вступ

Формування борозен і звивин головного мозку є одним із ключових процесів його розвитку [1]. Дослідження особливостей морфогенезу борозен головного мозку у пренатальному періоді онтогенезу має важливе значення для розуміння закономірностей розвитку центральної нервової системи людини, а також для діагностики та прогнозування можливих порушень, які можуть виникати під час внутрішньоутробного розвитку [2-4]. Більшість вад розвитку головного мозку людини поєднуються з порушенням формування звивин та борозен, що зумовлює актуальність дослідження особливостей розвитку будови борозен і звивин головного мозку та їх топографо-анатомічних змін у динаміці пренатального онтогенезу.

Протягом останніх десятиліть стала можливою пренатальна візуалізація структур головного мозку за допомогою ультрасонографії та магнітно-резонансної томографії (МРТ) [5-8]. Для оцінки будови і розвитку головного мозку використовуються різні кількісні та якісні критерії, проте підбір і стандартизація методів дослідження зображень плодів тривають.

Однією з найбільших борозен великих півкуль головного мозку є бічна борозна (sulcus lateralis, борозна Сильвія), яка відмежовує тім'яну і лобову частки від скроневої [9, 10]. Ця борозна починається у вигляді бічної ямки півкуль на їх нижній поверхні, проходить по верхньобічній поверхні вгору і назад, утворюючи передньоверхню межу скроневої частки [9, 10]. Бічна

борозна є однією з перших борозен, що з'являються у процесі розвитку [11, 12]. Ця борозна, як правило, легко ідентифікується і добре візуалізується на ультрасонографічних та томографічних зображеннях головного мозку плодів. Тому ця борозна може використовуватись у якості анатомічного орієнтиру для оцінки будови головного мозку плодів на різних термінах гестації. Також було встановлено, що морфометричні характеристики бічної борозни можуть використовуватись як ознаки мальформацій головного мозку [13, 14].

Під час морфометричних досліджень борозен головного мозку, як правило, визначаються їх абсолютна глибина [15, 16] та ширина [17, 18]. Проте інтерпретація мінливості абсолютної глибини борозни Сильвія та її динаміки у процесі розвитку головного мозку може бути утрудненою через індивідуальну мінливість розмірів головного мозку. З огляду на це, у даній роботі було вирішено визначити відносну глибину цієї борозни для визначення особливостей її формування на різних термінах гестації. Крім цього, відносна глибина може стати корисним показником у випадках, коли калібрування масштабу зображень є утрудненим або неможливим. Використання відносного показника дозволить зробити співставними результати досліджень, проведених на різних типах зображень та різному матеріалі. Оскільки наразі немає стандартизованої методики визначення глибини борозен, у даній роботі ми пропонуємо новий спосіб визначення глибини цієї борозни.

Метою дослідження було розробити методику визначення відносної глибини бічної борозни великих півкуль головного мозку людини та з'ясувати особливості морфогенезу цієї борозни у плодовому періоді пренатального онтогенезу.

Матеріал та методи. У якості матеріалу дослідження були використані МРТ головного мозку плодів

людини, отримані з бази «Fetal Brain MRI from Stanford Lucile Packard Children's Hospital» [19, 20]. Для дослідження були відібрані томограми 20 плодів на термінах гестації від 20 до 39 тижнів. МРТ була проведена у режимі T2. Досліджувалися томографічні зрізи у фронтальній площині, для дослідження були відібрані зрізи із гарною візуалізацією 3-го та бічних шлуночків головного мозку та чіткою візуалізацією бічної борозни (рис. 1, рис. 2).

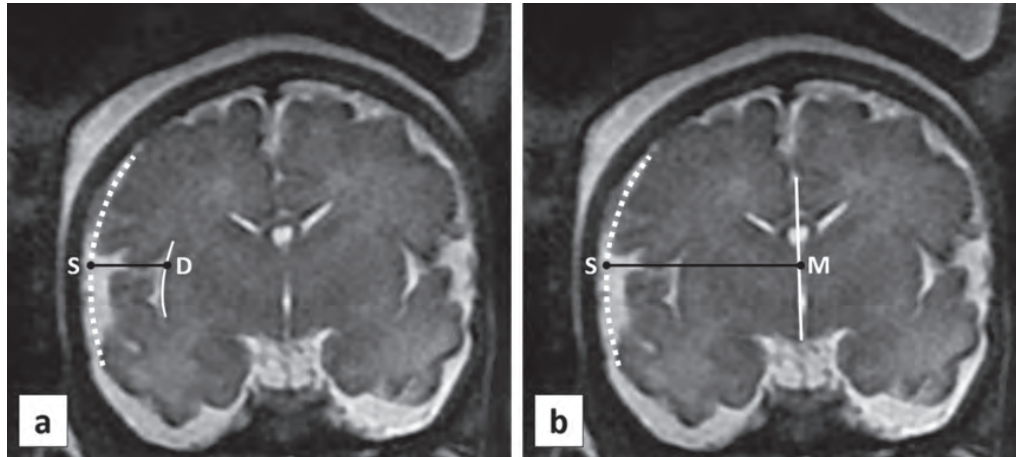


Рис. 1. МРТ головного мозку плода (36 тижнів гестації, режим T2), морфометрична оцінка бічної борозни: S – крива, що відповідає зовнішній поверхні головного мозку, D – крива, що відповідає поверхні кори усередині борозни, M – пряма, що відповідає серединній сагітальній площині; а – визначення абсолютної глибини борозни – вимірювання відстані SD; б – визначення відстані між поверхнею головного мозку і серединною сагітальною площиною SM.

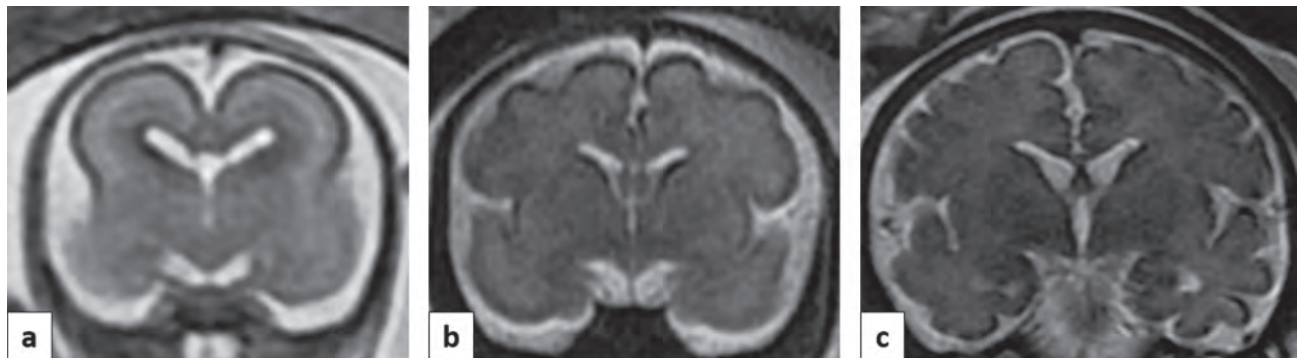


Рис. 2. МРТ головного мозку плодів людини: а – 20 тижнів гестації, б – 30 тижнів гестації, с – 39 тижнів гестації.

Для морфометрії була використана програма Image Tool. За допомогою цієї програми була визначена глибина бічної борозни великих півкуль головного мозку. Для морфометрії були використані наступні анатомічні орієнтири та допоміжні позначення. Щоб визначити поверхневу точку, із якої має вимірюватись глибина борозни, була проведена плавна крива, що відповідає зовнішній поверхні головного мозку (S). Для визначення точки, що відповідає дну борозни, була проведена крива, що відповідає поверхні кори всередині борозни (D). Абсолютна глибина борозни визначалась як довжина лінійного відрізка, що поєднує між собою криві S і D – відстань SD (рис. 1, а). Також у якості орієнтиру була проведена пряма, що відповідає серединній сагітальній площині (M). За допомогою цього орієнтиру визначалась абсолютна відстань між поверхнею мозку та серединною сагітальною площиною (відстань SM) (рис. 1, б). Для визначення відносної глибини бічної

борозни розраховувалось відношення $(SD/SM) \times 100\%$. Усі показники визначались справа і зліва, після чого розраховувалось середнє значення для обох півкуль.

Дослідження проводилося відповідно до основних положень Конвенції Європейського Союзу про права людини та біомедицину (1997), а також Гельсінської декларації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Директиви 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 досліджень

У нашій роботі була досліджена вибірка МРТ головного мозку плодів людини на термінах гестації від 20 до 39 тижнів. При дослідженні томограм бічна борозна чітко виявлялась на 20 тижні гестації, як і поздовжня щілина великого мозку (рис. 2, а). На цьому терміні гестації великі півкулі ще не мали малих поверхневих звивин та борозен, проте добре візуалізувалися поздовжня щілина, яка розділяє праву та ліву півкулі, та бічна борозна, що на рис. 2 розділяє тім'яні та скровеві частки. Також відзначається гарна візуалізація 3-го та бічних шлуночків головного мозку.

До 30-го тижня гестації на поверхні тім'яних часток з'являються менш глибокі борозни, що розділяють звивини; поверхня скровевих часток є більш гладкою, проте можна помітити формування борозен і у цій ділянці великих півкуль (рис. 2, б). Якщо на 20-му тижні гестації форма дна бічної борозни є U-подібною, то на 30-му тижні можна чітко помітити острівцеву частку, що формується.

До 39-го тижня гестації поверхня тім'яних та скровевих часток розділяється більш помітними борознами на звивини, а в глибині бічної борозни визначається ще більш помітна острівцева частка (рис. 2, с).

Відносна глибина бічної борозни (середнє значення для двох півкуль) варіювала від 16,45% до 39,24% (Q1, Me, Q3 = 27,79%, 29,80%, 33,33%). Значення цього показника правої та лівої півкуль статистично значуще не відрізнялись: відносна глибина бічної борозни

праворуч варіювала від 18,42% до 40,00% (Q1, Me, Q3 = 27,12%, 29,31%, 33,21%), відносна глибина бічної борозни ліворуч варіювала від 14,63% до 40,01% (Q1, Me, Q3 = 26,72%, 29,77%, 33,98%). Міжпівкульна різниця цього показника варіювала від 0,1 до 7,05%. Відсутність вираженої асиметрії може свідчити про синхронність процесів формування борозен у межах дослідженого діапазону термінів гестації.

На рис. 3 проілюстрована динаміка змін відносної глибини бічної борозни протягом 20-39 тижнів гестації. Як видно з цього графіка, бічна борозна мала найменшу глибину на найменшому дослідженому нами терміні гестації – 20 тижнів. Протягом 20-25 тижнів спостерігалось стрімке зростання цього показника, після чого відзначається період відносної стабільності (25-35 тижні). Протягом цього періоду можна спостерігати відмінності відносної глибини бічної борозни, що можна пояснити індивідуальною анатомічною мінливістю головного мозку плодів, які увійшли до дослідженої вибірки (якби досліджувалася серія томограм одного й того ж мозку на різних термінах гестації, можна було б очікувати більш однорідних результатів). Отже, індивідуальна анатомічна мінливість головного мозку має місце вже у плодовому періоді онтогенезу. При цьому у періоді відносної стабільності можна помітити невелике зниження дослідженого показника у терміні 29-33 тижні гестації, що можна пояснити зростанням острівцевої частки головного мозку, що призводить до зменшення відносної глибини бічної борозни.



Рис. 3. Динаміка відносної глибини бічної борозни великих півкуль головного мозку плодів людини на 20-39 тижнях гестації

Починаючи з 35-го тижня гестації, відзначається деяке збільшення глибини бічної борозни, що можна пояснити збільшенням загальних розмірів головного мозку та інтенсивним формуванням звивин.

Обговорення

Бічна борозна великих півкуль головного мозку, досліджена у даній роботі, є однією з найбільш стабільних та добре візуалізованих структур у плодовому періоді пренатального онтогенезу: вже на 20-му тижні гестації вона чітко визначалась на МРТ, тоді як інші борозни та звивини на поверхні тім'яних та скровевих

часток ще не були сформовані. Це узгоджується з попередніми дослідженнями, які вказують на ранню появу цієї борозни в процесі розвитку головного мозку [11, 12]. Більшість робіт, що стосувалися морфометричної оцінки цієї борозни, були проведені за результатами ультрасонографії [11, 13, 21, 22], тоді як МРТ для візуалізації головного мозку використовувалась рідше [23]. У даній роботі використовувались МРТ, що дозволило краще ідентифікувати структури, що досліджуються.

Для морфометричної характеристики бічної борозни різними авторами використовувались різні показники. На МРТ визначалась абсолютна глибина цієї

борозни у поєднанні із рядом параметрів, що характеризують острівцеву частку [23]. При дослідженні ультрасонограм перевага надавалася кутовим показникам цієї борозни. Так, в одному варіанті визначався кут Сильвієвої борозни, який вимірювали між горизонтальною базовою лінією і лінією, проведеною вздовж верхньої сторони відповідної бічної борозни головного мозку [13, 21]. В іншому варіанті вимірювали кут між середньою лінією мозку та лінією, проведеною вздовж плато бічної борозни. Крім цих показників, визначався напів'якісний індекс зрілості бічної борозни [24].

Запропонована у даній роботі методика визначення відносної глибини борозни є перспективною для використання в анатомічних та нейроморфологічних дослідженнях. У порівнянні із зазначеними способами морфометрії ця методика є простішою та дозволяє уникнути проблем, пов'язаних із варіативністю абсолютних розмірів головного мозку у різних індивідумів, а також забезпечує можливість порівняння результатів досліджень, проведених на різних типах зображень та матеріалі. Запропонована нами методика дозволила оцінити динаміку морфогенезу бічної борозни на 20-39 тижнях гестації та визначити основні періоди, що відрізняються динамікою змін дослідженого параметру. Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні морфометрії на більших вибір-

ках та у поєднанні визначення відносної глибини бічної борозни головного мозку із іншими морфометричними параметрами, що характеризують формування та зрілість структур головного мозку людини.

Висновки

1. Бічна борозна великих півкуль головного мозку є стабільною структурою, яка чітко візуалізується на магнітно-резонансних томограмах починаючи з 20-го тижня гестації.

2. Динаміка відносної глибини бічної борозни у плодовому періоді характеризується стрімким зростанням у 20-25 тижнів, відносною стабільністю у 25-35 тижнів та подальшим збільшенням після 35 тижнів.

3. Відсутність статистично значущих міжпівкульних відмінностей свідчить про синхронність процесів морфогенезу бічної борозни у правій та лівій півкулях.

4. Використання відносної глибини бічної борозни є доцільним підходом для оцінки її розвитку, оскільки дозволяє уникнути впливу варіабельності абсолютних розмірів головного мозку та спрощує порівняння результатів між різними дослідженнями.

5. Запропонована методика визначення відносної глибини бічної борозни може бути використана для подальших досліджень морфогенезу структур головного мозку у пренатальному періоді.

Література:

1. Rolo LC, Araujo Júnior E, Nardozza LM, de Oliveira PS, Ajzen SA, Moron AF. Development of fetal brain sulci and gyri: assessment through two and three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(2):149-58. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00404-010-1691-y> PMID: 20878170.
2. Lerman-Sagie T, Pogledic I, Leibovitz Z, Malinger G. A practical approach to prenatal diagnosis of malformations of cortical development. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021;34:50-61. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.08.001> PMID: 34390998.
3. Lerman-Sagie T, Leibovitz Z. Malformations of Cortical Development: From Postnatal to Fetal Imaging. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(5):611-8. DOI: <http://doi.org/10.1017/cjn.2016.271> PMID: 27670206.
4. Papaioannou G, Garel C. The fetal brain: migration and gyration anomalies – pre- and postnatal correlations. *Pediatr Radiol*. 2023;53(4):589-601. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00247-022-05458-9> PMID: 35913508.
5. Volpe N, Dall'Asta A, Di Pasquo E, Frusca T, Ghi T. First-trimester fetal neurosonography: technique and diagnostic potential. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(2):204-14. DOI: <http://doi.org/10.1002/uog.23149> PMID: 33049801.
6. Sibbald CA, Nicholas JL, Chapnick M, Ross N, Gandor PL, Waters WF, et al. Fetal brain ultrasound measures and maternal nutrition: A feasibility study in Ecuador. *Am J Hum Biol*. 2021;33(2):e23467. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajhb.23467> PMID: 33249679.
7. Girardi G. MRI-based methods to detect placental and fetal brain abnormalities in utero. *J Reprod Immunol*. 2016;114:86-91. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jri.2015.05.008> PMID: 26187242.
8. Ciceri T, Casartelli L, Montano F, et al. Fetal brain MRI atlases and datasets: A review. *Neuroimage*. 2024;292:120603. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2024.120603> PMID: 38588833.
9. Guner YE, Salman N, Gungor Y, Morali Guler T, Comert A. The microanatomy of the Sylvian fissure. *Childs Nerv Syst*. 2023;39(1):67-72. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00381-022-05682-6> PMID: 36161522.
10. Balak N. The Sylvian fissure, cistern and arachnoid membrane. *Br J Neurosurg*. 2014;28(1):98-106. DOI: <http://doi.org/10.3109/02688697.2013.815324> PMID: 23869573.
11. Rodriguez-Sibaja MJ, Villar J, Ohuma EO, Napolitano R, Heyl S, Carvalho M, et al. Fetal cerebellar growth and Sylvian fissure maturation: international standards from Fetal Growth Longitudinal Study of INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(4):614-23. DOI: <http://doi.org/10.1002/uog.22017> PMID: 32196791.
12. Mallela AN, Deng H, Brisbin AK, Bush A, Goldschmidt E. Sylvian fissure development is linked to differential genetic expression in the pre-folded brain. *Sci Rep*. 2020;10(1):14489. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-020-71535-4> PMID: 32879369; PMCID: PMC7468287.
13. Pooh RK, Machida M, Nakamura T, Uenishi K, Chiyo H, Itoh K, et al. Increased Sylvian fissure angle as early sonographic sign of malformation of cortical development. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(2):199-206. DOI: <http://doi.org/10.1002/uog.20171> PMID: 30381845; PMCID: PMC6772089.
14. Zhang M, Wen H, Liang M, Qin Y, Zeng Q, Luo D, et al. Diagnostic Value of Sylvian Fissure Hyperechogenicity in Fetal SAH. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022;43(4):627-32. DOI: <http://doi.org/10.3174/ajnr.A7449> PMID: 35272984; PMCID: PMC8993207.
15. Yao JK, Voorhies WI, Miller JA, Bunge SA, Weiner KS. Sulcal depth in prefrontal cortex: a novel predictor of working memory performance. *Cereb Cortex*. 2023;33(5):1799-813. DOI: <http://doi.org/10.1093/cercor/bhac173> PMID: 35589102; PMCID: PMC9977365.
16. Shin SJ, Kim A, Han KM, Tae WS, Ham BJ. Reduced Sulcal Depth in Central Sulcus of Major Depressive Disorder. *Exp Neurol*. 2022;31(5):353-60. DOI: <http://doi.org/10.5607/en22031> PMID: 36351845; PMCID: PMC9659494.
17. Mateos MJ, Gastelum-Strozzi A, Barrios FA, Bribiesca E, Alcauter S, Marquez-Flores JA. A novel voxel-based method to estimate cortical sulci width and its application to compare patients with Alzheimer's disease to controls. *Neuroimage*. 2020;207:116343. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116343> PMID: 31734431.

18. Faucher C, Borne L, Behler A, Paton B, Giorgio J, Fripp J, et al. A central role of sulcal width in the associations of sleep duration and depression with cognition in mid to late life. *Sleep Adv.* 2024;5(1): zpa058. DOI: <http://doi.org/10.1093/sleepadvances/zpa058> PMID: 39221446; PMCID: PMC11362672.
19. Shen L, Zheng J, Shpanskaya K, McKenna ES, Atluri M, Guimaraes CV, et al. Fetal Brain MRI from Stanford Lucile Packard Children's Hospital. *Stanford Digital Repository*; 2021. Available from: <https://purl.stanford.edu/sf714wg0636>
20. Shen L, Zheng J, Lee EH, Shpanskaya K, McKenna ES, Atluri MG, et al. Attention-guided deep learning for gestational age prediction using fetal brain MRI. *Sci Rep.* 2022;12(1):1408. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-022-05468-5> PMID: 35082346; PMCID: PMC8791965.
21. Poon LC, Sahota DS, Chaemsathong P, Nakamura T, Machida M, Naruse K, et al. Transvaginal three-dimensional ultrasound assessment of Sylvian fissures at 18-30 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(2):190-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/uog.20172> PMID: 30381851.
22. Zeng Q, Wen H, Liao Y, Luo D, Qin Y, Liang M, et al. A New Parameter to Evaluate Fetal Sylvian Fissure by Transabdominal 2-D Ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2023;49(9):2054-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2023.05.010> PMID: 37302873.
23. Peero EK, Kugelman N, Gindes L, Shariv A, Lev D, Tamarkin M, et al. Diagnosis of fetal cortical abnormalities by new reference charts for assessment of sylvian fissure biometry. *Prenat Diagn.* 2023;43(8):1066-78. DOI: <http://doi.org/10.1002/pd.6359> PMID: 37115172.
24. Yi F, Zhang C, Zou Y, Li X, Li J, Deng L, et al. Three-Dimensional Crystal Vue Imaging technology assessment of Sylvian fissures at 20-32+6 weeks' normal gestation. *Eur Radiol.* 2023;33(4):2358-66. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00330-022-09253-w> PMID: 36385228.

PECULIARITIES OF THE FORMATION OF THE LATERAL SULCUS OF THE CEREBRAL HEMISPHERE OF THE BRAIN IN HUMAN FETUS: A MORPHOMETRIC STUDY OF MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAMS

O. Tsyhykalo, I. Marceniak¹

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine),
Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University¹
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary.

The lateral sulcus of the cerebral hemispheres is one of the most stable and well-visualized structures during the fetal period of prenatal ontogenesis, making it a recognizable and convenient object for morphometric studies aimed at assessing the dynamics of human brain development.

The purpose of the study was to develop a method for determining the relative depth of the lateral sulcus of the human cerebral hemispheres and to identify the characteristics of its morphogenesis during the fetal period of prenatal ontogenesis.

Material and methods. This study was conducted using magnetic resonance imaging scans of human fetal brains (n=20) at gestational ages of 20-39 weeks. Morphometric analysis was performed using the Image Tool software. The relative depth of the lateral sulcus was determined using an original methodology.

Results. The relative depth of the lateral sulcus ranged from 16.45% to 39.24%, with no statistically significant interhemispheric differences. The dynamics of this parameter included three periods: rapid increase (20-25 weeks), relative stability (25-35 weeks) with a slight decrease at 29-33 weeks, which correlates with the growth of the insular lobe, and a subsequent increase after 35 weeks.

Conclusions. 1. The lateral sulcus of the cerebral hemispheres is a stable structure that is clearly visualized on magnetic resonance tomograms starting from the 20th week of gestation. 2. The dynamics of the relative depth of the lateral sulcus in the fetal period is characterized by rapid growth at 20-25 weeks, relative stability at 25-35 weeks and further increase after 35 weeks. 3. The absence of statistically significant interhemispheric differences indicates the synchrony of the processes of morphogenesis of the lateral sulcus in the right and left hemispheres. 4. Using the relative depth of the lateral sulcus is an appropriate approach to assess its development, as it eliminates the influence of the variability of the absolute dimensions of the cerebrum and simplifies the comparison of results across different studies. 5. The proposed method for determining the relative depth of the lateral sulcus can be used for further studies of the morphogenesis of brain structures in the prenatal period.

Keywords: Human; Fetus; Brain; Cerebral Hemispheres; Lateral Sulcus; Development; MRI, Morphometry.

Контактна інформація:

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>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

Марценяк Ігор Валеріанович – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, реабілітації та здоров'язбережувальних технологій Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна.

e-mail: i.marceniak@chnu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2753-6772>

Scopus Author ID: 57192587855

Contact information:

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>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

Igor Marceniak – candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Therapy, Rehabilitation and Health-Saving Technologies of Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: i.marceniak@chnu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2753-6772>

Scopus Author ID: 57192587855



Надійшло до редакції 11.02.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.

UDC:616.728.4.616.72-002-053.7:612.017.1-08
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.18

SYSTEMIC AND LOCAL IMMUNOGLOBULIN STATUS IN PATIENTS WITH ARTHROSO-ARTHRITIS

**B. Khamdamov¹, U. Nabiyeva², F. Khamroyev³,
G. Rasulov⁴, A. Khamdamov¹, S. Davlatov¹,
I. Khamdamov¹**

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino¹,
Institute of Human Immunology and Genomics²,
U. K. Kurbanov Republican Children's Psychoneurological
Hospital³,
National Centre for Rehabilitation of Disabled Persons and
Prosthetics⁴

Summary.

Although the development of osteoarthritis (OA) does not affect life expectancy, it is one of the leading causes of premature disability after ischemic heart disease and the most common indication for joint arthroplasty. However, the influence of the state of local immunity on the course and outcome of OA remains unknown.

The aim was to study the systemic and local (in synovial fluid) Immunoglobulin status in patients with osteoarthritis as a function of patient age.

Materials and methods. 96 patients with osteoarthritis who underwent inpatient treatment at the clinic of the National Centre for Rehabilitation and Prosthetics of Persons with Disabilities under the National Agency for Social Protection under the President of the Republic of Uzbekistan were examined.

Results and conclusions. The level of total immunoglobulins A, M, G in the synovial fluid of OA patients was higher compared to the control group. The level of IgE in the synovial fluid of group 1 patients is 1.38 times higher than in the control group, while in group 2 patients this difference is 2.21 times. And as we see the production of sIgA is more pronounced in OA patients of group 2, in which this index is significantly higher than the control group in 2.41 times ($P < 0.05$), while in group 1 patients it is higher only in 1.43 times. Thus, the results of our studies have shown that humoral immunoreactivity is more pronounced at the local level especially in middle-aged patients with osteoarthritis, apparently causing a more protracted and recurrent course of the disease.

Conclusions. Thus, the results of our studies have shown that humoral immunoreactivity is more pronounced at the local level especially in middle-aged patients with osteoarthritis, apparently causing a more protracted and recurrent course of the disease.

Keywords: Osteoarthritis; Synovial Fluid; Immune Parameters; Immunoglobulins.

Introduction

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease with clinical symptoms, according to a systematic analysis conducted by the Global Burden of Disease Study in 2021, 595 million people worldwide will suffer from OA in 2020, corresponding to 7.6% of the population, with a 132.2% increase in the incidence of osteoarthritis compared to 1990 data [1, 2]. Although OA does not affect life prognosis, it is one of the leading causes of premature disability and disability, second only to coronary heart disease, and the most frequent indication for joint replacement. According to expert forecasts, compared to 2020, by 2050, the number of knee joint OA cases will increase by 75%, hand – by 49%, hip joint – by 79% and OA of other localization – by 95% [3, 4, 5].

For many years, OA was considered as a degenerative joint disease associated with the natural aging processes of the human body. However, this opinion is currently undergoing a serious revision, as the diagnosed 'rejuvenation' of the disease cannot but cause anxiety and caution, and creates prerequisites for a more multifaceted study of the OA problem [6, 7].

In recent years, researchers have started to pay attention to the problem of disorders and regulation of immune mechanisms observed in OA. There appeared information about the activation of chondrocytes in cartilage tissue with the release of proinflammatory cytokines, metalloproteinases

[8, 9]. However, the results of studies on the characterization of immune status in synovial fluid, which is one of the main organ-specific components of the joint that determine its functional state, are still few and rather contradictory. However, it is especially the local, in particular humoral immune status that determines the course and prognosis of the inflammatory process in a joint [10, 11, 12].

The aim was to study the systemic and local (in synovial fluid) immunoglobulin status in patients with osteoarthritis depending on the age of the patients.

Materials and methods. We examined 96 OA patients who underwent inpatient treatment in the clinic of the National Centre for Rehabilitation and Prosthetics of Persons with Disabilities at the National Agency for Social Protection under the President of the Republic of Uzbekistan in 2022-2023. All 96 examined patients were divided into 2 study groups, according to the age criterion, as the main purpose of the work was to identify the features of OA course in young patients, and for comparison we took middle-aged OA patients. Thus, the 1st group included 52 young-aged patients (from 18 to 44 years old), who made 54.2% of the total number of examined patients, the 2nd group accordingly included 44 middle-aged patients (from 45 to 59 years old), whose number made 45.8% of the total number of patients included in the study. The subject of the

study was blood serum and synovial fluid of OA patients of different ages. The levels of total immunoglobulins A, M, G, E and secretory immunoglobulin A in blood serum and synovial fluid were determined by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay.

Results and conclusions. The analysis of the obtained parameters showed that the level of total immunoglobulins A, M, G in the blood serum of OA patients did not have reliable differences from the parameters of the control group and even tended to a slight decrease.

It is noteworthy that the level of total immunoglobulins A, M, G in synovial fluid of OA patients was higher

compared to the control group. Moreover if the indices of total immunoglobulins A, M, G in synovial fluid of OA patients of young age had only an unreliable tendency to increase in comparison with the indices of the control group, In the group of middle-aged patients these differences had a reliable character and the level of total IgA was higher than the control indices in 1,36 times, the level of total IgM – in 1,97 times, and the level of total IgG – in 2,41 times.

Of greater interest was the comparative analysis of immunoglobulin E (IgE) and secretory immunoglobulin A (sIgA) values in serum and in synovial fluid of OA patients, as more locally acting immunoglobulins (Fig.1 and Fig.2).

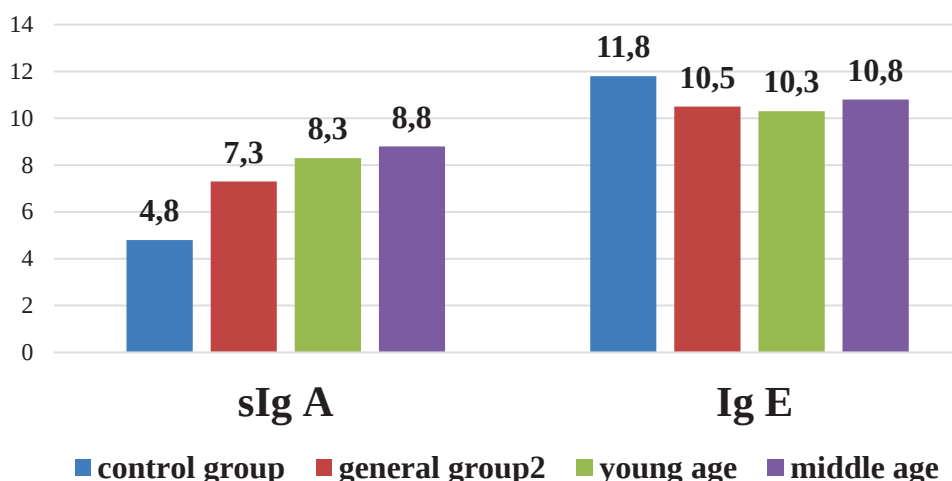


Fig. 1. Levels of sIgA and IgE in the serum of OA patients depending on age.

It was revealed that in serum of patients both in the total sample and in separate age groups IgE had no reliable differences from the control group (Fig.1), but when analyzing its level in synovial fluid reliable differences were revealed (Fig.2), which is natural, as IgE is more cytophilic than other immunoglobulins. IgE attaching its Fc-fragment to receptors of mast cells, basophils and eosinophils, and upon binding to antigens causes mast cell degranulation and release of histamine granules and other mediators. Mediators on the one hand attract to the focus of degranulation and mobilize eosinophils and

some other cells, and on the other hand change capillary permeability and create conditions for the entry of antibodies and effector cells into the tissues, thus leading to the development of hypersensitivity of immediate type. As we see, the level of IgE in the synovial fluid of group 1 patients is 1.38 times higher than in the control group, while in group 2 patients this difference is 2.21 times (Fig.2). This suggests that in middle-aged patients, the development of inflammatory phenomena in the joint is to a greater extent due to the mechanisms of immediate hypersensitivity.

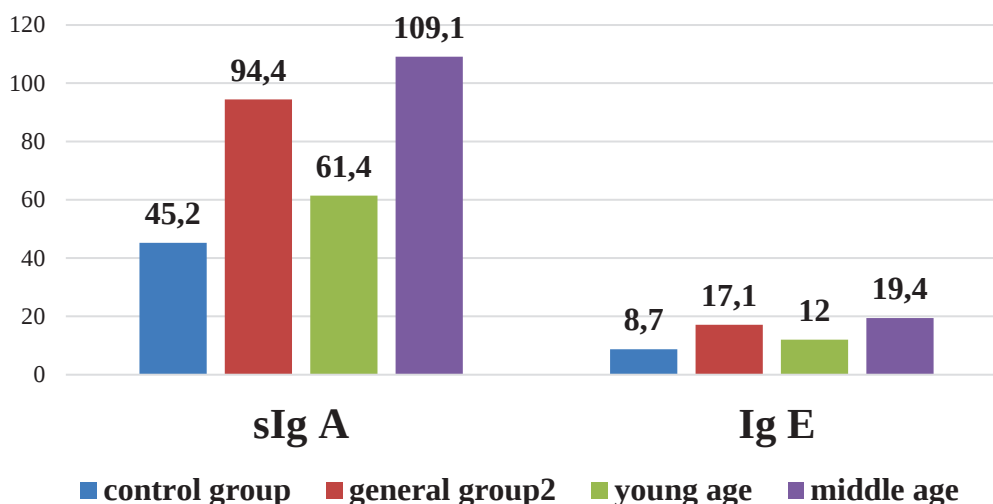


Fig. 2. Level of sIgA and IgE in synovial fluid of OA patients depending on age

Secretory immunoglobulin A (sIgA) acts as a local specific immune defense and plays an important role in local homeostasis. sIgA is active against a variety of antigens and prevents their penetration through mucous membranes into deeper tissues. Secretory immunoglobulin A is produced by B-lymphocytes located near mucosal cells, and then transported and released through specific cellular mechanisms of epithelial cells into the intracavitary secretion, so the study of local sIgA can assess the immune defense of both local and systemic plan. And as we see

sIgA production is more expressed in OA patients of group 2, in which this index is reliably higher than in the control group in 2,41 times ($P<0,05$), while in patients of group 1 it is higher only in 1,43 times.

Conclusions. Thus, the results of our studies have shown that humoral immunoreactivity is more pronounced at the local level especially in middle-aged patients with osteoarthritis, apparently causing a more protracted and recurrent course of the disease.

References:

1. Reckinger K. Schmerztherapie bei Arthritis und Arthrose – Nur ein ganzheitlicher Ansatz führt zum Erfolg. Notfall & Hausarztmedizin. 2009;35(12):589-94. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0029-1246300>
2. Chow YY, Chin KY. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. Mediators Inflamm. 2020;2020:8293921. DOI: <http://doi.org/10.1155/2020/8293921> PMID: 32189997; PMCID: PMC7072120.
3. Wright HL, Lyon M, Chapman EA, Moots RJ, Edwards SW. Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid Neutrophils Drive Inflammation Through Production of Chemokines, Reactive Oxygen Species, and Neutrophil Extracellular Traps. Front Immunol. 2021;11:584116. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584116> PMID: 33469455; PMCID: PMC7813679.
4. Iolascon G, Gimigliano F, Moretti A, De Sire A, Migliore A, Brandi ML, et al. Early osteoarthritis: How to define, diagnose, and manage. A systematic review. Eur Ger Med. 2017;8(5-6):383-96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2017.07.008>
5. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(1):33-42. DOI: <http://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196> PMID: 21119608.
6. Sandomirski A, Johanson J, Lohmann C, Lietz J. Endoprothetik des oberen Sprunggelenks. Z Rheumatol. 2023;82:852-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00393-023-01422-6>
7. Papenhoff MC, Habig K, Schmitz C, Lundin S, Schreier D, Tineghe Jet al. Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). Z Orthop Unfall 2023;161(03):337-52. DOI: <http://doi.org/10.1055/a-1898-2454>
8. Laube W. Primär chronisch degenerative Erkrankungen: ein Lifestyle-Produkt. In: Schmerztherapie ohne Medikamente. Springer, Berlin, Heidelberg; 2022. p. 3-21. https://doi.org/10.1007/978-3-662-63846-0_1
9. St-Pierre A, Desrosiers V, Dufresne F, Blier PU. Anti-Inflammatory Properties of Glucosamine Used in Combination with Plants Extracts on Adjuvant Arthritis Rat. Arch Microbiol Immunol. 2023;7:362-71. DOI: <http://doi.org/10.26502/ami.936500133>
10. Riewruja K, Phakham S, Sompolpong P, Reantragoon R, Tanavalee A, Ngarmukos S, et al. Cytokine Profiling and Intra-Articular Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma in Knee Osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2022;23(2):890. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms23020890> PMID: 35055075; PMCID: PMC8779764.
11. Sittl R. Mechanismen-orientierte medikamentöse Schmerztherapie bei älteren Patienten. Osteologie. 2024;33(01):25-31. DOI: <http://doi.org/10.1055/a-2229-4201>
12. Singh H, Knapik DM, Polce EM, Eikani CK, Bjornstad AH, Gursoy S, et al. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Am J Sports Med. 2022;50(11):3140-8. DOI: <http://doi.org/10.1177/03635465211029659> PMID: 34403285.

СИСТЕМНИЙ І ЛОКАЛЬНИЙ ІМУНОГЛОБУЛІНОВИЙ СТАТУС У ХВОРИХ З АРТРОЗО-АРТРИТАМИ

Б. З. Хамдамов¹, У. П. Набієва², Ф. Ш. Хамроев³, Г. М. Расулов⁴, А. Б. Хамдамов¹, С. С. Давлатов¹, І.Б.Хамдамов

1 – Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно

2 – Інститут імунології та геноміки людини

3 – Республіканська дитяча психоневрологічна лікарня імені У. К. Курбанова

4 – Національний центр реабілітації інвалідів та протезування

Резюме.

Хоча розвиток артрозо-артритів не впливає на життєвий прогноз, але це захворювання є однією з основних причин передчасної втрати працездатності та інвалідності, поступаючи у цьому відношенні лише ішемічної хвороби серця, і найчастішим показанням для ендопротезування суглобів. Проте залишається нерозкритим вплив стану місцевого імунітету протягом та результат артрозо-артритів.

Метою було вивчення системного та локального (у синовіальній рідині) статусу імуноглобулінів у хворих з артрозо-артритами залежно від віку хворих.

Матеріали та методи. Було обстежено 96 хворих з артрозо-артритами, які проходили стаціонарне лікування в клініці Національного центру реабілітації та протезування осіб з інвалідністю при Національному агентстві соціального захисту при Президентів Республіці Узбекистан.

Результати та висновки. Рівень сумарних імуноглобулінів А, М, G у синовіальній рідині хворих на артрозо-артрити був вищим порівняно з показниками контрольної групи. Рівень IgE у синовіальній рідині хворих 1 групи у 1,38 разів перевищував показники контрольної групи, у той час як у хворих 2 групи ця різниця дорівнювала у 2,21 рази. Було відзначено, що продукція sIgA більш виражена у хворих на артрозо-артрити 2 групи, у яких цей показник був достовірно вищим за показники контрольної групи – у 2,41 рази ($p<0,05$), у той час як у хворих 1 групи він був вищим тільки у 1,43 рази. Таким чином, результати наших досліджень показали, що гуморальна імунореактивність більш виражена на локальному рівні особливо у хворих на артрозо-артрити середнього віку, мабуть цим можна пояснити і більш затяжний та рецидивуючий характер перебігу захворювання.

Висновки. Таким чином, результати наших досліджень показали, що гуморальна імунореактивність більш виражена на локальному рівні особливо у хворих на артрозо-артрити середнього віку, мабуть і зумовлюючи більш затяжний і рецидивний перебіг захворювання.

Ключові слова: артрозо-артрит; синовіальна рідина; імунологічні показники; імуноглобуліни.

Contact information:

Bakhtiyor Khamdamov – head of department of the Faculty and Hospital Surgery. DSc, professor. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan).

e-mail: dr.hamdamov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3569-6688>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665311>

Umida Nabiyeva – head of the laboratory of Autoimmune conditions, Doctor of Medical Sciences, senior researcher, Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences (Tashkent, Uzbekistan)

e-mail: doc.umida@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-6590>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194157209>

Farkhod Khamroyev – deputy chief physician, Doctor of Medical Sciences, Republican Children's Neuropsychiatric Hospital named after U. K. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

e-mail: rdpnb@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5292-1982>

Ganisher Rasulov – resident doctor, National Center for Rehabilitation and Prosthetics of Persons with Disabilities (Tashkent, Uzbekistan)

e-mail: grasulov1979@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0507-5984>

Alisherjon Khamdamov – assistant of department of the Faculty and Hospital Surgery. DSc, professor. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

e-mail: dr.alyowa@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6614-4806>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665699>

Salim Davlatov – DSc, 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.ilmiy@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>

Ilkhomjon Khamdamov – associate professor at the Department of Surgical Diseases in Family Medicine. Candidate of Medical Sciences, Associate Professor. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

e-mail: mr.ilyuwa@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5104-8571>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58914842300>

Контактна інформація:

Хамдамов Бахтієр Заріфович – завідувач кафедри факультетської та шпитальної хірургії, доктор медичних наук, професор, Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3569-6688>

e-mail: dr.hamdamov@mail.ru

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665311>

Набієва Уміда Пулатджанівна – завідувачка лабораторії аутоімунних станів, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, Інститут імунології та геноміки людини Академії наук (м. Ташкент, Узбекистан)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-6590>

e-mail: doc.umida@gmail.com

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194157209>

Хамроев Фарход Шарофович – заступник головного лікаря, доктор медичних наук, Республіканська дитяча психоневрологічна лікарня імені У. К. Курбанова (м. Ташкент, Узбекистан)

e-mail: rdpnb@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5292-1982>

Расулов Ганішер Мухаммадійович – лікар ординатор, Національний центр реабілітації та протезування осіб з інвалідністю (м. Ташкент, Узбекистан)

e-mail: grasulov1979@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0507-5984>

Хамдамов Алішержон Бахтієрович – асистент кафедри факультетської та шпитальної хірургії. Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно. (м. Бухара, Узбекистан)

e-mail: dr.alyowa@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6614-4806>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665699>

Давлатов Салім Сулаймонович – доктор медичних наук, доцент кафедри факультетської та госпітальної хірургії Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно. (м. Бухара, Узбекистан)

e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>

Хамдамов Ілхомжон Бахтієрович – доцент кафедри хірургічних хвороб у сімейній медицині. кандидат медичних наук, доцент, Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно. (м. Бухара, Узбекистан)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5104-8571>

e-mail: mr.ilyuwa@mail.ru

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58914842300>

Received for editorial office on 07/02/2025

Signed for printing on 20/03/2025



UDC: 340.66:616.831-001.31-005.1/4-005.8

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.19

M. Garazdiuk¹, O. Ushenko², O. Dubolazov²

Bukovinian State Medical University¹,
Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University²
(Chernivtsi, Ukraine)

POLARIZATION REPRODUCTION OF STRUCTURAL ANISOTROPY MAPS OF BRAIN PREPARATIONS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF HEMORRHAGES OF TRAUMATIC AND NON-TRAUMATIC GENESIS

Summary

In recent years, modern non-destructive and non-invasive methods of optical diagnostics of biological tissue and fluid preparations have become widely and effectively used in various branches of medicine. Among the wide range of optical methods, one of the most effective has been distinguished – laser polarimetric diagnostics of the polycrystalline structure of biological layers.

The purpose and tasks of the research. *To experimentally test and determine a set of markers for differential diagnosis of the cause of death due to the formation of hemorrhages of traumatic and non-traumatic genesis in the substance of the human brain by using the Muller matrix mapping method with algorithmic reproduction of linear birefringence of native histological brain sections.*

Research materials and methods. *As a research material, native histological sections of human brain taken from the parietal region of head from the deceased, whose cause of death was traumatic hemorrhage – group II (total number n=100), ischemic cerebral infarction – group III (n=100), non-traumatic hemorrhage – group IV (n=100), acute coronary insufficiency – group I – control (n=40), were used. The extracted samples of human brain matter were frozen at a temperature of –70 °C and histological sections were then made using a freezing microtome. Further, the obtained samples were studied using a Stokes polarimeter using the method of azimuthal-invariant experimental measurement of coordinate distributions of the magnitude of the elements of the Muller matrix of native histological sections of the brain from deceased.*

Research results. *In the process of increasing degeneration and necrosis, the level of macrostructural linear birefringence decreases, as well as the transformation of the topographic hierarchy of the polycrystalline architectonics of the brain. As a result, the corresponding random values and their fluctuations in the coordinate distributions of linear birefringence of the structural elements of the polycrystalline architectonics of the experimental brain samples decrease. The topographic structure of algorithmically reproduced maps becomes less homogeneous, small-scale and statistical due to degeneration and necrosis of neural networks. Based on this, prognostic scenarios of changes in the set of digital statistical, correlation, fractal and wavelet markers that determine the pathological transformation of linear birefringence of neural networks of native histological brain sections were substantiated.*

Conclusions. *The diagnostic power of the method of azimuthal-invariant Muller matrix microscopy of native histological sections of the brain of deceased persons due to hemorrhages of traumatic and non-traumatic hegemony has been established at an excellent level (up to 97.5%).*

Key words: *Traumatic Brain Injury; Forensic Medicine; Time of Hemorrhage Formation; Laser Polarimetry, Birefringence; Histological Sections.*

Introduction

In recent years, modern non-destructive and non-invasive methods of optical diagnostics of biological tissues and fluid preparations have been widely and effectively used in various branches of medicine [1,2]. Among a wide range of optical methods, one of the most effective is laser polarimetric diagnostics of the polycrystalline structure of biological layers [3,4]. In particular, the possibility of laser polarimetric high-precision and express differential diagnostics of pathological and necrotic conditions has been demonstrated [4-6]. The methodological generalization and development of laser polarimetry have become the methods and systems of multiparametric Muller matrix polarimetry, which provide comprehensive and complete information about the optically anisotropic component of biological tissues and fluid preparations [2-11].

The most effective at present are applications of such methods in complex tasks of forensic medicine, which are related to determination of the cause and prescription of death, traumatic injuries, etc. [8-11]. It should be noted that the entire arsenal of methods and systems of Muller matrix polarimetry is mainly aimed at determining the criteria and practical application of such markers in differential diagnostics and

dynamics of pathological and necrotic changes in tissues and fluids of human organs over short periods of time. At the same time, practically unresearched and currently relevant are issues related to establishing criteria for diagnosing the genesis of hemorrhages in the substance of the human brain.

The aim and tasks of the research: Experimental testing and determination of a set of markers for the differential diagnosis of the cause of death due to the formation of hemorrhages of traumatic and non-traumatic genesis in the substance of the human brain by means of the Muller matrix mapping method with algorithmic reproduction of linear birefringence of native histological brain sections.

Materials and methods. As research material were used native histological sections of human brain matter from the parietal region of the deceased whose cause of death was traumatic hemorrhage – group II (total number n=100), ischemic cerebral infarction – group III (n=100), non-traumatic hemorrhage – group IV (n=100), acute coronary insufficiency – group I – control (n=40). The samples of human brain material, taken during forensic autopsies in the State Medical Establishment «Chernivtsi

Regional Bureau of Forensic Medical Examination», were frozen at -70°C and then histological sections were made using a freezing microtome.

In the laboratory of the Institute of Physical, Technical and Computer Sciences named after Yuriy Fedkovych, studies of the obtained samples were carried out with the Stokes polarimeter using the method of azimuthal-invariant experimental measurement of coordinate distributions of the size of the elements of the Müller matrix of native histological sections of the brains of deceased persons, which consists of the following set of actions.

1. The brain sample is placed on the mechanical stage of the laser Muller matrix polarimeter (the detailed design and description of the parameters of its optical and optoelectronic elements are given in numerous publications [3-11] and are not given by us).

2. Using a multi-channel polarization filter, four polarization states of the parallel beam of a He-Ne laser with a wavelength of $0.6328\text{ }\mu\text{m}$ irradiating the brain sample are sequentially formed:

- 1st channel – linearly polarized with azimuth 0° ;
- 2nd channel – linearly polarized with azimuth 90° ;

$$St = \begin{pmatrix} St_1^{0^{\circ};90^{\circ};45^{\circ};\otimes} = R_0^{0^{\circ};90^{\circ};45^{\circ};\otimes} + R_{90}^{0^{\circ};90^{\circ};45^{\circ};\otimes} \\ St_2^{0^{\circ};90^{\circ};45^{\circ};\otimes} = R_0^{0^{\circ};90^{\circ};45^{\circ};\otimes} - R_{90}^{0^{\circ};90^{\circ};45^{\circ};\otimes} \\ St_3^{0^{\circ};90^{\circ};45^{\circ};\otimes} = R_{45}^{0^{\circ};90^{\circ};45^{\circ};\otimes} - R_{135}^{0^{\circ};90^{\circ};45^{\circ};\otimes} \\ St_4^{0^{\circ};90^{\circ};45^{\circ};\otimes} = R_{\otimes}^{0^{\circ};90^{\circ};45^{\circ};\otimes} - R_{\oplus}^{0^{\circ};90^{\circ};45^{\circ};\otimes} \end{pmatrix}. \quad (1)$$

7. Coordinate distributions of the magnitude of partial matrix elements, calculated within the set of all pixels of the photosensitive area of a digital camera, form

$$\begin{aligned} m_{22} &= 0.5(St_2^0 - St_2^{90}); m_{23} = St_2^{45} - m_{21}; \\ m_{24} &= St_2^{\otimes} - m_{21}; m_{31} = 0.5(St_3^0 + St_3^{90}); \\ m_{32} &= 0.5(St_3^0 - St_3^{90}); m_{33} = St_3^{45} - m_{31}; \\ m_{34} &= St_3^{\otimes} - m_{31}; m_{41} = 0.5(St_4^0 + St_4^{90}); \\ m_{42} &= 0.5(St_4^0 - St_4^{90}); m_{43} = St_4^{45} - m_{41}; \\ m_{44} &= St_4^{\otimes} - m_{41}. \end{aligned} \quad (2)$$

8. The set of Muller matrix meanings (MMM) is the basis for algorithmic reproduction of linear birefringence (LB) maps of neural networks of the brain:

$$LB = 0.5 \arcsin \left(\frac{(m_{24} - m_{42})}{(m_{34} - m_{43})} \right). \quad (3)$$

The obtained distributions of random values of the quantity LB are algorithmically processed within the following analytical approaches:

Statistical approach in the MATLAB software product calculates central statistical moments of the 1st – 4th orders:

$$\begin{aligned} Q_1 &= \frac{1}{m \times n} \sum_{j=1}^{m \times n} LB_j; \\ Q_2 &= \sqrt{\frac{1}{m \times n} \sum_{j=1}^{m \times n} (LB^2)_j}; \\ Q_3 &= \frac{1}{Q_2^3} \frac{1}{m \times n} \sum_{j=1}^{m \times n} (LB^3)_j; \quad (4) \\ Q_4 &= \frac{1}{Q_2^4} \frac{1}{m \times n} \sum_{j=1}^{m \times n} (LB^4)_j, \end{aligned}$$

- 3rd channel – linearly polarized with azimuth 45° ;
- 4th channel – right ($\otimes$) circularly polarized.

3. A microlens (magnification $\times 4$) projects an image of the brain sample onto the plane of the photosensitive area of the digital camera, which consists of 1120×960 pixels.

4. A multichannel polarizer-analyzer with six filters is placed in front of the digital camera:

1st filter – linearly polarized with azimuth 0° ;

- 2nd filter – linearly polarized with azimuth 90° ;
- 3rd filter – linearly polarized with azimuth 45° ;
- 4th filter – linearly polarized with azimuth 135° ;
- 5th filter – right ($\otimes$) circularly polarized;
- 6th filter – left ($\oplus$) circularly polarized.

5. The microscopic image of the brain sample passed through each partial polarization filter is discretized by a set of coordinately distributed pixels of the digital camera and enters the interface of the computing device as a two-dimensional digital array.

6. On this basis, for each channel of polarization (0° ; 90° ; 45° ; $\otimes$) irradiation with a parallel laser beam, the four parameters ($St_{i=1,2,3,4}$) of the Stokes vector St are calculated according to the known relations [2-10]:

Muller matrix images (MMI) of optically anisotropic polycrystalline architectonics of brain samples of deceased persons with different genesis of hemorrhage:

where $Q_{i=1,2,3,4}$ – average $Q_{i=1}$, dispersion $Q_{i=2}$, asymmetry $Q_{i=3}$ and kurtosis $Q_{i=4}$; $m \times n$ – number of pixels of the digital camera.

The autocorrelation approach provides a description of the correlation homogeneity of coordinate distributions of LB random variables. The main analytical tool of the method is the calculation of two-dimensional and one-dimensional autocorrelation functions (ACF) of LB coordinate distributions in the MATLAB software product.

Each eigenvalue of the ACF characterizes the degree of similarity of the distributions of random values of the quantity LB . Quantitatively, this similarity is characterized by the kurtosis K_4 (the degree of «sharpness» of the ACF peak) and the correlation square SK , which is determined by integration under the calculated correlation function.

Fractal approach. The essence of fractal analysis, which was performed in the MATLAB software product, is to calculate the logarithmic dependences of the power spectral density (PSD) of LB distributions. The fractality of

LB distributions is assessed by the presence and geometric length of linear sections of the slope of the logarithmic dependences of the power spectral density *PSD*. As an additional quantitative parameter, we chose the «sharpness» of the peak or kurtosis of the power spectral density *PSD*, which characterizes the distribution by the sizes of the structural elements of *LB*.

Wavelet approach. Wavelet analysis is generally an analogue of a mathematical microscope for *LB* distributions of brain preparations of deceased people. In the calculations of the wavelet transformation, the MATLAB program and the «Mexican hat» wavelet function – MHAT with *a* variable half-width or scale *a* were used. Such a function is analytically moved (linear movement coordinate *b*) along the *LB* distributions. At each point (*b*) the degree of correlation consistency between *LB* and the half-width (*a*) of the wavelet function is determined.

Research Results.

Four groups of representative samples of native histological brain sections of deceased persons were studied on the basis of the following theoretical provisions of multifunctional Müller matrix polarimetry of biological tissue preparations of human organs [2-9]

1. A native histological brain section is a two-component structure consisting of an amorphous (optically isotropic) and an optically anisotropic polycrystalline component.

2. The amorphous component of the brain specimen attenuates the laser radiation due to different absorption

coordinates – resulting in a coordinate intensity distribution or a classical microscopic image, which is the subject of traditional histological studies.

3. The polycrystalline architecture of the nervous tissue of the brain is formed by spatially structured networks of neurons and has predominantly linear birefringence.

4. The consequences of traumatization of nervous tissue are manifested in edema and infiltration of neurons. As a result, signs of their degeneration and necrosis increase, which is manifested by a decrease in the level of structural linear birefringence, as well as a transformation of the topographic hierarchy of the polycrystalline architecture of the brain.

5. The most informative method for experimental detection of optically anisotropic architectonics of brain slices is Muller matrix mapping with algorithmic reproduction of linear birefringence maps.

The fragments of Fig. 1 (control group 1), Fig. 3 (group 2), Fig. 5 (group 3) and Fig. 7 (group 4) show a series of algorithmically reproduced coordinate (1) distributions of random values of linear birefringence magnitude and three-dimensional (2) reconstructions of structural anisotropy maps of neuronal networks of experimental samples of native histologic brain. The set of Fig. 2 (group 1), Fig. 4 (group 2), Fig. 6 (group 3) and Fig. 8 (group 4) illustrate the results of wavelet (coordinate (1), linear dependences of amplitudes of wavelet coefficients (3)) and fractal (power spectral density *PSD* (2), logarithmic dependence *PSD* (4)) algorithmic transformation of *LB* maps.

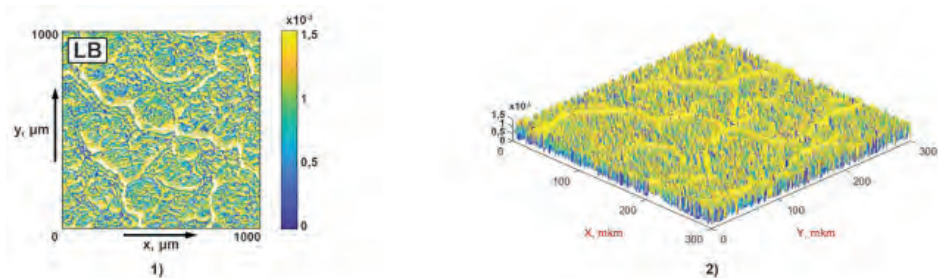


Fig. 1. 2D (fragment (1)) and 3D (fragment (2)) maps of *LB* neural networks of native histological sections of the deceased brain from control group 1..

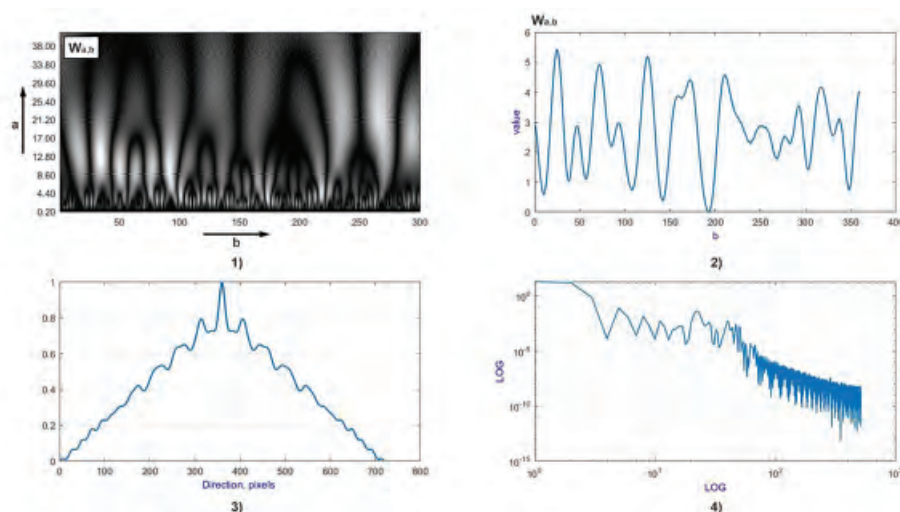


Fig. 2. Coordinate (fragment (1)), linear (fragment (2)), autocorrelation (fragment (3)) and fractal (fragment (4)) characteristics of the wavelet transform of the *LB* map of a native histological section of the brain of a deceased person from the control group 1.

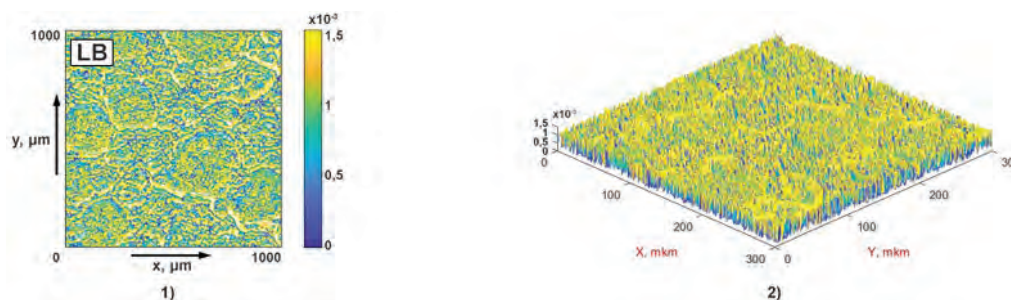


Fig. 3. 2D (fragment (1)) and 3D (fragment (2)) maps of *LB* neural networks of native histological sections of the deceased brain from group 2.

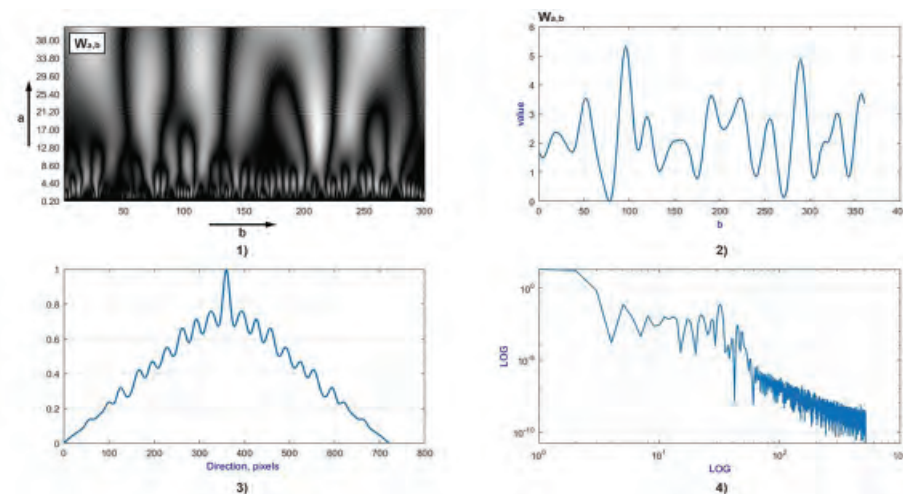


Fig. 4. Coordinate (fragment (1)), linear (fragment (2)), autocorrelation (fragment (3)) and fractal (fragment (4)) characteristics of the wavelet transform of the *LB* map of a native histological section of the brain of a deceased person from the group 2.

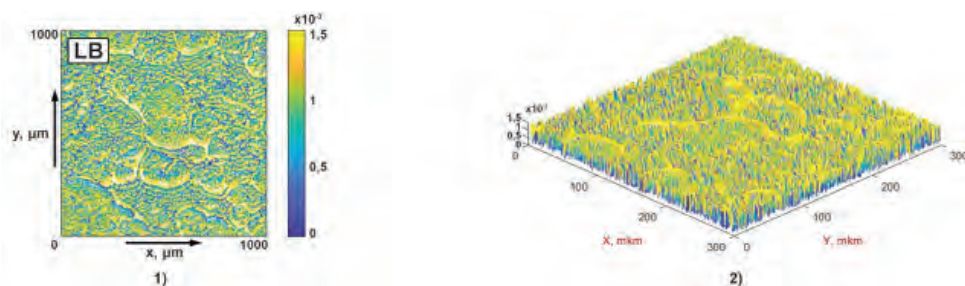


Fig. 5. 2D (fragment (1)) and 3D (fragment (2)) maps of *LB* neural networks of native histological sections of the deceased brain from group 3.

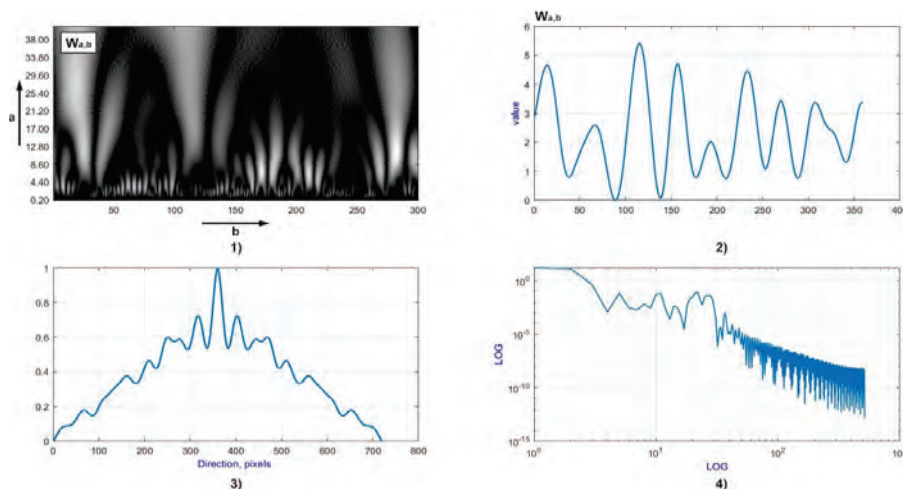


Fig. 6. Coordinate (fragment (1)), linear (fragment (2)), autocorrelation (fragment (3)) and fractal (fragment (4)) characteristics of the wavelet transform of the *LB* map of a native histological section of the brain of a deceased person from the group 3.

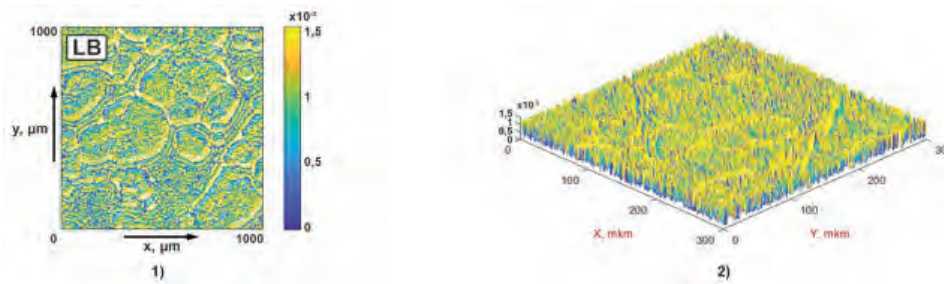


Fig. 7. 2D (fragment (1)) and 3D (fragment (2)) maps of *LB* neural networks of native histological sections of the deceased brain from group 4.

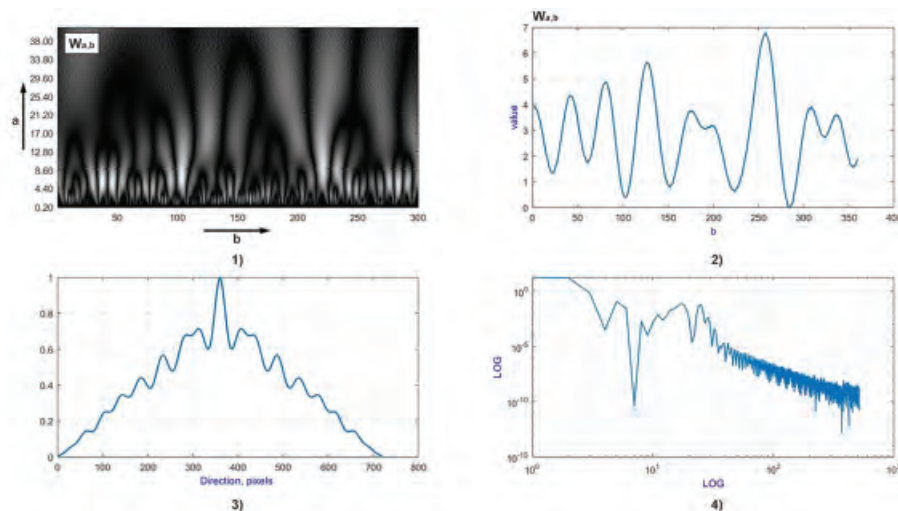


Fig. 8. Coordinate (fragment (1)), linear (fragment (2)), autocorrelation (fragment (3)) and fractal (fragment (4)) characteristics of the wavelet transform of the *LB* map of a native histological section of the brain of a deceased person from the group 4.

1. For all four groups of brain samples, common patterns were found by comparative analysis of coordinate distributions of the value of the structural anisotropy parameter and data from statistical processing of scale-selective (wavelet), correlation and scale-self-similar (fractal) transformations of polarization-reproduced linear birefringence maps of spatially structured neuronal networks.

2. *LB* maps of experimental brain samples are coordinate inhomogeneous with random local values of linear birefringence. Quantitatively, this is manifested by different half-widths and peaks of the autocorrelation functions of the amplitude distributions of the wavelet transform coefficients of the ensemble of values of the structural anisotropy parameter.

3. *LB* maps are formed by large-scale ensembles of local areas (optically anisotropic domains). Quantitatively, this is manifested in different amplitude and period of modulation of wavelet coefficients at different scales of structural optically anisotropic domains of spatially structured neural networks.

4. Fractal analysis of the amplitude distributions of the wavelet transform coefficients of the topographic structure of *LB* maps revealed the individual number and geometric length of linear sections of the logarithmic dependences of the power spectral density of the distributions of the structural anisotropy parameter within all representative samples of brain samples for different groups of deceased persons.

5. The following pathological transformations of the statistical and topographic structure of the *LB* maps were observed in different study groups, depending on the cause of death

1) a decrease in the average level and depth of fluctuations of random values of the linear birefringence value, – Fig. 1, Fig. 3, Fig. 5 and Fig. 7 (fragments (1), (2)); 2) an increase in the modulation period of the amplitudes of the wavelet coefficients of the algorithmic scale-selective transformation of the coordinate distributions of the linear birefringence value, – Fig. 2, Fig. 4, Fig. 6 and Fig. 8 (fragments (1), (2)); 3) an increase in the sharpness of the peak of the autocorrelation functions of the distribution of the amplitudes of the wavelet coefficients of the algorithmic transformation of the ensemble of random values of the structural anisotropy value, – Fig. 2, Fig. 4, Fig. 6 and Fig. 8 (fragments (3));

Experimentally revealed patterns can be associated with the proposed model concepts of necrotic changes in the architectonics of brain samples of deceased individuals from experimental groups 2-4.

In the process of increasing degeneration and necrosis, the level of macrostructural linear birefringence decreases, as well as the transformation of the topographic hierarchy of the polycrystalline architectonics of the brain. As a result, the corresponding random values and their fluctuations in the coordinate distributions of *LB* structural elements of the polycrystalline architectonics of experimental brain samples decrease.

The topographic structure of algorithmically reproduced *LB* maps becomes less homogeneous, small-scale and statistical due to degeneration and necrosis of neuronal networks. Based on this, the following prognostic scenarios of changes in the set of digital statistical, correlation,

fractal and wavelet markers that determine the pathological transformation of linear birefringence of neuronal networks of native histological brain sections were substantiated:

1) Central statistical moments of the 1st and 2nd order (Q_1 mean and Q_2 dispersion) – there is a continuous decrease in the average level of linear birefringence due to infiltration and necrotic destruction of neural networks.

2) The central statistical moments of the 3rd and 4th order (asymmetry Q_3 and kurtosis Q_4) are a sequential increase in quantities that are inversely proportional to the Q_1 and Q_2 orders.

3) The kurtosis K_4 of the autocorrelation functions of the distributions of the amplitudes of the wavelet coefficients increases sequentially, and the corresponding correlation

area SK , on the contrary, decreases due to the formation of coordinately inhomogeneous distributions of the parameters of the scale-selective wavelet transform of the LB maps of the necrotically changed neuronal networks of the brain.

4) The asymmetry W_3 and kurtosis W_4 of the distributions of the amplitudes of the wavelet coefficients increase sequentially due to the increase of the modulation period of the eigenvalues associated with the coordinate inhomogeneity of the linear birefringence maps of the necrotically changed brain architectonics.

Table 1 presents the results of statistical analysis of the results of the azimuthal-invariant Muller matrix polarization reconstruction method of structural anisotropy maps of neural networks of the brain.

Table 1

Statistical markers characterizing linear birefringence maps of neural networks of native histological sections of the brain of deceased

Sample	Native histological brain sections			
$Q_{i=1,2,3,4}$	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
$Q_1 \times 10^{-3}$	1,26±0,065	1,13±0,058	1,09±0,054	1,03±0,047
p_{ik}	$p_1 < 0,05; p_{2,3} < 0,05; p_{2,4} < 0,05; p_{3,4} < 0,05$			
$Q_2 \times 10^{-3}$	0,34±0,014	0,29±0,013	0,22±0,012	0,16±0,011
p_{ik}	$p_1 < 0,001; p_{2,3} < 0,05; p_{2,4} < 0,05; p_{3,4} < 0,05$			
Q_3	0,25±0,014	0,34±0,019	0,53±0,025	0,68±0,035
p_{ik}	$p_1 < 0,001; p_{2,3} < 0,001; p_{2,4} < 0,001; p_{3,4} < 0,001$			
Q_4	0,39±0,022	0,51±0,027	0,65±0,034	0,76±0,039
p_{ik}	$p_1 < 0,001; p_{2,3} < 0,001; p_{2,4} < 0,001; p_{3,4} < 0,001$			

Digital statistical markers that are most sensitive to necrotic transformation of optically anisotropic brain architecture have been established: asymmetry Q_3 of the distribution of random values of the linear birefringence value of neuronal networks of the brain with a diagnostic range of statistically significant change (<0.001) – predicted growth from 0.25 to 0.68; kurtosis Q_4 (peak sharpness) of the histogram of the distribution of random values of the

parameter of structural anisotropy with a diagnostic range of statistically significant change (<0.001) – predicted growth from 0.39 to 0.76.

On this basis, applying the principles of evidence-based medicine and using statistical markers Q_3 ; Q_4 , levels of balanced accuracy of the diagnostic power of the method of polarization tomography of linear birefringence were established (see Table 2).

Table 2

Balanced accuracy of statistical markers of differential diagnosis of the genesis of cerebral hemorrhage using the method of Muller matrix microscopy of linear birefringence of neural networks of histological sections of the brain of deceased persons

Sample	Native histological brain sections		
Group	«1-2+4»		
$Q_{i=1,2,3,4}$	Se, %	Sp, %	Ac, %
asymmetry, Q_3	a = 96; b = 4;	c = 94; d = 6;	95
kurtosis, Q_4	a = 97; b = 3;	c = 94; d = 6;	95,5
Group	«2-4»		
$Q_{i=1,2,3,4}$	Se, %	Sp, %	Ac, %
asymmetry, Q_3	a = 95; b = 5;	c = 93; d = 7;	
kurtosis, Q_4	a = 96; b = 4;	c = 94; d = 6;	
Group	«2-3»		
$Q_{i=1,2,3,4}$	Se, %	Sp, %	Ac, %
asymmetry, Q_3	a = 94; b = 6;	c = 92; d = 8;	
kurtosis, Q_4	a = 95; b = 5;	c = 92; d = 8;	
Group	«3-4»		
$Q_{i=1,2,3,4}$	Se, %	Sp, %	Ac, %
asymmetry, Q_3	a = 94; b = 6;	c = 90; d = 10;	
kurtosis, Q_4	a = 94; b = 6;	c = 91; d = 9;	

Where b is the number of false negatives, d is the number of false positives.

The following diagnostic efficiency of statistical differentiation of linear birefringence maps of brain samples with different genesis of hemorrhage has been demonstrated:

Diagnostics («control group 1 – experimental groups 2, 3, 4») – excellent level of balanced accuracy $Ac = 97\% - 98\%$.

Differentiation (group 2 – group 4) – excellent level of balanced accuracy $Ac = 95\% - 98\%$.

Differentiation (group 2 – group 3) – very good level of balanced accuracy $Ac = 93\% - 94\%$.

Differentiation (group 3 – group 4) – good level of balanced accuracy $Ac = 89\% - 92\%$.

Table 3. presents the results of determining additional digital markers for differential diagnostics of the genesis of hemorrhage by statistical, correlation and fractal processing of linear distributions of amplitudes of wavelet transform coefficients of linear birefringence maps of neural networks of native histological sections of the brains of deceased individuals.

Table 3

Correlation and fractal markers characterizing wavelet transform of linear birefringence maps of neural networks of native histological sections of deceased brains

Sample	Native histological brain sections			
Groups	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Parameters	Wavelet			
asymmetry, W_3	0,081±0,004	0,12±0,007	0,21±0,012	0,33±0,017
p_{ik}	$p_1 < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} < 0,05$; $p_{3,4} < 0,001$			
kurtosis, W_4	0,91±0,045	1,34±0,076	1,96±0,11	2,79±0,15
p_{ik}	$p_1 < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} < 0,05$; $p_{3,4} < 0,001$			
Parameters	Autocorrelation			
kurtosis, K_4	1,11±0,053	0,92±0,054	0,74±0,039	0,41±0,021
p_{ik}	$p_1 < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} < 0,05$; $p_{3,4} < 0,001$			
Square, SK	0,191±0,001	0,222±0,011	0,246±0,001	0,281±0,0011
p_{ik}	$p_1 < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} < 0,05$; $p_{3,4} < 0,001$			

Analysis of the results of the algorithmic diagnostic correlation and fractal processing of the distributions of the amplitudes of the wavelet transform coefficients of the LB maps revealed the following digital diagnostic markers: correlation kurtosis K_4 , the value of which characterizes the sharpness of the peak of the autocorrelation functions of the distributions of the amplitudes of the wavelet transform coefficients of the structural anisotropy maps of neuronal networks of native histological brain sections of deceased persons with a diagnostic range of statistically significant change (<0.001) – predicted decrease from 1.11 to 0.41; correlation square SK of the autocorrelation function of the linear distribution of the amplitudes of the wavelet coefficients with a diagnostic range of statistically significant change (<0.001) – predicted increase from 0.191 to 0.281;

Asymmetry of distributions of wavelet amplitude values of linear birefringence map coefficients of neural networks of experimental brain samples of deceased persons W_3 with diagnostic range of statistically significant change (<0.001) – predicted increase from 0.081 to 0.33; kurtosis W_4 of distributions of wavelet amplitude values of LB map coefficients of neural networks with diagnostic range of statistically significant change (<0.001) – predicted increase from 0.91 to 2.79.

Table 4 shows the results of determining the operational characteristics (sensitivity, specificity and balanced accuracy) of the diagnostic power of the method of azimuthal-invariant mapping of LB maps of native histological brain sections of deceased persons using the identified digital statistical and correlation markers of wavelet parameters.

Table 4

Balanced accuracy of correlation and fractal markers for differential diagnosis of hemorrhage genesis by polarization reconstruction of LB neural network maps of native histological brain sections of deceased individuals

Sample	Native histological brain sections		
Groups	«1-2+4»		
$Q_{i=1,2,3,4}$	Se, %	Sp, %	Ac, %
asymmetry, W_3	$a = 98$; $b = 2$;	$c = 96$; $d = 4$;	97
kurtosis, W_4	$a = 98$; $b = 2$;	$c = 97$; $d = 3$;	97,5
kurtosis, K_4	$a = 99$; $b = 1$;	$c = 95$; $d = 5$;	97
Square ACF, SK	$a = 98$; $b = 2$;	$c = 96$; $d = 4$;	95

Continuation of the table 4

Sample	Native histological brain sections		
Groups	«2-4»		
$Q_{i=1,2,3,4}$	Se, %	Sp, %	Ac, %
asymmetry, W_3	a = 98; b = 2;	c = 95; d = 5;	96,5
kurtosis, W_4	a = 98; b = 2;	c = 96; d = 4;	97
kurtosis, K_4	a = 98; b = 2;	c = 95; d = 5;	96,5
Square ACF, SK	a = 97; b = 3;	c = 94; d = 6;	95,5
Groups	«2-3»		
$Q_{i=1,2,3,4}$	Se, %	Sp, %	Ac, %
asymmetry, W_3	a = 97; b = 3;	c = 95; d = 5;	96
kurtosis, W_4	a = 98; b = 2;	c = 95; d = 5;	96,5
kurtosis, K_4	a = 97; b = 3;	c = 94; d = 6;	95,5
Square ACF, SK	a = 96; b = 4;	c = 92; d = 8;	94
Groups	«3-4»		
$Q_{i=1,2,3,4}$	Se, %	Sp, %	Ac, %
asymmetry, W_3	a = 96; b = 4;	c = 94; d = 6;	95
kurtosis, W_4	a = 97; b = 3;	c = 95; d = 5;	96
kurtosis, K_4	a = 96; b = 4;	c = 95; d = 5;	95,5
Square ACF, SK	a = 95; b = 5;	c = 92; d = 8;	93,5

The following levels of diagnostic differentiation accuracy were determined for:

Correlation markers K_4 ; SK wavelet transform of polarization reconstructed LB maps:

Diagnostics («control group 1 – experimental groups 2, 3, 4») – excellent level of balanced accuracy $Ac = 95\% - 97\%$.

Differentiation (group 2 – group 4) – excellent level of balanced accuracy $Ac = 95,5\% - 96,5\%$.

Differentiation (group 2 – group 3) – very good (SK) $Ac = 93,5\%$ and excellent level (K_4) $Ac = 95,5\%$ of balanced accuracy.

Differentiation (group 3 – group 4) – very good (SK) $Ac = 93,5\%$ and excellent level (K_4) $Ac = 95,5\%$ of balanced accuracy.

2. Statistical markers of the amplitude distributions of wavelet transform coefficients W_3 , W_4 :

Diagnostics («control group 1 – experimental groups 2, 3, 4») – excellent level $Ac = 97\% - 97,5\%$ of balanced accuracy.

Differentiation (group 2 – group 4) – excellent level of balanced accuracy $Ac = 96,5\% - 97\%$.

Differentiation (group 2 – group 3) – excellent level $Ac = 96\% - 96,5\%$ of balanced accuracy.

Differentiation (group 3 – group 4) – very good (W_3) $Ac = 95\%$ and excellent level (W_4) $Ac = 96\%$ of balanced accuracy.

Conclusions

1. The method of azimuthally invariant Muller matrix microscopy with algorithmic reproduction of linear birefringence maps of polycrystalline architectonics of neuronal networks of experimental samples of native histological sections of brains of deceased persons with traumatic and non-traumatic cerebral hemorrhage has been experimentally tested.

2. Within the framework of a comprehensive statistical analysis of the correlation and wavelet transformation of coordinate distributions of random values of the magnitude of linear birefringence, a set of digital markers (central statistical moments of the 3rd and 4th orders of the distributions of the anisotropy parameter and the amplitudes of the wavelet transform coefficients, as well as kurtosis and correlation area of autocorrelation functions of such distributions) for differential diagnostics of necrotic changes in structural anisotropy of native histological sections of brains of deceased persons were determined, and the values of balanced accuracy of differential diagnostics of traumatic and non-traumatic genesis of hemorrhages were established.

3. The diagnostic power of the method of azimuthal-invariant Muller matrix microscopy with algorithmic reproduction of linear birefringence maps of neuronal networks of native histological sections of the brain of deceased persons due to traumatic and non-traumatic hemorrhages was established at an excellent level (up to 97,5%).

Prospects for further research. In order to increase the sensitivity and accuracy of differential diagnostics of the genesis of cerebral hemorrhage, the possibilities of testing the above-mentioned method of Muller matrix mapping of native histological brain sections with algorithmic reproduction of maps of another mechanism of optical anisotropy – circular birefringence, associated with the optical activity of individual molecular complexes, are being investigated.

Conflict of interest: none.

Source of funding: The study was carried out with the support of a grant from the National Research Foundation of Ukraine № 2023.03/0174.

References:

1. Bertozzi G, Maglietta F, Sessa F, Scoto E, Cipolloni L, Di Mizio G, et al. Traumatic Brain Injury: A Forensic Approach: A Literature Review. *Curr Neuroparmacol*. 2020;18(6):538-50. DOI: <http://doi.org/10.2174/1570159x17666191101123145> PMID: 31686630; PMCID: PMC7457403.
2. Ghosh N, Vitkin IA. Tissue polarimetry: concepts, challenges, applications, and outlook. *J Biomed Opt*. 2011;16(11):110801. DOI: <http://doi.org/10.1117/1.3652896> PMID: 22112102.
3. Layden D, Ghosh N, Vitkin A. Quantitative Polarimetry for Tissue Characterization and Diagnosis. In: Wang RK, Tuchin VV, editors. *Advanced Biophotonics*. CRC Press; 2013. Chapter 13, p. 73-108. DOI: <http://doi.org/10.1201/b15256-3>
4. Vitkin A, Ghosh N, de Martino A. Tissue Polarimetry. In: Andrews DL, editor. *Photonics: Scientific Foundations, Technology and Applications*. John Wiley & Sons, Ltd; 2015. Chapter 7, p. 239-321. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119011804.ch7>
5. Angelsky OV, Ushenko AG, Mokhun II, Zenkova CY, Bogatyryova HV, Felde CV. al. Optical Measurements: Polarization and Coherence of Light Fields. In: Cocco L, editor. *Modern Metrology Concerns*. InTech; 2012. Chapter 10, 56 p. DOI: <http://doi.org/10.5772/36553>
6. Ushenko AG, Dubolazov OV, Ushenko VA, Novakovskaya OY, Olar OV. Fourier polarimetry of human skin in the tasks of differentiation of benign and malignant formations. *Appl Opt*. 2016;55(12): B56-60. DOI: <http://doi.org/10.1364/AO.55.000B56> PMID: 27140132.
7. Hu Z, Bachinsky VT, Vanchulyak OY, Soltys IV, Ushenko YA, Ushenko AG, et al. Spectral Phase Measurement of Laser Images of Sections of Biological Tissues of a Human Corpse for Death Time Detection. In: *Phase Mapping of Human Biological Tissues*. Springer Briefs in Applied Sciences and Technology; 2023. Part F697, p. 53-70. DOI: http://doi.org/10.1007/978-981-99-3269-6_4
8. Ushenko YA, Bachinsky VT, Bezhenar IL, Vanchulyak OY, Litvinenko OY, Soltys IV, et al. Determination of the Lifetime and Post-mortem Nature and Temporal Dynamics of the Formation of Skin Abrasions. In: *Laser Polarimetry of Biological Tissues*. Springer Briefs in Applied Sciences and Technology; 2023. p. 27-42. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-99-1734-1_3
9. Hu Z, Ushenko YA, Litvinenko OY, Gorsky MP, Vanchulyak OY, Mikirin I, et al. Materials and Methods of Research in Laser Polarimetry Data Processing of Biological Tissues for Forensic Determining the Age of Injury In: *Laser Polarimetry of Biological Tissues*. Springer Briefs in Applied Sciences and Technology; 2023. p. 9-26. DOI: http://doi.org/10.1007/978-981-99-1734-1_2
10. Hu Z, Bachinsky VT, Vanchulyak OY, Soltys IV, Ushenko YA, Ushenko AG, et al. Novel Diagnosis Capabilities and Prospects for Determining Post-mortem Changes in Biological Tissues and the Time of Hematoma Formation in Forensic Medicine. In: *Phase Mapping of Human Biological Tissues*. Springer Briefs in Applied Sciences and Technology; 2023. SpringerBriefs in Applied Sciences and Technology; 2023. p. 1-10. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-99-3269-6_1
11. Ushenko YA, Hu Z, Soltys IV, Dubolazov OV, Olar OV, Gordey I, et al. Study of Two-Dimensional Polarization Maps of the Skin for Differentiation of Lifetime and Postmortal Nature and Temporal Dynamics of Abrasions. In: *Laser Polarimetry of Biological Tissues*. Springer Briefs in Applied Sciences and Technology; 2023. p. 43-75. DOI: http://doi.org/10.1007/978-981-99-1734-1_4

ПОЛЯРИЗАЦІЙНЕ ВІДТВОРЕННЯ МАП СТРУКТУРНОЇ АНІЗОТРОПІЇ ПРЕПАРАТІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ КРОВОВИЛИВІВ ТРАВМАТИЧНОГО ТА НЕТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

М. С. Гараздук¹, О. Г. Ушенко², О. В. Дуболазов²

*Буковинський державний медичний університет¹,
Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича²
(Чернівці, Україна)*

Резюме.

За останні роки у різноманітних галузях медицини широкого та ефективного розповсюдження набули сучасні неруйнівні та неінвазивні методи оптичної діагностики препаратів біологічних тканин і рідин. Серед широкого спектру оптичних методів виокремився один з найбільш ефективних – лазерна поляриметрична діагностика полікристалічної структури біологічних шарів.

Мета і завдання дослідження: експериментально апробувати і визначити сукупність маркерів диференціальної діагностики причини смерті внаслідок утворення крововиливів травматичного та нетравматичного генезу в речовину головного мозку людини шляхом використання методу Мюллер-матричного картографування з алгоритмічним відтворенням лінійного двоприменезаломлення нативних гістологічних зрізів мозку.

Матеріали та методи дослідження. У якості дослідного матеріалу використовувалися нативні гістологічні зрізи речовини головного мозку людини з тім'яної ділянки від померлих, причиною смерті яких були крововиливи травматичного генезу – II група (загальна кількість n=100), інфаркт мозку ішемічного генезу – III група (n=100), крововилив нетравматичного генезу – IV група (n=100), гостра коронарна недостатність – I група – контроль (n=40). Вилучені зразки речовини головного мозку людини заморожували при температурі –70 °C та надалі виготовлялися гістологічні зрізи за допомогою заморожувального мікротома. Надалі були проведені дослідження отриманих зразків за допомогою Стокс-поляриметра методом азимутально-інваріантного експериментального вимірювання координатних розподілів величини елементів матриці Мюллера нативних гістологічних зрізів мозку померлих.

Результати дослідження. У процесі наростання дегенерації та некрозу знижується рівень макроструктурного лінійного двоприменезаломлення, а також трансформації топографічної ієрархії полікристалічної архітектоники мозку. У результаті зменшуються відповідні випадкові значення і їх флуктуації у координатних розподілах лінійного двоприменезаломлення структурних елементів полікристалічної архітектоники дослідних зразків мозку. Топографічна структура алгоритмічно відтворених мап стає менш однорідною, дрібномасштабною та статистичною за рахунок дегенерації та некрозу нейронних сіток. Виходячи з цього було обґрунтовано прогностичні сценарії зміни сукупності цифрових статистичних, кореляційних, фрактальних і вейвлет маркерів, які визначають патологічну трансформацію лінійного двоприменезаломлення нейронних мереж нативних гістологічних зрізів мозку.

Висновки. Установлено діагностичну силу методу азимутально-інваріантної Мюллер-матричної мікроскопії нативних гістологічних зрізів мозку померлих внаслідок крововиливів травматичного та нетравматичного генезу на відмінному рівні (до 97,5%).

Ключові слова: черепно-мозкова травма; судова медицина; час утворення крововиливу; лазерна поляриметрія, двоприменезаломлення; гістологічні зрізи.

Contact information:

M. Garazdiuk – PhD, Associate Professor of Department of Forensic Medicine and Medical Law of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: m.garazdiuk@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7811-3211>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8134-2017>

O. Ushenko. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Full Member of the Academy of Engineering Sciences of Ukraine; Academician of the Academy of Sciences of Higher Education of Ukraine, Head of the Department of Optics and Publishing and Printing of Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: o.ushenko@chnu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-5088-592X>

O. Dubolazov – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Professor of the Department of Optics and Publishing and Printing of Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: a.dubolazov@chnu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1051-2811>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=35318204300>

Контактна інформація:

Гараздюк М. С. – к.мед.н., доцент кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна)

e-mail: m.garazdiuk@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7811-3211>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8134-2017>

Ушенко О. Г. – д.фіз.-мат.н., професор, Дійсний член Академії інженерних наук України; Академік Академії наук вищої школи України, завідувач кафедри оптики і видавничо-поліграфічної справи Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича (м. Чернівці, Україна)

e-mail: o.ushenko@chnu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-5088-592X>

Дуболазов О. В. – д.фіз.-мат.н., професор, професор кафедри оптики і видавничо-поліграфічної справи Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича (м. Чернівці, Україна)

e-mail: a.dubolazov@chnu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1051-2811>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=35318204300>



Received for editorial office on 17/01/2025
Signed for printing on 20/03/2025

УДК: 616.34-072.1-089.81:616.333-008.6]-008.9
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.20

S. Davlatov¹, B. Khamdamov¹,
M. Khakimov², A. Khamdamov¹,
I. Khamdamov¹

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn
Sino¹ (Bukhara, Uzbekistan),
Tashkent Medical Academy² (Tashkent, Uzbekistan)

MODIFIED METHOD OF LAPAROSCOPIC LONGITUDINAL GASTRIC RESECTION IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Summary

Obesity and metabolic syndrome represent significant risk factors for the development of cardiovascular diseases, which are statistically the leading cause of mortality [1]. This underscores the necessity of conducting scientific research on pathologies characterized by a comorbid course [2].

Purpose of the study: Development of a modified technique for laparoscopic longitudinal gastric resection in the surgical treatment of patients with metabolic syndrome complicated by gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods. The study is based on a double-cohort comparative analysis of two patient groups selected between 2020 and 2023. A total of 120 patients were included in the study. The control group comprised patients treated and examined in the Department of Surgery at the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy from 2020 to 2021, while the main group included patients treated from 2022 to 2023.

Results and their discussion. In the early postoperative period and during follow-up up to 30 days, there was a trend toward improvement in laboratory parameters characterizing the manifestations of metabolic syndrome. Fasting glycemia levels decreased, and laboratory indicators of dyslipidemia normalized. Moreover, the changes in these parameters on days 14-30 of the postoperative period became statistically significant compared to baseline values.

Conclusions. The application of modified laparoscopic longitudinal gastric resection in patients with metabolic syndrome and concomitant gastroesophageal reflux disease led to improved long-term treatment outcomes. Specifically, the frequency of «excellent» results increased from 11.1% to 23.3% of cases (a 2.1-fold increase), while «good» results increased from 22.2% to 50% (a 2.25-fold increase). Additionally, cases with «unsatisfactory» treatment outcomes were completely eliminated. The frequency of repeated hospitalizations decreased by 3.9 times, and the number of bed-days was reduced by 3 times. These findings indicate enhanced treatment efficacy, improved quality of life, and a reduction in the period of work incapacity.

Keywords: Gastroesophageal Reflux Disease; Metabolic Syndrome Patients; Laparoscopic Longitudinal Gastric Resection; Outcome.

Introduction

Obesity and metabolic syndrome (MS) represent significant contributors to the onset of cardiovascular diseases, which are the leading cause of mortality according to statistical data [1]. These findings highlight the critical need for further scientific investigation into pathologies that present with comorbid conditions [2].

Metabolic syndrome (MS) is strongly associated with the onset of various gastroenterological disorders, including diseases of the oesophagus (72%), hepatobiliary system (69%), and large intestine (64%) [3]. Abdominal obesity, as a manifestation of MS, is well-established as a risk factor for gastroesophageal reflux disease (GERD), Barrett's esophagus, and several types of cancer, including esophageal adenocarcinoma [4, 5]. It is hypothesized that abdominal obesity contributes to the development of GERD by increasing intra-abdominal pressure, which impairs gastric emptying, reduces the pressure of the lower esophageal sphincter, and elevates the frequency of sphincter relaxation, ultimately leading to prolonged acid exposure of the esophageal mucosa [6].

The use of bariatric surgery has risen significantly over the past three decades due to its demonstrated effectiveness in treating obesity and metabolic syndrome (MS) [7, 8, 9]. The most frequently performed bariatric procedures include gastric bypass [10] and longitudinal gastric resection [11]. Potential mechanisms by which gastric bypass with Roux

anastomosis alleviates symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) include bile diversion from the esophagus [12], cessation of gastric acid production, or a reduction in the volume of acidic contents [13].

However, the majority of studies investigating the impact of bariatric surgery on GERD exhibit significant heterogeneity, including variations in follow-up duration (ranging from 6 months to 5 years), differences in the diagnostic criteria for esophageal pathology, and the absence of control groups [14, 15, 16]. Consequently, it remains challenging to definitively determine the effect of laparoscopic longitudinal gastric resection (LLGR) on GERD in patients with MS [17].

These factors have prompted more in-depth research to identify solutions for the treatment of MS complicated by GERD. Recent data indicate a direct correlation between the prevalence of obesity and the incidence of erosive esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma, all of which are manifestations of GERD [18]. Research conducted over the past 50 years has revealed a strong correlation between the rise in populations with elevated BMI and the prevalence of esophageal and gastric pathologies across different continents [19, 20, 21, 22].

In addition, evidence suggests that central abdominal obesity, rather than elevated body mass index (BMI), is the most significant factor associated with GERD, particularly Barrett's esophagus [23].

A systematic review has estimated the prevalence of GERD to range from 18.4% to 28.1% [24]. Studies conducted in collaboration with the U. S. National Health Center have confirmed a progressive increase in the number of patients with obesity complicated by MS. Over the past 20 years, the frequency of MS diagnoses in the context of GERD has steadily increased [25, 26].

A cross-sectional epidemiological study led by a group of researchers revealed a higher prevalence of GERD in individuals with MS compared to those without this condition [27]. To corroborate these findings, an additional questionnaire was included in the Nurses' Health Study to assess reflux symptoms, showing a nearly linear increase in GERD symptom frequency correlated with BMI in each group.

In conclusion, bariatric surgery represents an effective intervention for improving various parameters of MS, and existing data generally suggest that weight loss can positively influence GERD. However, to achieve complete resolution of GERD following standard bariatric procedures, the development and application of modified techniques are necessary, which, in our view, will substantially enhance both immediate and long-term outcomes for patients with MS. These considerations have determined the primary focus of this research.

Purpose of the study. Development of a modified technique for laparoscopic longitudinal gastric resection in the surgical treatment of patients with metabolic syndrome complicated by gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods

Work is based on a double cohort comparative analysis of two groups of patients who were selected over the years 2020 to 2023.

A total of 120 patients participated in the study. The control group consisted of patients treated and examined

in the Department of Surgery at the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy from 2020 to 2021 (60 patients), while the main group included patients treated from 2022 to 2023 (60 patients). This department is the clinical base of the Department of Faculty and Hospital Surgery No. 1 of the Tashkent Medical Academy (Head of the Department, Doctor of Medical Sciences, Professor M. Sh. Hakimov). The inclusion criteria for patients in the cohorts were as follows:

- written consent of the patient to participate in the study;
- patient's age over 18 years;
- diagnosis of metabolic syndrome accompanied by gastroesophageal reflux disease;

The exclusion criteria for patients from the cohorts were:

- absence of written consent of the patient to participate in the study;
- patient's age below 18 years;
- presence of peptic oesophageal stricture, Barrett's oesophagus or oesophageal adenocarcinoma.

The primary distinction between the control and experimental groups was that patients in the control group underwent the traditional version of LLGR as a form of bariatric surgery, while patients in the experimental group received a modified LLGR technique developed by the authors. This modification aimed to create conditions that would prevent the development of GERD in patients with MS.

Female patients predominated in both groups. The characteristic of mean age had acceptable ranges of differences. The majority of patients suffered from comorbidities. It should be noted here that the presence of diseases from the cardiovascular system (arterial hypertension), GI (GERD) and endocrine (DM2T) systems was obligatory, naturally all patients had such pathologies (table 2).

Table 1

Main comparative characteristics of the patients

Characteristic values		Patient groups		Total
		Control group	Main group	
Quantity, abs (%)		60 (50%)	60 (50%)	120 (100%)
Sex	Male, abs (%)	15 (25%)	16 (26,7)	31 (25,8)
	Female, abs (%)	45 (75%)	44 (73,3)	89 (74,2)
Average age		38,1±9,6	37,3±6,1	37,7±7,85

Table 2

Associated diseases of the body systems

Body systems	Patient groups	
	Control	Main
Cardiovascular	60 (21%)	60 (21%)
Digestive	60 (21%)	60 (21%)
Endocrine	60 (21%)	60 (21%)
Musculoskeletal	44 (15,4%)	39 (13,8%)
Respiratory	36 (12,6%)	41 (14,5%)
Genitourinary	15 (5,2%)	13 (4,6%)
Nervous	11 (3,8%)	9 (3,2%)

The technique of traditional LLGR included the sequential execution of 10 main stages of the operation: mobilization of the gastro-diaphragmatic ligament, creation of access to the omental bursa, mobilization of the stomach, placement of a calibration tube, resection of the stomach, reinforcement of the staple line, removal of the calibration tube, inspection for the resected stomach, and drainage of the abdominal cavity.

Since the diagnosis of MS is based on the principles of identifying several pathological conditions, more detailed information regarding concomitant conditions will be presented separately.

When performing conventional LLGR, the esophageal aperture of the diaphragm was reinforced by suturing the posterior and anterior crura, and an antireflux position was established by suturing the residual fundal portion of the stomach to the esophagus via the anterior crura.

In patients of the main group, in accordance with the methodology outlined in our guidelines («Method of laparoscopic longitudinal gastric resection in patients with metabolic syndrome complicated by gastroesophageal reflux disease,» FAP № 2610 dated 17.10.2024), following the cruroraphy stage, the free portion of the greater omentum was mobilized on a vascular pedicle of sufficient length to allow its transfer to the diaphragmatic surface of

the abdominal cavity, thereby forming a cuff around the abdominal part of the oesophagus.

As previously described, the control group comprised 60 patients who underwent conventional LLGR, supplemented with cruroraphy and the creation of an antireflux gastric position.

Results and their discussion

In the early postoperative period and during follow-up up to 30 days (the period of immediate treatment outcomes), the dynamics of changes in laboratory parameters characterizing the manifestations of MS demonstrated a trend toward improvement. Fasting glycemia levels decreased, and laboratory indicators of dyslipidemia normalized (Table 3). Furthermore, the changes in these parameters on days 14-30 of the postoperative period became statistically significant compared to baseline values. In other words, the application of conventional LLGR had a positive impact on improving the laboratory markers of MS.

Against this background, stabilization of blood pressure was observed, with the average level reaching 128.9 ± 12.3 mmHg. These findings can be regarded as evidence of the effectiveness of conventional LLGR in patients with MS complicated by GERD.

Table 3

Dynamics of changes in biochemical indicators of MS in blood in patients of the control group

Indicators	Dynamics of the study			
	3-day	7-day	14-day	30-day
Fasting glycaemia (mmol/l)	6,51±2,2	6,28±1,93	5,63±1,12*	5,43±0,32*
Total cholesterol (mmol/l)	6,36±2,31	5,11±1,21	4,64±1,62*	3,73±1,18*
Triglycerides (mmol/l)	1,71±0,13	1,59±0,29	1,36±0,15*	1,08±0,15*
LDL cholesterol (mmol/l)	3,32±0,63	2,98±0,51	2,39±0,75*	2,11±0,33*

* $p < 0,05$ – reliable in relation to the level of the corresponding indicator at 3 days of postoperative period.

However, it should be noted that during this study period, particularly in the first two intervals (3-7 days), patients remained in the clinic under strict dietary restrictions, often including the use of parenteral nutrition. In our opinion, this could have influenced the observed trend toward normalization of blood parameters and blood pressure levels.

To obtain more reliable results regarding the effectiveness of conventional LLGR, it is necessary to consider the outcomes of the distant postoperative period, which will be described later.

Clinical signs of GERD during the evaluation of immediate treatment outcomes in the control group were documented 312 times in medical records, indicating an average of 1.3 signs per patient.

When compared with the preoperative period, no significant changes in the number of clinical signs (in particular complaints) of GERD were observed following the application of conventional LLGR.

The most frequently reported symptoms included heartburn (51.3%), followed by odynophagia (21.5%), dysphagia (18.3%), regurgitation (6.1%), and belching (2.9%).

Overall, no statistically significant differences in the frequency of clinical signs of GERD were identified. The minor reduction in clinical signs of GERD during the

postoperative period was attributed solely to the reduction in stomach volume and the use of probe decompression on the day following LLGR.

However, starting from day 14 of the postoperative period, clinical signs of GERD returned to baseline levels observed in the preoperative period. This directly indicates the limited efficacy of conventional LLGR in patients with MS complicated by GERD, even when supplemented with cruroraphy and antireflux positioning of the stomach.

In the control group, clinical signs of GERD were noted in 60 cases on the 3rd postoperative day, accounting for 19.2% of the total number of cases during the study period, with an average of 1 sign per patient. Heartburn (48.3%) and odynophagia (35%) were the most prevalent symptoms – Table 4.

Almost the same level of clinical signs of GERD manifestation was observed on day 7 of the postoperative period, with an average of 1.05 complaints per patient.

Meanwhile, already on 14-30 days of the postoperative period on the average per 1 patient there were 1.35 and 1.8 clinical signs of GERD, which indicated the progression of this disease. It should be noted that the dynamics of the frequency of such clinical sign as belching progressively decreased (3 times), which, apparently, was associated with a decrease in the volume of the stomach.

Table 4

Dynamics of changes in the frequency of clinical signs of GERD in MS patients after application of conventional LLGR

Signs of GERD	Dynamics of the postoperative period							
	3-days		7-days		14-days		30-days	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Heartburn	29	48,3	35	55,6	44	54,3	52	48,1
Odynophagia	21	35	16	25,4	16	19,8	14	13
Dysphagia	6	10	6	9,5	13	16	32	29,6
Belching	3	5	3	4,8	2	2,5	1	0,9
Regurgitation	1	1,7	3	4,8	6	7,4	9	8,3
Total	60	19,2	63	20,2	81	26	108	34,6
Average per 1 patient	1,0		1,05		1,35		1,8	

However, under these conditions, clinical signs such as regurgitation (9 occurrences) and dysphagia (more than 5 occurrences) worsened, which may directly suggest the persistence of the pathological process at the level of POP and the insufficiency of its sphincter mechanism. The results of these observations will be presented using the BAROS-2 scale.

We must acknowledge that, unfortunately, we were unable to resolve the issue of treating GERD under the conditions of conventional LLGR application.

In the postoperative period, 69 complications were recorded, averaging 1.15 complications per patient. This was due to the occurrence of multiple complications in the same patient.

According to the medical records, 9 distinct types of postoperative complications were observed in the control group of patients. Based on the Clavien-Dindo classification, 3 (33.4%) complications were classified as grade I, 4 (44.4%) as grade II, and 2 (22.2%) as grade III-A (Figure 1).

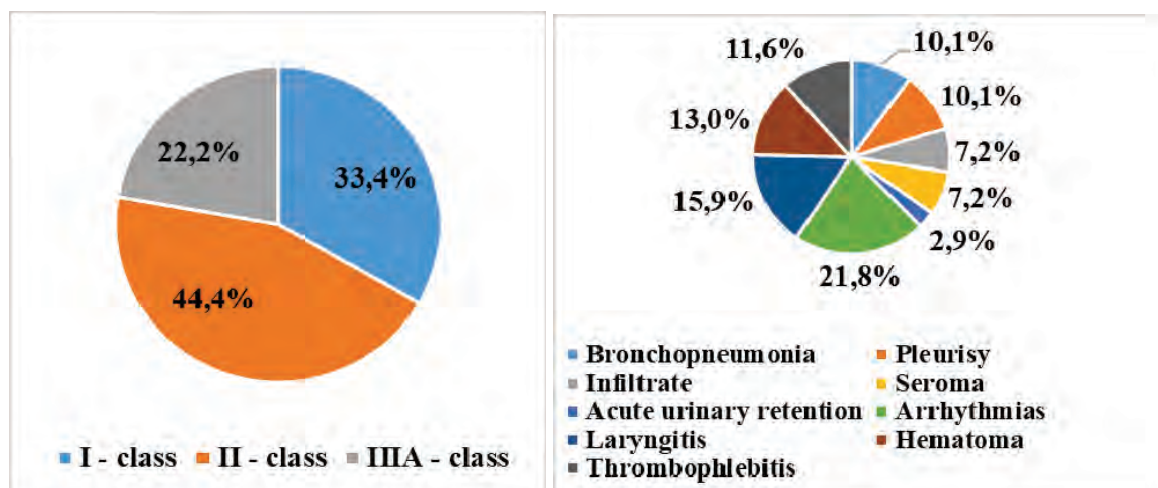


Fig 1. Postoperative complications in control group patients after conventional LLGR.

The class I complication subgroup encompassed postoperative wound hematoma and seroma, which did not necessitate any specialized medical or surgical intervention. All of these complications were easily resolved during the postoperative recovery period.

The class II complication subgroup included the onset of paroxysmal atrial fibrillation, saphenous vein thrombophlebitis, exacerbation of chronic laryngitis, and bronchopneumonia. These complications did not necessitate surgical treatment and were managed solely through additional pharmacological therapy.

The class III-A complication subgroup comprised exudative pleurisy and acute urinary retention. These complications required invasive interventions for resolution, including pleural puncture and bladder catheterization.

The most frequently observed complications were paroxysmal atrial fibrillation (class II, 15 cases – 21.7%),

exacerbation of chronic laryngitis (class II, 11 cases – 15.9%), postoperative wound hematoma (class I, 9 cases – 13%), saphenous vein thrombophlebitis (class II, 8 cases – 11.6%), bronchopneumonia (class II, 7 cases – 10.1%), exudative pleurisy (class III-A, 7 cases – 10.1%), inflammatory wound infiltrate (class I, 5 cases – 7.2%), wound seroma (class I, 5 cases – 7.2%), and acute urinary retention (class III-A, 2 cases – 2.9%).

On the third postoperative day following conventional LLGR, a total of 15 complications (21.7%) were recorded, including subcutaneous wound hematomas in 4 patients (26.7%), paroxysmal atrial fibrillation in 3 patients (20%), exacerbation of chronic laryngitis in 3 patients (20%), postoperative wound seroma in 2 patients (13.3%), acute urinary retention in 2 patients (13.3%), and inflammatory wound infiltrate in 1 patient (6.7%) (Figure 2).

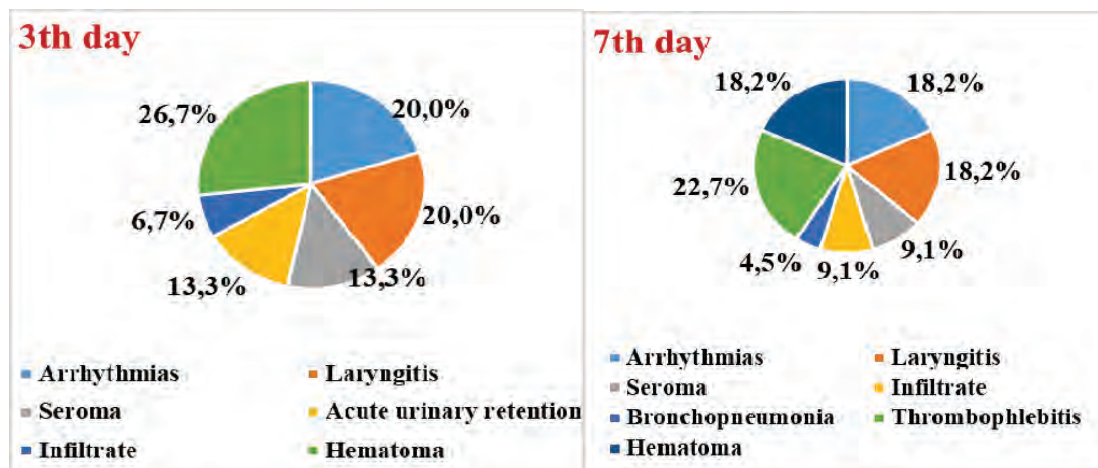


Fig 2. Dynamics of postoperative complications on days 3-7 in control group patients after conventional LLGR.

On the 7th postoperative day, we observed the highest incidence of complications (22 cases – 31.9%) following conventional LLGR, which included: saphenous vein thrombophlebitis in 5 (22.7%) patients, a complication not present in the earlier postoperative period; subcutaneous wound hematomas in 4 (18.2%) patients; paroxysmal atrial fibrillation in 4 (18.2%) patients; exacerbation of chronic laryngitis in 4 (18.2%) patients; seroma of the postoperative wound in 2 (9.1%) patients; inflammatory wound infiltrate in 2 (9.1%) patients; and bronchopneumonia in 1 (4.5%) patient.

On the 14th postoperative day, a total of 19 complications (27.5%) were identified following the application of conventional LLGR. These included paroxysmal atrial fibrillation in 5 patients (26.3%); bronchopneumonia in 4 patients (21.1%); saphenous vein thrombophlebitis in 2 patients (10.5%); exacerbation of chronic laryngitis in 2 patients (10.5%); inflammatory wound infiltrate in 2 patients (9.1%); and, for the first time, exudative pleuritis in 2 patients (9.1%). At this stage, complications such as subcutaneous hematoma formation and postoperative wound seroma were no longer observed (Figure 3).

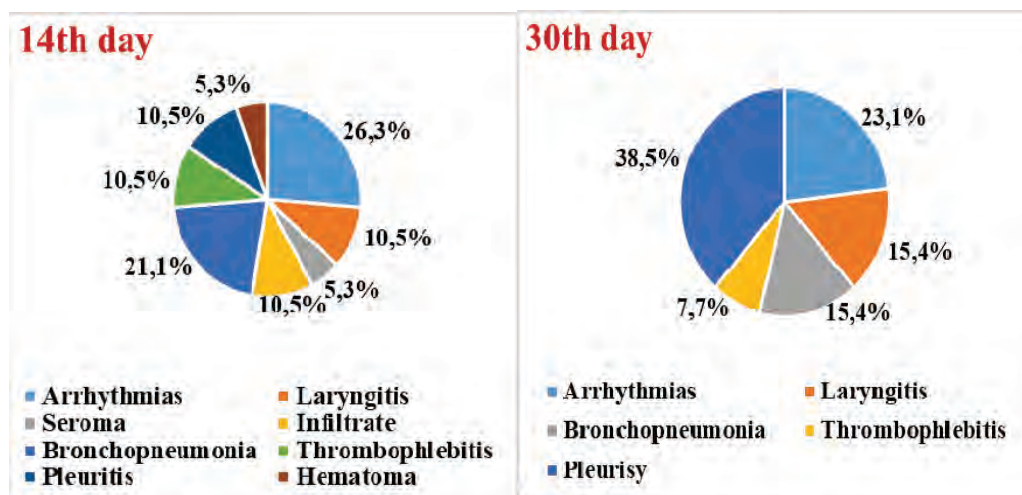


Fig 3. Dynamics of postoperative complications at 14-30 days in control group patients after conventional LLGR.

On the 30th postoperative day, a total of 13 complications (18.8%) were identified following the application of conventional LLGR. These included exudative pleurisy in 5 patients (38.5%), paroxysmal atrial fibrillation in 3 patients (23.1%), bronchopneumonia in 2 patients (15.4%), and exacerbation of chronic laryngitis in 2 patients (10.5%).

Thus, the analysis of the dynamics of postoperative complication incidence revealed that in patients of the control group, following conventional LLGR, complications directly or indirectly associated with GERD predominated throughout the study period (up to 30 days).

It is important to note that, in this context, we are primarily referring to extraesophageal manifestations of GERD. Cardiological and otorhinolaryngological forms of lesions, which manifested in the postoperative period as rhythm disturbances and exacerbation of chronic laryngitis, were particularly prominent. Subsequently, in these patients, under favorable conditions, and in the presence of vagus nerve and laryngeal involvement, bronchopneumonia developed, and in severe cases, exudative pleuritis. The latter course was more severe and did not conform to the standards of clinical practice. As an example, an excerpt from the case history is provided.

Example. Patient B. D., born in 1968, case history # 381/63, was admitted for treatment and evaluation at the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy for bariatric surgery due to obesity and type 2 diabetes mellitus (metabolic syndrome). During the examination, it was determined that the patient's metabolic syndrome was present against the background of gastroesophageal reflux disease (GERD). Instrumental investigations confirmed the presence of the extraesophageal manifestation of GERD in the form of chronic laryngitis and pharyngitis, clinically presenting with voice hoarseness and sore throat. The patient was also diagnosed with cardiac arrhythmia as a manifestation of ischemic heart disease. Additionally, according to the patient's account, gastroesophageal reflux episodes were associated with worsening arrhythmias, suggesting a possible etiological link between vagus nerve irritation and this disorder. Anthropometric measurements revealed a height of 1.85 meters, a weight of 112 kg, and a body mass index (BMI) of 41.1 kg/m².

Endoscopic examination revealed esophagitis and insufficiency of the esophagogastric sphincter. Laboratory tests demonstrated significant deviations, indicating hyperglycemia and dyslipidemia. Following preoperative preparation, the patient underwent laparoscopic longitudinal gastric resection with cruroraphy and fixation of the remaining portion of the gastric fundus and esophagus to the anterior crus of the diaphragm on 13.01.2021

On the 3rd postoperative day, the patient exhibited clinical symptoms of upper respiratory tract inflammation, including nasal congestion, productive cough, dyspnea, progressive hoarseness, and hyperthermia. Antibacterial therapy was continued. The patient was evaluated by a pulmonologist and an otorhinolaryngologist. Arrhythmic episodes occurred 3-4 times daily, necessitating appropriate pharmacological management. However, the patient's condition did not improve over time. Heartburn reappeared, accompanied by mild regurgitation of gastric contents, which subsequently progressed to refractory vomiting. The patient's body temperature remained at 38 °C, prompting

a modification of the antibiotic regimen. On the 7th postoperative day, chest X-ray confirmed the diagnosis of bilateral focal bronchopneumonia. The patient was transferred to the pulmonology department, where ongoing therapy included repeated pleural cavity punctures over a 21-day period. Prior to discharge, residual signs of gastroesophageal reflux were observed, and appropriate pharmacological therapy was prescribed. A few days after discharge, the patient returned to the clinic with complaints of epigastric pain, nausea, and vomiting. According to the patient, these symptoms occurred after consuming spicy food. Abdominal ultrasound did not reveal significant pathology. However, endoscopic evaluation identified erosions in the distal oesophagus, covering two-thirds of the gastric mucosal surface.

The patient was re-hospitalized and received infusion and supportive therapy for five days. Due to persistent disordered eating behavior, similar episodes recurred three additional times. After six months, the patient's condition remained relatively stable, but no significant improvements were achieved postoperatively. This clinical case demonstrates that the patient had been suffering from an extraesophageal form of GERD for an extended period. Against this background, metabolic syndrome progressed, predisposing the patient to postoperative complications and necessitating additional therapeutic interventions. The immediate outcomes of conventional LLGR in the control group revealed relatively low rates of «excellent» and «good» results. At the same time, «satisfactory» outcomes predominated across all assessment categories. Unfortunately, in 3 (5.0%) patients, immediate treatment outcomes were classified as «unsatisfactory» (Table 5). When evaluating the average immediate treatment results over the entire study period, «excellent» outcomes were observed in 5.8±0.97 cases, accounting for 9.6% of overall effectiveness, representing the lowest value within the group.

The «good» immediate outcomes following conventional LLGR were recorded in 13.5±4.55 cases, corresponding to 22.5% of total effectiveness.

Table 5

The distribution of immediate treatment outcomes in control group patients following conventional LLGR

Immediate results	Dynamics of the postoperative period							
	3-days		7-days		14-days		30-days	
	n=60	%	n=60	%	n=60	%	n=60	%
Excellent	0	0	2	3,3	6	10	15	25
Good	0	0	13	21,7	28	46,7	13	21,7
Satisfactory	38	63,3	34	56,7	19	31,7	29	48,3
Unsatisfactory	22	36,7	11	18,3	7	11,7	3	5

The «satisfactory» immediate outcomes following the application of conventional LLGR amounted to 30±7.3 units, representing precisely half of all indicators within this category among patients in the control group. The «unsatisfactory» immediate outcomes were recorded at 10.8±2.17 units, corresponding to 17.9% of the total effectiveness.

Throughout the study, the dynamics of immediate treatment outcomes exhibited variability. On the 3rd postoperative day, only «satisfactory» (63.3%) and «unsatisfactory» (36.7%) results were observed, primarily

due to the absence of clear signs of MS regression against the background of GERD. However, by the 7th postoperative day, the distribution of performance indicators for conventional LLGR spanned all levels of assessment.

Only 2 (3.3%) patients demonstrated complete resolution of GERD symptoms, absence of postoperative complications, and significant improvements in clinical and laboratory markers of MS (blood pressure, glycemia, and dyslipidemia). Unfortunately, in the remaining 58 (96.7%) patients, such results were not observed. In 78.4% of cases,

postoperative complications persisted, and clinical and laboratory markers of MS remained uncorrected against the background of GERD, while in 11 (18.3%) patients, deterioration in their condition was noted.

A similar trend was observed in the early postoperative period among patients in the control group by the 14th postoperative day. «Excellent» outcomes were recorded in only 10% of cases. Although the proportion of «good» outcomes more than doubled ($p < 0.05$), the proportion of «satisfactory» and «unsatisfactory» results remained substantial, accounting for nearly half of the control group (43.4%).

Even by the 30th postoperative day, the proportion of «satisfactory» results remained the highest among all categories, exceeding «excellent» outcomes by 1.9 times ($p < 0.05$) and «good» outcomes by 2.2 times ($p < 0.05$). At the same time, another 3 (5%) patients continued to demonstrate «unsatisfactory» immediate treatment results following conventional LLGR, attributed to the emergence of new postoperative complications against the persistence of MS and GERD symptoms.

The analysis of average scores throughout the postoperative period revealed that on the 3rd day after conventional LLGR, the score was 2.63 ± 0.46 points, which was 1.9 times lower than the maximum permissible value.

Over the subsequent postoperative period, this indicator showed an upward trend, reaching 3.1 ± 0.52 points by the 7th day, which was 1.6 times below the maximum permissible score.

By the 14th postoperative day, the mean score for immediate treatment outcomes had risen to 3.55 ± 0.71 points ($p < 0.05$), and by the 30th day, it reached 3.67 ± 0.81 points ($p < 0.05$), which remained 1.4 times below the permissible maximum score.

All 60 patients underwent reassessment in the long-term postoperative period at 3, 6, and 12 months to evaluate the effectiveness of MS treatment against the background of GERD following conventional LLGR.

The assessment of bariatric surgery outcomes in the long-term postoperative period using the BARROS-1 scale is particularly noteworthy, as it enables tracking the dynamics of weight loss in terms of %EWL (Table 6).

Table 6

Dynamics of body weight changes in control group patients in the long-term period following conventional LLGR

Criteria	Dynamics of the study in the postoperative period					
	3 months		6 months		12 months	
	n=60	Scores	n=60	Scores	n=60	Scores
The set of BMI is higher than the initial one	0	0	0	0	0	0
%EWL (0-24)	52	0	31	0	0	0
%EWL (25-49)	8	8	21	21	18	18
%EWL (50-74)	0	8	8	16	25	50
%EWL (75-100)	0	0	0	0	17	51

As shown in Table 6, on average, 3 months after the use of conventional LLGR, the weight loss of patients in the control group (86.7%) was mainly at the level of %EWL (0-24), that is, it actually had no significant changes relative to the baseline data. In the remaining cases (13.3%), weight loss was relatively pronounced, at the level of %EWL (25-49). A total of 8 (4.4%) of the possible maximum points were scored, which accounted for an average of 0.13 points per patient.

However, by 6 months following conventional LLGR, the weight loss dynamics became more pronounced, although the majority of patients in the control group (51.7%) experienced weight loss at the %EWL level of 0-24. In other cases, excess weight loss reached %EWL levels of 25-49 in 35% of patients and 50-74 in 13.3% of patients. The total score amounted to 37 points, representing only 20.6% of the maximum possible value. Additionally, 11.7% of patients fell into the 1-point category, while 8.9% were classified in the 2-point category. On average, each patient in the control group scored 0.62 points for the BAROS-1 components.

Exactly one year after undergoing conventional LLGR, no patients remained in the %EWL (0-24) weight loss category, indicating that all patients experienced excess weight reduction. As the rate of weight loss increased, 30% of patients reached the %EWL level of 25-49, the majority

(41.7%) achieved %EWL levels of 50-74, and 28.3% attained %EWL levels of 75-100. The total score amounted to 119 points, representing 66.1% of the maximum possible value, distributed as follows: 28.3% of patients received 3 points each, 27.8% received 2 points each, and 10% received 1 point each.

On average, 1 patient in the control group received 1.98 points 12 months after undergoing conventional LLGR.

Overall, an analysis of weight loss outcomes in patients from the control group following conventional LLGR demonstrated that only 28.3% achieved the ideal BMI, while the remaining patients were unable to reach this target despite the extended period of physiological changes. In our view, the persistence of GERD symptoms played a key role in limiting patients' progress, a factor that will be discussed in further detail.

An analysis of the BAROS-2 study results, which evaluated changes in clinical and laboratory markers of MS and GERD based on the parameters outlined in the second chapter of the dissertation, revealed a complex pattern of changes (Table 7). Over the long-term follow-up period after conventional LLGR, no deterioration in the course of MS against the background of GERD was observed. Notably, an improvement in the clinical manifestations of GERD, accompanied by enhanced laboratory parameters of MS, was detected in nearly half (46.7%) of the control

group as early as three months postoperatively. In 28.3% of patients, GERD symptoms resolved completely; however,

although laboratory markers of MS showed improvement, they did not return to normal values.

Table 7

Dynamics of changes in clinical manifestations of GERD and the pathological components of MS in patients of the control group in the long-term period following conventional LLGR

Criteria	Dynamics of the study in the postoperative period					
	3 months		6 months		12 months	
	n=60	scores	n=60	scores	n=60	scores
Worsening of the course of GERD and MS	0	0	0	0	0	0
No changes in clinical signs of GERD and laboratory signs of MS	15	0	11	0	4	0
Improvement of clinical signs of GERD and laboratory signs of MS	28	28	19	19	8	8
There are no signs of GERD, the indicators of MS symptoms have improved	17	34	21	42	38	76
There are no signs of GERD or MS.	0	0	9	27	10	30

Notably, in 25% of patients, both clinical and laboratory markers of MS and GERD remained unchanged, reflecting an unsatisfactory treatment outcome. Furthermore, it is important to highlight that three months after undergoing conventional LLGR, no cases of complete resolution of GERD and MS were observed, indicating limitations in the effectiveness of this treatment approach.

On average, patients in the control group accumulated a total of 62 points, representing 34.4% of the maximum possible score, with an average of 1.03 points per patient.

Only after reaching six months postoperatively following conventional LLGR in patients of the control group did we observe the first 9 cases (15%) of complete resolution of both clinical and laboratory signs of GERD and MS. During this study period, the overall positive outcome rate remained relatively high, with 31.7% of patients demonstrating improvement in GERD and MS symptoms, while in 35% of cases, GERD manifestations resolved against the background of persistent hyperglycemia and dyslipidemia.

In 11 (18.3%) patients from the control group, clinical manifestations of GERD and laboratory indicators of MS remained unchanged at this stage. These patients continued to experience heartburn, dysphagia, and other GERD-related symptoms alongside hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension, even in cases where dietary adherence was maintained.

The final evaluation conducted 12 months following conventional LLGR revealed that in 6.7% of cases, despite weight reduction, no significant improvement in MS and GERD was achieved. These patients required repeated hospitalizations for corrective therapy due to worsening conditions.

Statistical analysis indicated that, on average, each patient in the control group experienced 3.2 ± 0.9 hospitalizations within 12 months following conventional LLGR. These readmissions were frequently associated with intractable vomiting, persistent heartburn, hyperglycemia, hypertension, and other complications of the underlying conditions.

The total bed days for the control group amounted to 15.6 ± 0.3 , exceeding the standard benchmarks for bariatric surgery. Prolonged early postoperative recovery periods

were also noted in these patients due to postoperative complications. The aforementioned case exemplifies this trend, demonstrating that early postoperative complications often extend recovery times and adversely affect long-term outcomes following conventional LLGR in patients with MS and GERD.

Additionally, in 13.3% of patients, one year after conventional LLGR, clinical signs of GERD and laboratory markers of MS showed improvement but did not reach the desired therapeutic targets.

However, in 63.3% of patients, conventional LLGR resulted in complete resolution of GERD symptoms and improvement in MS-related laboratory parameters. These patients underwent subsequent rehabilitation in endocrinological dispensaries.

Complete resolution of both clinical and laboratory manifestations of MS and GERD was achieved in 16.7% of one year post-conventional LLGR patients, a result deemed suboptimal given the expected efficacy of this surgical approach for such pathological conditions.

Twelve months post-conventional LLGR, patients in the control group collectively scored 114 points on the questionnaire, representing 63.3% of the maximum possible score. This outcome was primarily driven (42.2%) by patients who experienced resolution of GERD symptoms while showing only partial improvement in MS-related laboratory parameters. The average score per patient in the control group was 1.9 points.

Quality of life assessment using the BAROS-3 questionnaire revealed that the majority of patients reported improvement, with 48.9% indicating «got better» and 32.2% reporting «significantly better.» However, 15% of patients reported no change in quality of life, while 3.3% and 0.6% reported «worsened» and «significantly worsened» outcomes, respectively.

Table 8 presents the distribution of patient responses to the questionnaire. These findings suggest that, despite overall improvements in self-esteem, physical, social, occupational, and sexual functioning, as well as eating behavior, certain parameters remained suboptimal in a subset of patients.

Table 8

Distribution of patients in the control group according to the results of the BAROS-3 questionnaire

The value of ratings	Number of patients by BAROS value category-3					
	S	PA	SA	WA	SA	EB
Significant deterioration	0	0	0	0	2	0
It's gotten worse	0	0	0	1	6	5
Without changes	12	7	0	4	18	13
It got better	29	28	38	29	19	33
Much better	19	25	22	26	15	9

C – self-esteem; PA – physical activity; SA – social activity; WA – work activity; SA – sexual activity; EB – eating behavior.

For example, 12 months after performing traditional LLGR, 1.7% of the surveyed patients' work activity worsened. There was also a deterioration in sexual activity (in 10% of patients) and eating behavior (in 8.3% of patients). At the same time, in 3.3% of patients, sexual activity after traditional LLGR worsened significantly.

The data on the absence of changes in the quality of life after traditional LLGR in patients with MS on the background of GERD are disappointing. It was expressed in the form of low self-esteem, still low physical (11.7%), work (6.7%) and sexual (30%) activity, as well as eating behavior (21.7%), which tends to increase weight in the future.

In general, in the context of the collected points, the most information was obtained regarding changes in social activity (20.5 points) and work activity (20 points). The lowest score was for sexual activity (9.75 points).

In general, patients in the control group scored 98 points, which was only 54.4% of the maximum possible value.

The assessment of Quality of life level using the GIQLI specific surgical questionnaire showed that patients scored 81.5 points after undergoing traditional LLGR surgery and during the examination they had the following average values: physical functioning – 23.4 ± 4.6 points, emotional component – 16.9 ± 3.5 points, function of the «upper» gastrointestinal tract – 16.3 ± 4.1 points, function of the «upper» gastrointestinal tract/lower» gastrointestinal tract – 18.2 ± 3.8 points, flatulence – 6.7 ± 1.2 points.

These data indicate the persistence of certain problems in the «upper» gastrointestinal tract, which reduced the emotional component of the quality of life of patients after undergoing traditional LLGR for the treatment of MS against the background of GERD.

In general, the unification of the long-term treatment results of patients with MS on the background of GERD in the control group who underwent traditional LLGR showed that in the period after 3 months of surgery, «satisfactory» results were achieved in 58.3% (35 patients) of cases and «good» results in 6.7% (4 patients) of cases.. Unfortunately, in 35% (21 patients) of patients, the results of surgical treatment of MS with GERD were not encouraging («unsatisfactory»).

6 months after the operation, the greater half of the patients (31 patients – 51.7%) also had «satisfactory» treatment results. The number of patients with «good» treatment results increased by 2 times compared to the previous period (11 patients – 18.3%). There were patients (3 patients – 5%) with «excellent» treatment results. However, in 15 (25%) patients, the results of traditional LLGR were still rated as «unsatisfactory».

Only 1 year after performing the traditional LLGR, the long-term results of treatment of patients changed their numerical structure. The number of patients with «excellent» treatment results increased to 17 (28.3%) cases. The indicator of «good» treatment results also increased to 41.7% (25 patients).

The frequency of «satisfactory» treatment results was 16.7% (10 patients), which was achieved by repeated hospitalization of patients to correct the identified disorders associated with both MS and GERD.

Unfortunately, in 8 (13.3%) patients, the results of using traditional LLGR turned out to be «unsatisfactory», which led to a decrease in the overall effectiveness rating of this type of BO in the treatment of patients with MS on the background of GERD.

All of the above may directly indicate the low effectiveness of traditional LLGR in patients with MS with GERD, which does not allow achieving the desired effective result due to the complex interrelationships of a number of pathological processes that exacerbate the course of the disease itself and lead to a decrease in the effectiveness of this type of surgery in the long term.

Thus, evaluation of the results of the effectiveness of traditional LLGR in patients with MS on the background of GERD revealed the presence of low values of «excellent» and «good» treatment outcomes both in the immediate (9.6% and 22.5%) and in the long-term (11.1% and 22.2%) postoperative periods of treatment due to the high incidence of postoperative complications. (in the early period, up to 1.15 units per 1 patient) and recurrence of GERD. All this required repeated hospitalizations of patients to the clinic (an average of 3.2 ± 0.9 times) with an extension of treatment time (up to 15.6 ± 0.3 bed days), which indicates a decrease in the patients' life expectancy while maintaining the components of MS.

The listed reasons for the unsatisfactory treatment results of patients in the control group may indicate the need for more effective solutions to the surgical problem associated with the technical side of LLGR.

The presented analysis of the results of treatment of patients with MS on the background of GERD in patients of the control group showed that even with the use of traditional methods for the formation of the antireflux position of the stomach and the elimination of hernias of the esophageal opening of the diaphragm during the LLGR, it did not lead to any significant changes in the pathology of the esophagus. In this case, we get a result regarding the treatment of MS, however, if GERD is preserved, we were unable to achieve the maximum effect from BS.

The LG modification was based on the principle of creating an anti-reflux cuff, which, along with techniques for creating an anti-reflux position of the stomach, would block the flow of gastric contents into the esophageal cavity.

This type of problem solving was based on the results of an analysis of the unsatisfactory results of using traditional LLGR.

Known methods of surgical intervention in the treatment of patients with GERD involve the implementation of Nissen fundoplication.

However, when performing LLGR, due to a decrease in the volume of the stomach, especially in its fundal part, performing such an operation is considered impossible for both anatomical and technical reasons.

In this regard, A. S. Allakhverdyan and his coauthor. (2009) proposed a new approach to the elimination of GERD by applying crurorhaphy with the creation of an anti-reflux position of the stump of the stomach. The essence of this method is to perform LLGR with mobilization of the diaphragmatic legs and the esophageal orifice of the diaphragm, performing posterior and anterior crurorhaphy with suturing in the following order: the stump of the stomach floor, the left diaphragmatic leg, the wall of the esophagus, the right diaphragmatic leg.

However, as our practice has shown, the disadvantage of this method is the development of retention of esophageal and gastric contents in the postoperative period. We also came to the conclusion that the use of crurorhaphy alone is not effective in eliminating GERD.

The objective of our proposed method was to create anatomical conditions to prevent reflux in patients with TS on the background of GERD after performing LLGR («LLGR method in patients with MS on the background of GERD» FAP № . 2610 dated 10.17.2024).

Our modified LLGR was performed as follows:

At the first stage, access to the abdominal cavity was carried out by installing trocars. After the revision of the abdominal organs, access was made to the omentum sac, with the mobilization of the stomach along the large curvature and along the gastro-diaphragmatic ligament. After installing an intragastric calibration probe 36 Fr, sleeve resection of the stomach was performed along it using a suturing device.

After reaching the hemostasis of the stapler line, anterior and then posterior crurorhaphy was performed. Next, the free part of the large omentum was mobilized on a vascular pedicle of sufficient length to be transferred to the diaphragmatic surface of the abdominal cavity. Using the mobilized part of the large omentum, a cuff was formed around the abdominal part of the esophagus. This cuff from the large omentum was tightly sewn around the abdominal part of the esophagus on a calibration probe 36 Fr.

The subsequent stages of the operation were standard: drainage of the abdominal cavity, removal of the severed part of the stomach and suturing of trocar wounds.

The optimal option for performing LLGR in patients with MS on the background of GERD is a technically feasible option for creating an antireflux position of the stomach with the formation of an antireflux cuff around the abdominal part of the esophagus due to tight stitching of the mobilized part of the large omentum on the calibration probe 36 Fr.

The modified LLGR method in patients with MS on the background of GERD was used in 60 patients (the main group). A comparative assessment of the immediate treatment results showed that, thanks to the use of our modified laparoscopic longitudinal gastric resection in patients with metabolic syndrome on the background of gastroesophageal reflux disease, it increased the frequency of «excellent» results from an average of 9.6% to 24.2% of cases, that is, 2.5 times, «good» results – from 22.5% to 42.9% to reduce the frequency of «unsatisfactory» results of treatment of this disease from 17.9% to 8.3%, that is, by 1.9 times, and to reduce the frequency of «unsatisfactory» results of treatment of this disease from 17.9% to 8.3%, that is, by 2.2 times. The use of the modified LLGR method made it possible in the early postoperative period, by improving the condition of patients, to reduce the number of inpatient bed days from 16.6 ± 3.5 to 7.2 ± 2.2 bed days, that is, 2.3 times.

Thanks to the technical improvement of performing LPRJ with the formation of an additional cuff from a large seal, in the distant postoperative period, the overall recurrence rate of reflux esophagitis significantly decreased from 11.7% to 3.3% ($t=2.482$). Only in 2 observations was the development of grade 1 and grade 3 reflux esophagitis noted. Moreover, these complications occurred in patients who had grade 4 reflux esophagitis in the preoperative period (Table 9).

Table 9

Recurrence Rate of Reflux Esophagitis in Clinical Groups

Grade of Reflux Esophagitis	Control Group	Main Group	Student's t-test
1	1 (1,7±1,2%)	1 (1,7±1,2%)	0,000
2	3 (5,0±2,0%)	0 (0%)	2,513
3	2 (3,3±1,6%)	1 (1,7±1,2%)	0,828
4	1 (1,7±1,2%)	0 (0%)	1,426
Total	7 (11,7±2,9%)	2 (3,3±1,6%)	2,482

A comparative assessment of long-term treatment results showed that due to the use of our modified LLGR in patients with MS on the background of GERD, it increased the frequency of «excellent» results from an average of 11.1% to 23.3% of cases (2.1 times), «good» results – from 22.2% to 50% (2.25 times), to completely avoid cases with «unsatisfactory» results of treatment of this disease, as well as to reduce the frequency of repeated hospitalizations to

the clinic by 3.9 times, and the number of beds-days – by 3 times, which indicates an improvement in the results of treatment of patients, an increase in the quality of life and a reduction in the duration of disability.

Conclusions

1. The reasons for the unsatisfactory treatment results of patients after the use of traditional laparoscopic

longitudinal gastric resection, characterized by low values of «excellent» and «good» treatment results, both in the immediate (9.6% and 22.5%, respectively) and in the long-term (11.1% and 22.2%) periods, are the development of a high incidence of postoperative complications (up to 1.15 units per 1 patient) and recurrence of gastroesophageal reflux disease. All this required repeated hospitalizations of patients to the clinic (an average of 3.2 ± 0.9 times) with an extension of treatment time (up to an average of 15.6 ± 0.3 bed days), which in turn caused a decrease in the quality of life of patients against the background of the preservation of the components of the metabolic syndrome.

2. The optimal option for laparoscopic longitudinal gastric resection in patients with metabolic syndrome on the background of gastroesophageal reflux disease is a technically feasible option for creating an anti-reflux position of the stomach with the formation of an anti-reflux cuff around the abdominal part of the esophagus by tightly stitching the mobilized part of the large omentum on the calibration probe 36 Fr.

3. The use of modified laparoscopic longitudinal gastric resection in patients with metabolic syndrome on the background of gastroesophageal reflux disease improved the results of immediate treatment results in

the form of an increase in the frequency of «excellent» results from an average of 9.6% to 24.2% of cases, that is, 2.5 times, «good» results – from 22.5% to 42.9%, that is by 1.9 times, as well as to reduce the frequency of «unsatisfactory» treatment results from 17.9% to 8.3%, that is, by 2.2 times. The effectiveness of the modified laparoscopic longitudinal gastric resection made it possible in the early postoperative period to reduce the number of inpatient bed days from 16.6 ± 3.5 to 7.2 ± 2.2 bed days, that is, by 2.3 times.

4. The use of modified laparoscopic longitudinal gastric resection in patients with metabolic syndrome on the background of gastroesophageal reflux disease improved the results of long-term treatment results in the form of an increase in the frequency of «excellent» results from an average of 11.1% to 23.3% of cases, that is, 2.1 times, «good» results – from 22.2% to 50%, that is by 2.25 times, to completely avoid cases with «unsatisfactory» results of treatment of this disease, as well as to reduce the frequency of repeated hospitalizations to the clinic by 3.9 times, and the number of beds-days – by 3 times, which indicates an improvement in the results of treatment of patients, an improvement in the quality of life and a reduction in the duration of disability.

References:

1. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EYu, Ballyuzek MF, Barinova IV. Konsensusnoe mnenie rossiyskikh ekspertov po profilaktike, diagnostike i lecheniyu serdechno-sosudistoy toksichnosti protivopukhlovooy terapii. [Consensus opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy] Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2021(9):152-233. (In Russian) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/soglasovannoe-mnenie-rossiyskikh-ekspertov-po-profilaktike-diagnostike-i-lecheniyu-serdechno-sosudistoy-toksichnosti>
2. Mardanov B., Kurbaniyazov Z., Davlatov S., Rakhmanov K. Obosnovanie odnovermennyykh operatsiy na organakh bryushnoy polosti i bryushnoy stenke u patsientov s ventral'noy gryzhey. [Rationale for simultaneous operations on the abdominal organs and the abdominal wall in patients with a ventral hernia] Mezhdunarodnyy zhurnal farmatsevticheskikh issledovaniy. 2020;12:1922-30. (In Russian)
3. Uspenskiy Yu, Fominykh Yu, Sousova Ya, Gulunov Z, Niyazov R. Gastroenterologicheskie proyavleniya metabolicheskogo sindroma. [Gastroenterological manifestations of metabolic syndrome.] Vrach. 2018;29(12):3-8. (In Russian) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gastroenterologicheskie-proyavleniya-metabolicheskogo-sindroma>
4. Fominykh YuA, Gorbacheva IA, Uspenskiy YuA, Gulunov Zh. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' u patsientov s metabolicheskim sindromom. [Gastroesophageal reflux disease in patients with metabolic syndrome] Meditsinskiy al'favit. 2018;2(20):48-51. (In Russian)
5. Peteneva EV, Salmina AB, Berdnikov SI, Salmin BB, Abramov VG, Medvedeva NN. Pishchevod Barretta i adenokartsinoma pishchevoda: biomarkery proliferatsii, apoptoza, autofagii i angiogeneza (obzor literatury). [Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: biomarkers of proliferation, apoptosis, autophagy, and angiogenesis (literature review)] Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2020;19(4):226-34. (In Russian)
6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pischevod-barretta-i-adenokartsinoma-pischevoda-biomarkery-proliferatsii-apoptoza-autofagii-i-angiogeneza-obzor-literatury>
7. Zvenigorodskaya LA, Lychkova AE, Shinkin MV, Puzikov AM. Narusheniya motornoy funktsii verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta s razvitiem gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni pri abdominal'nom ozhireniy. [Disorders of the motor function of the upper digestive tract with the development of gastroesophageal reflux disease in abdominal obesity] Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018;6(154):22-8. (In Russian) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-motornoy-funktsii-verkhnikh-otdelov-pischevaritel'nogo-trakta-s-razvitiem-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni-pri>
8. Teshaeov OR, Ruziev US, Tavasharov BN, Zhumaev NA. Effektivnost' bariatricheskoy i metabolicheskoy khirurgii v lechenii ozhireniya. [The effectiveness of bariatric and metabolic surgery in the treatment of obesity] Meditsinskie novosti. 2020;6(309):64-6. (In Russian) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-bariatricheskoy-i-metabolicheskoy-hirurgii-v-lechenii-ozhireniya>
9. Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Troshina EA, Mazurina NV, Shestakova EA. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu morbidnogo ozhireniya u vzroslykh. 3-y peresmotr (lechenie morbidnogo ozhireniya u vzroslykh). [National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision (treatment of morbid obesity in adults).] Ozhirenie i metabolism. 2018;15(1):53-70. (In Russian) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/natsionalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-lecheniyu-morbidnogo-ozhireniya-u-vzroslykh-3-iy-peresmotr-lechenie-morbidnogo-ozhireniya-u>
10. Tron'ko MD, Orlenko VL, Savolyuk SI, Krest'yanov MYu, Dobrovinka OV, Glagoleva AYU, i dr. Rol' metabolicheskoy khirurgii v lechenii patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa i ozhireniem. [The role of metabolic surgery in the treatment of patients with type 2 diabetes and obesity.] Natsional'nyy endokrinologicheskiy zhurnal. 2019;15(3):236-45. (In Russian) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-metabolicheskoy-hirurgii-v-lechenii-patsientov-s-sakharnym-diabetom-2-tipa-i-ozhireniem>
11. Khitryan AG, Mezhdunets AV, Starzhinskaya OB, Voronova OV, Veliev KS, Orekhov AA, i dr. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov lecheniya morbidnogo ozhireniya s ispol'zovaniem operatsii mini-zheludochnogo shuntirovaniya s sozdaniem apparatnogo i ruchnogo

- gastroenteroanastomoza. [A comparative analysis of the results of morbid obesity treatment using mini-gastric bypass surgery with the creation of hardware and manual gastroenteroanastomosis] Endoskopicheskaya khirurgiya. 2018;24(6):19. (In Russian)
12. Vetoshkin VA, Gladyshev DV, Sushentseva NN, Apal'ko SV, Shimanskiy VS, Moiseev ME. i dr. Laparoskopicheskaya prodol'naya rezektsiya zheludka: ot dalennye rezul'taty i prediktory retsidiva ozhireniya. rak molochnoy zhelezy. [Laparoscopic longitudinal gastric resection: long-term results and predictors of obesity recurrence. breast cancer.] Meditsinskoe obozrenie. 2024;8(4):186-94. (In Russian)
13. Kim DA, Anishchenko BB, Tsin AO, Kozlov AV, Nasonova Yu N. i dr. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti zheludochnogo shuntirovaniya i invaginatsionnoy kardioplastiki u patsientov s gastroezofageal'noy refluksnoy bolezn'yu posle prodol'noy rezektsii zheludka. [Comparative evaluation of the effectiveness of gastric bypass surgery and invagination cardioplasty in patients with gastroesophageal reflux disease after longitudinal gastric resection] Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii. 2024;27(2):19-28. (In Russian)
14. Khitryan AG, Neymark AE, Mezherits AV, Starzhinskaya OB, Orekhov AA, Voronova OV. Patomorfologicheskie aspekty razvitiya biliarnogo refluksa posle operatsii mini-zheludochnogo shuntirovaniya. [Pathomorphological aspects of the development of biliary reflux after mini-gastric bypass surgery.] Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova. 2019;178(5):22-30. (In Russian)
15. Berko OM, Kornyshev OV, Mekhtiev SN, Neymark AE. Optimizatsiya vybora bariatricheskogo vmeshatel'stva u patsientov s izzhogoy i gastroezofageal'noy refluksnoy bolezn'yu. [Optimization of the choice of bariatric intervention in patients with heartburn and gastroesophageal reflux disease] Moskovskiy khirurgicheskij zhurnal. 2022;9(3):106-15. (In Russian)
16. Alaev DS, Britvin TA, Erin SA, Gololobov GYu, Ovchinnikova UR. Prodol'naya rezektsiya zheludka pri ozhireнии i gastroezofageal'noy refluksnoy bolezn'i: otsenka posleoperatsionnogo refluksa. [Longitudinal gastric resection in obesity and gastroesophageal reflux disease: assessment of postoperative reflux] Moskovskiy khirurgicheskij zhurnal. 2023;30:36-42. (In Russian)
17. Khitryan AG, Starzhinskaya OB, Mezherits AV, Veliev KS, Zavgorodnyaya RN, Orekhov AA. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn' u patsientov s ozhireniem razlichnoy stepeni tyazhesti i sakharnym diabetom. [Gastroesophageal reflux disease in patients with obesity of varying severity and diabetes mellitus.] Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2018;21(3):129-37. (In Russian)
18. Anishchenko BB, Kim DA, Shumkov AA, Smagin AA. Laparoskopicheskaya prodol'naya rezektsiya zheludka s dvoynym tranzitom v lechenii ozhireniya v sochetanii s sakharnym diabetom II tipa i GERB. [Laparoscopic longitudinal gastric resection with double transit in the treatment of obesity in combination with type II diabetes and GERD] Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020;10(182):83-7. (In Russian)
19. Bilski J, Pinkas M, Wojcik-Grzybek D, Magierowski M, Korbut E, Mazur-Bialy A, et al. Role of Obesity, Physical Exercise, Adipose Tissue-Skeletal Muscle Crosstalk and Molecular Advances in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3942. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms23073942> PMID: 35409299; PMCID: PMC8999972.
20. Hsieh YH, Wu MF, Yang PY, Liao WC, Hsieh YH, Chang YJ, et al. What is the impact of metabolic syndrome and its components on reflux esophagitis? A cross-sectional study. BMC Gastroenterol. 2019;19(1):33. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12876-019-0950-z> PMID: 30782138; PMCID: PMC6381695.
21. Andreeva EI. Osobennosti lecheniya patsientov s gastroezofageal'noy refluksnoy bolezn'yu. [Peculiarities of treatment of patients with gastroesophageal reflux disease.] Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2018;99(1):78-84. (In Russian)
22. Karimian M, Salamati M, Azami M. The relationship between metabolic syndrome and increased risk of Barrett's esophagus: an updated systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):138. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12876-020-01267-2> PMID: 32375671; PMCID: PMC7412848.
23. Galimov OV, Ziangirov YuA, Safin YaN, Khanov VO, Kostina YuV, Minigalin DM. Opyt vypolneniya khirurgicheskikh vmeshatel'stv u patsientov s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem. [Experience in performing surgical interventions in overweight and obese patients] Meditsinskiy i farmatsevticheskij zhurnal «Pul's». 2019;21(8):71-6. (In Russian)
24. Fu S, Xu M, Zhou H, Wang Y, Tan Y, Liu D. Metabolic syndrome is associated with higher rate of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. Neurogastroenterol Motil. 2022;34(5): e14234. DOI: <http://doi.org/10.1111/nmo.14234> PMID: 34378835.
25. El-Serag HB, Thrift AP. Obesity and gastroesophageal reflux disease. In: The Esophagus, 2021; 624-32. DOI: <http://doi.org/10.1002/9781119599692.ch36>
26. Alimi Y, Azagury DE. Gastroesophageal Reflux Disease and the Patient with Obesity. Gastroenterol Clin North Am. 2021;50(4):859-70. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.08.010> PMID: 34717875.
27. Nau P, Jackson HT, Aryaie A, Ibele A, Shouhed D, Lo Menzo E, et al. Surgical management of gastroesophageal reflux disease in the obese patient. Surg Endosc. 2020;34(1):450-7. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00464-019-07231-w> PMID: 31720811.
28. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. Obes Surg. 2023;33(1):3-14. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11695-022-06332-1> PMID: 36336720; PMCID: PMC9834364.

МОДИФІКОВАНИЙ МЕТОД ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ПОДОВЖНЬОЇ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКА ПРИ ХІРУРГІЙНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ НА ФОНІ ГАСТРОЕЗОФАГЕЛІЇ

С. С. Давлатов¹, Б. З. Хамдамов¹, М. Ш. Хакімов², А. Б. Хамдамов¹, І. Б. Хамдамов¹

Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно¹ (м. Бухара, Узбекистан),
Ташкентська медична академія² (м. Ташкент, Узбекистан)

Резюме.

Ожиріння та метаболічний синдром також є основними факторами розвитку захворювань серцево-судинної системи, летальність від яких, за статистичними даними, займає перше місце. Все це свідчить про важливість проведення наукових досліджень патологій з коморбідним перебігом.

Мета дослідження. Розробка модифікованої методики лапароскопічної подовжньої резекції шлунку при хірургічному лікуванні хворих на метаболічний синдром на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Матеріали та методи. Робота заснована на проведенні подвійного когортного порівняльного аналізу двох груп хворих, які були відібрані протягом 2020-2023 років. Загалом у дослідженні взяли участь 120 хворих. При цьому хворі, які перебували на

лікуванні та обстеженні у відділенні хірургії багатoproфiльної клініки Ташкентської медичної академії з 2020 по 2021 роки, склали контрольну групу, а з 2022 по 2023 роки – основну групу.

Результати та їх обговорення. У ранньому післяопераційному періоді і в подальші терміни до 30 днів динаміка зміни лабораторних показників, що характеризують прояв метаболічного синдрому, мала тенденцію до покращення. Показник глікемії натще знижувався, відбувалася нормалізація лабораторних показників дисліпідемії. При цьому зміни показників на 14-30 день післяопераційного періоду набували достовірного характеру в порівнянні з вихідними значеннями.

Висновки. Використання модифікованої лапароскопічної подовжньої резекції шлунку у хворих із метаболічним синдромом на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби дозволило покращити результати віддаленого лікування у вигляді підвищення частоти «відмінних» результатів у середньому з 11,1% до 23,3% випадків, тобто у 2,1 рази, «добрих» результатів – з 22,2% до 50%, тобто у 2,25 рази, повністю уникнути випадків з «недовольними» результатами лікування цього захворювання, а також скоротити частоту повторних госпіталізацій у клініку у 3,9 рази, а кількість ліжко-днів – у 3 рази, що свідчить про поліпшення результатів лікування хворих, підвищення якості життя та скорочення термінів втрати працездатності.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; хворі з метаболічним синдромом; лапароскопічна подовжня резекція шлунку; результат.

Contact information:

Salim Davlatov – DSc, professor of the Department of Faculty and Hospital Surgery. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>

Bakhtiyor Khamdamov – head of department of the Faculty and Hospital Surgery. DSc, professor. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3569-6688>

e-mail: dr.hamdamov@mail.ru

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665311>

Murod Khakimov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Surgery of the Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2216-3700>

e-mail: murad_72@mail.ru

Alisherjon Khamdamov – assistant of department of the Faculty and Hospital Surgery. DSc, professor. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6614-4806>

e-mail: dr.aliyowa@gmail.com

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665699>

Ilkhomjon Khamdamov – associate professor at the Department of Surgical Diseases in Family Medicine. Candidate of Medical Sciences, Associate Professor. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5104-8571>

e-mail: mr.ilyuwa@mail.ru

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58914842300>

Контактна інформація:

Давлатов Салім Сулаймонович – д.мед.н., професор кафедри факультетської та госпітальної хірургії Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>

Хамдамов Бахтієр Заріфович – завідувач кафедри факультетської та госпітальної хірургії, д.мед.н., професор. Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3569-6688>

e-mail: dr.hamdamov@mail.ru

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665311>

Хакімов Мурод Шавкатович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри факультетської та госпітальної хірургії Ташкентської медичної академії (м.Ташкент, Узбекистан)

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2216-3700>

e-mail: murad_72@mail.ru

Хамдамов Алішержон Бахтієрович – асистент кафедри факультетської та госпітальної хірургії. Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно (м.Бухара, Узбекистан)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6614-4806>

e-mail: dr.aliyowa@gmail.com

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665699>

Хамдамов Ілхомжон Бахтієрович – доцент кафедри хірургічних хвороб у сімейній медицині, к.мед.н., доцент, Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно (м.Бухара, Узбекистан)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5104-8571>

e-mail: mr.ilyuwa@mail.ru

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58914842300>



Received for editorial office on 14/01/2025
Signed for printing on 20/03/2025

UDC: 340.6+343

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.21

SPECIFICS OF PEDIATRIC INJURIES
ASSOCIATED WITH THE USE OF PERSONAL
ELECTRIC MOBILITY DEVICESYu. Kotsyubynska¹, N. Kozan¹, V. Chadiuk¹,
T. Kotyk¹, I. Ivaskevych¹, A. Kotsyubynsky²Ivano-Frankivsk National Medical University¹,
Ivano-Frankivsk National Technical University of Oil and Gas²
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)**Summary**

Injuries among children resulting from the use of personal electric mobility devices are common and contribute to a range of adverse societal outcomes, including increased financial strain on healthcare systems, instances of disability, pediatric mortality, and other related consequences. Consequently, investigating the characteristics of pediatric injuries associated with this type of trauma is of paramount importance, as the findings may serve as a foundation for the development and implementation of preventive strategies.

Objective. *To delineate the structure of pediatric trauma and injury mechanisms associated with personal electric mobility devices across different age groups; to compare injury patterns resulting from electric scooters, hoverboards, and electric bicycles; and to examine the correlation between the use of basic protective equipment and the manifestation of trauma.*

Materials and Methods. *The study utilized forensic medical data, including radiographic and computed tomography (CT) imaging, sourced from inpatient records at the Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital and forensic medical examinations conducted at the Ivano-Frankivsk Regional Bureau of Forensic Medicine. The sample comprised 50 children aged 4-18 years who sustained injuries while using personal electric mobility devices.*

Results. *Traumatic brain injuries accounted for 72% of cases involving electric scooters, 24% for hoverboards, and 3% for electric bicycles. Neck trauma was observed in 75% of electric scooter cases, 25% for hoverboards, and none for electric bicycles. Upper limb injuries were reported in 45% of electric scooter cases, 48% for hoverboards, and 6% for electric bicycles. Lower limb injuries were documented in 56% of electric scooter cases, 37% for hoverboards, and 5% for electric bicycles. Chest trauma was most prevalent in electric bicycle cases (75%), followed by hoverboards (20%) and electric scooters (5%). The absence of basic protective equipment was found to significantly influence the frequency of injuries among children.*

Conclusions. *The study elucidated the structure of pediatric trauma associated with the use of personal electric mobility devices. The findings demonstrated that the lack of basic protective equipment significantly impacts the incidence of injuries among children across various age groups.*

Keywords: *Traffic Injury; Childhood; Personal Electric Mobility Device Injury; Injury Mechanism; Traumatic Brain Injury.*

Introduction

The 21st century marks a period of significant advancement in micromobility, characterized by the rapid proliferation of light electric vehicles, such as e-scooters and e-bikes, in urban centers and metropolitan areas. In Ukraine, the development of personal light transport has been particularly notable, encompassing over 12 types of devices, including Segways, electric unicycles, rollerblades, electric rollerblades, hoverboards, and others. Concurrent with the increasing prevalence of personal electric micromobility devices on roadways, there has been a consistent rise in traffic-related accidents and associated injuries [1-4].

Annually, thousands of individuals, including children, sustain injuries or disabilities due to accidents involving personal electric mobility devices, leading to profound impacts on family life and broader societal well-being [5-7].

The anatomical and physiological characteristics of children render them more susceptible to distinct injury mechanisms and higher injury rates compared to adults, potentially exerting detrimental effects on their development [8-9]. Consequently, investigating the structure, mechanisms, and consequences of pediatric injuries resulting from the use of personal electric mobility devices is of considerable relevance. Such research can inform the development of preventive measures, including age restrictions and mandatory use of basic safety equipment, to mitigate the risk of injuries among children utilizing these devices.

Objective. To determine the structure of pediatric trauma and injury mechanisms associated with personal electric mobility devices across different age groups, and to compare injury patterns resulting from electric scooters, hoverboards, and electric bicycles.

Materials and Methods

The study utilized forensic medical data, including radiographic and computed tomography (CT) imaging, obtained from inpatient records at the Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital and forensic examinations conducted at the Ivano-Frankivsk Regional Bureau of Forensic Medicine. The study cohort comprised 50 children aged 4-18 years who sustained injuries while using personal electric mobility devices. Injuries were categorized by age group: Group 1 – males and females aged 4-6 years (10 individuals); Group 2 – aged 7-9 years (10 individuals); Group 3 – aged 10-13 years (10 individuals); Group 4 – aged 14-18 years (10 individuals).

Inclusion criteria consisted of voluntary consent from parents or guardians and an age range of 4-18 years for individuals injured while using personal electric mobility devices. For cases involving forensic examinations, additional consent was obtained from the relevant investigative authority (police investigator). The scope and methods of the study comply with Helsinki Declaration principles on biomedical research (1974), as amended at the 41st International Assembly in Hong Kong (1989),

involving human subjects. The study ensured adherence to core principles: respect for persons, informed consent, and risk-benefit assessment.

Results and Discussion

Analysis of morphological injury characteristics across different age groups and device types (electric scooter, self-balancing hoverboard (hereafter hoverboard), electric bicycle) revealed characteristic neck, upper and lower limb, chest, and traumatic brain injuries (Fig. 1).

Traumatic brain injuries were most frequently associated with electric scooters (72% of total cases), followed by hoverboards (24%) and electric bicycles (3%). Neck injuries were observed in 75% of electric scooter cases, 25% of hoverboard cases, and none in electric bicycle cases. Upper limb injuries were reported in 45% of electric scooter cases, 48% of hoverboard cases, and 6% of electric bicycle cases. Lower limb injuries were

documented in 56% of electric scooter cases, 37% of hoverboard cases, and 5% of electric bicycle cases. Chest trauma was most prevalent in electric bicycle cases (75%), followed by hoverboards (20%) and electric scooters (5%).

These findings are consistent with those reported by McKay W, et al. 2023 [10], confirming that e-scooter and hoverboard users predominantly experience traumatic brain and limb injuries, whereas e-bike users are more likely to sustain chest injuries, with fewer instances of limb and brain injuries.

The absence of basic protective equipment was found to significantly influence the frequency of injuries among children. The correlation between injury frequency and the presence or absence of basic protective equipment (e.g., helmets, knee pads) is illustrated in Fig. 2. These findings are corroborated by other studies examining the impact of helmet use on the occurrence and severity of injuries among electric scooter users [11,12].

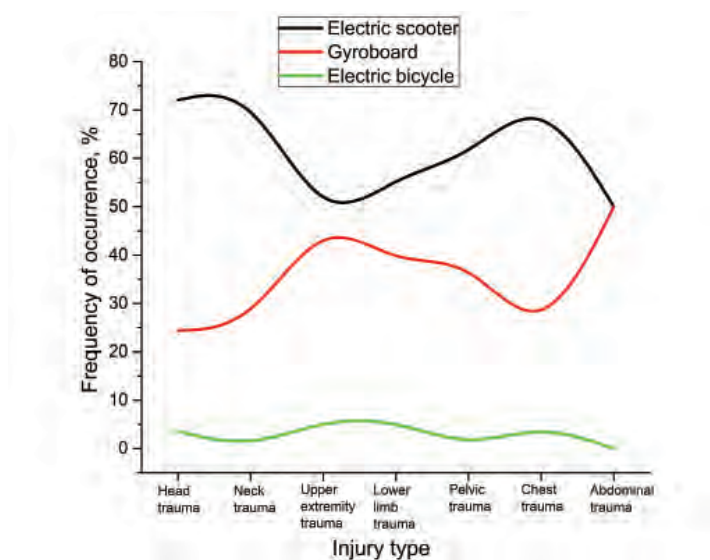


Fig. 1. Structure of pediatric injuries associated with personal electric mobility devices.

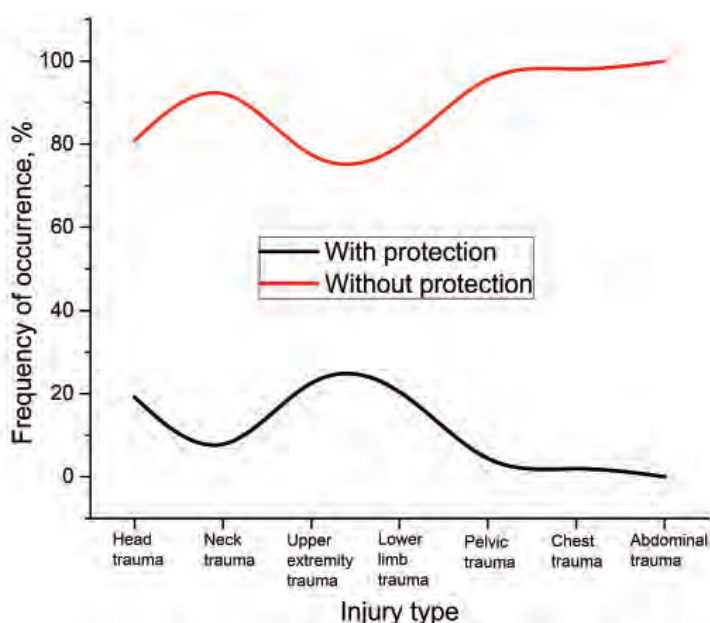


Fig. 2. Relationship between injury frequency and the presence or absence of basic protective equipment.

The study revealed that for children aged 4-6 years, the most prevalent injury mechanism was falling from an electric scooter, with no reported collisions between scooters and

motor vehicles. A similar trend was observed in the 7-9 age group, though a new mechanism emerged – scooter-vehicle collisions – accounting for 2% of total injuries (Fig. 3).

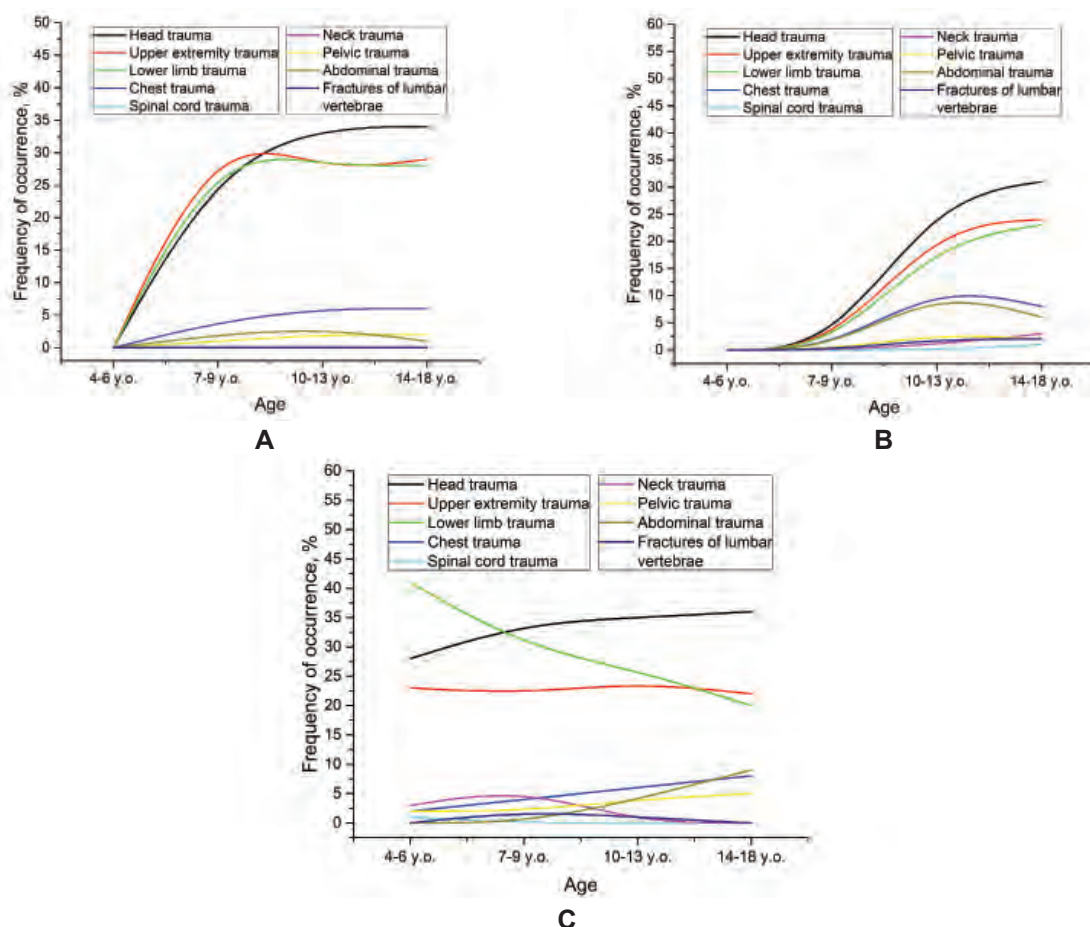


Fig. 3. Injury mechanisms: A – electric scooter and vehicle collision, B – electric scooter and pedestrian collision, C – falling from a moving electric scooter.

In the 10-13 and 14-18 age groups, falling from electric scooters remained the predominant injury mechanism (57% and 55%, respectively). These older age groups also exhibited an increased frequency of scooter-vehicle collisions (Fig. 3).

Analysis of the results demonstrated that falling from a scooter was a characteristic injury mechanism across all age groups, consistent with findings from prior studies [13-14]. No scooter-vehicle collisions were reported among children aged 4-6 years. Isolated instances of such collisions were observed in the 7-9 age group. Notably, a clear trend emerged: as the age of the children increased, so did the frequency of scooter-vehicle collisions.

Conclusion

The study delineated the structure of pediatric injuries associated with personal electric mobility devices: users of e-scooters and hoverboards predominantly sustained

traumatic brain and limb injuries, whereas e-bike users were more likely to experience chest injuries, with fewer instances of limb and brain injuries. The research demonstrated that the lack of basic protective equipment significantly influenced injury frequency across all age groups. Analysis identified three primary injury mechanisms for e-scooters: falling from a moving scooter, collisions with pedestrians, and collisions with motor vehicles. Age-specific patterns were observed: falling was common across all age groups; no scooter-vehicle collisions occurred among children aged 4-6 years; and the frequency of scooter-vehicle collisions increased with age.

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

Funding source: self-funded.

References:

1. McGalliard R, Hallam K, Townley S, Messahel S, Durand CL. Two-year paediatric trauma centre analysis of electric scooter injuries. *Arch Dis Child*. 2022;107(11):1061-2. doi: 10.1136/archdischild-2022-324213
2. Zakeri BS, Fox-Good CG, Nair M, Jaworski HM, Froehle AW. Orthopedic injuries due to hoverboard use, reported in the NEISS database, 2015-2022. *Injury* [Internet]. 2024[cited 2025 Jan 25];55(11):111769. Available from: [https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383\(24\)00475-3/abstract](https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383(24)00475-3/abstract) doi: 10.1016/j.injury.2024.111769
3. Burford KG, Itzkowitz NG, Rundle AG, DiMaggio C, Mooney SJ. The burden of injuries associated with E-bikes, powered scooters, hoverboards, and bicycles in the United States: 2019–2022. *Am J Public Health*. 2024;114(12):1365-74. doi: 10.2105/AJPH.2024.307820

4. Kotsiubynska YZ, Kozan NM, Voloshynovych VM, Zelenchuk GM, Chadiuk VO. Paediatric trauma related with electric micro-mobility devices (review). *Problems of Forensic Sciences*. 2023;(133):67-79. doi: 10.4467/12307483pfs.23.001.17811
5. Popescu C-M, Marina V, Popescu F, Oprea A. Electric scooter falls: The 2023-2024 experience in the clinical emergency children's hospital in Galați. *Clin Pract*. 2024;14(5):1818-26. doi: 10.3390/clinpract14050145
6. Lee HN, Park JW, Jung JY, Kim DK, Kwak YH, Hwang S, et al. Unpowered scooter injuries in children and risk factors for traumatic brain injuries: An 8-year cross-sectional study using a national registry in South Korea. *Injury [Internet]*. 2024[cited 2025 Jan 25];55(1):111197. Available from: [https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383\(23\)00914-2/abstract](https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383(23)00914-2/abstract) DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2023.111197>
7. Ahluwalia R, Grainger C, Coffey D, Malhotra P-S, Sommerville C, Tan PS, et al. The e-scooter pandemic at a UK Major Trauma Centre: A cost-based cohort analysis of injury presentation and treatment. *Surgeon*. 2023;21(4):256-62. doi: 10.1016/j.surge.2022.07.001
8. Demir N, Dokur M, Agdoğan Ö, Koc S, Karadağ M, Dokur İF. Electric scooters as a silent source of danger in increasing use among young people: a single-center in-depth accident analysis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2023;29(5):596-604. doi: 10.14744/tjtes.2023.15507
9. Kim S-J, Lee D-W. Epidemiology of fractures following electric scooter injury. *Indian J Orthop*. 2023;57(6):818-26. doi: 10.1007/s43465-023-00862-1
10. McKay W, Kerscher W, Riaz M, Mason A. Neurosurgical consequences of e-scooter use: Strategies to prevent neurological injury. *Neurotrauma Rep*. 2023;4(1):218-24. doi: 10.1089/neur.2022.0073
11. Cittadini F, Aulino G, Petrucci M, Valentini S, Covino M. Electric scooter-related accidents: a possible protective effect of helmet use on the head injury severity. *Forensic Sci Med Pathol*. 2023;19(3):319-24. doi: 10.1007/s12024-022-00546-6
12. Hirsch S, Wang T, Mann S. Impact of modern recreational conveyances on rates of pediatric craniofacial fractures. *Laryngoscope Investig Otolaryngol [Internet]*. 2024[cited 2025 Jan 25];9(3): e1269. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11181127/pdf/LIO2-9-e1269.pdf> doi: 10.1002/lio2.1269
13. Navarro SM, Vakayil VR, Solaiman RH, Keil EJ, Cohen MW, Spartz EJ, et al. Risk of hospital admission related to scooter trauma injuries: a national emergency room database study. *BMC Emerg Med [Internet]*. 2022[cited 2025 Jan 25];22(1):150. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9438147/pdf/12873_2022_Article_711.pdf doi: 10.1186/s12873-022-00711-8
14. Morgan C, Morgan R, Dela Cruz NJMV, Ng Man Sun S, Sarraf KM. Pediatric electric scooter injuries in the UK: Case series and review of literature. *Traffic Inj Prev*. 2022;23(6):369-71. doi: 10.1080/15389588.2022.2084540

ОСОБЛИВОСТІ ТРАВМУВАННЯ ДІТЕЙ ПРИ ЕКСПЛУАТАЦІЇ ЕЛЕКТРИЧНИХ ЗАСОБІВ ПЕРСОНАЛЬНОЇ МОБІЛЬНОСТІ

Ю. З. Коцюбинська¹, Н. М. Козань¹, В. О. Чадюк¹, Т. Л. Котик¹, І. Б. Іваськевич¹,

А. О. Коцюбинський²

Івано-Франківський національний медичний університет¹,

Івано-Франківський національний технічний університет нафти і газу²

(м. Івано-Франківськ, Україна)

Резюме.

Травмування дітей під час експлуатації електричних засобів персональної мобільності є поширеним явищем і тягне за собою ряд соціально-негативних наслідків, таких як фінансове навантаження на лікувальні заклади, інвалідизація, смерть осіб дитячого віку та інші. Тому вивчення особливостей ушкоджень дітей при даному виді травми є дуже важливим, адже отримані результати можуть лягти в основу розробки та впровадження превентивних заходів.

Мета. Встановити структуру дитячої травми та механізм утворення тілесних ушкоджень, отриманих внаслідок травми на електричних засобах персональної мобільності, у дітей різних вікових груп; порівняти особливості травмування дітей внаслідок експлуатації електросамокатів, гіроскутерів та електровелосипедів; встановити зв'язок між наявністю базових засобів захисту та проявом травми.

Матеріали і методи дослідження. У дослідженні використовувались судово-медичні дані, у тому числі, фоторентгенограми та результати комп'ютерної томографії, отримані з карт стаціонарних хворих із КНП «Івано-Франківська Обласна дитяча клінічна лікарня ІФ ОР» та під час проведення судово-медичної експертизи дітей, котрі травмувалися внаслідок експлуатації електричних засобів персональної мобільності, Івано-Франківського обласного бюро судово-медичної експертизи стосовно 50-ти осіб віком від 4 до 18 років.

Результати дослідження. Встановлено, що черепно-мозкова травма у 72,0% від загальної кількості випадків травмування, зустрічалася при експлуатації електричного самокату. У випадку травмування на гіроборді частота прояву черепно-мозкової травми становила 24,0%, а для травмування на електричному велосипеді – 3,0%; травма ший: у випадках травмування на електричному самокаті частота її прояву становила 75,0%, у випадку травмування на гіроборді – 25,0% та зовсім не зустрічалася при травмуванні на електричному велосипеді; травма верхніх кінцівок: 45,0% випадків зустрічалася у випадку травмування на електросамокаті, 48,0%, у випадку травмування на гіроборді та 6,0% на електровелосипеді; травма нижніх кінцівок: 56,0% випадків зустрічалася у випадку травмування на електросамокаті; 37,0%, у випадку травмування на гіроборді та 5% на електровелосипеді; травма грудної клітки: 75,0% випадків зустрічалася у випадку травмування на електровелосипеді; 20,0%, у випадку травмування на гіроборді та 5,0% електросамокаті. Істотно на частоту виникнення тілесних ушкоджень у дітей впливало відсутність базових засобів захисту.

Висновки. Результатом проведеної роботи стало встановлення структури дитячої травми, пов'язаної із експлуатацією електричних засобів персональної мобільності. Досліджено, що відсутність базових засобів захисту істотно впливає на частоту травмування дітей різних вікових груп.

Ключові слова: транспортна травма; дитячий вік; травма на електричних засобах персональної мобільності; механізм травмування; черепно-мозкова травма.

Contact Information:

Yuliia Kotsiubynska – PhD, Associate Professor. Head of the Department of Forensic Medicine, Medical and Pharmaceutical Law of the Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: ykotsiubynska@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6350-1791>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57353366800>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABF-7145-2020>

Nataliia Kozan – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-rector for scientific work of the Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: nkozan@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1017-5077>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57385461000>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAP-5644-2020>

Valeriia Chadiuk – Assistant of the Department of Forensic Medicine, Medical and Pharmaceutical Law of the Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: Valeriachadiuk@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7392-7905>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57941570100>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABF-8274-2022>

Taras Kotyk – PhD in medicine, associate professor, Associate Professor of the Department of the Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: tkotykh@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3585-2356>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57024135000>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/P-6486-2015>

Ihor Ivaskevych – Ph D. Head of the State Specialized Institution «Ivano-Frankivsk Regional Bureau of Forensic Medicine», Assistant of the Department of Forensic Medicine, Medical and Pharmaceutical Law of the IFNNU (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: ihor.i@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2009-6679>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GOV-9435-2022>

Kotsyubynskyi Andrii Olehovych – PhD in physics and mathematics, associate professor, Associate Professor of the Department of Environmental Protection Technology (DEPT) IFNTUOG (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: radijzlife@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1135-3568>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192890405>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JIO-1788-2023>

Контактна інформація:

Коцюбинська Юлія Зіновіївна – доктор філософії, доцент, завідувач кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: ykotsiubynska@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6350-1791>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57353366800>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABF-7145-2020>

Козань Наталія Миколаївна – д.мед.н., професор, проректор з наукової роботи Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: nkozan@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1017-5077>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57385461000>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAP-5644-2020>

Чадюк Валерія Олександрівна – асистент кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: Valeriachadiuk@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7392-7905>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57941570100>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABF-8274-2022>

Котик Тарас Любомирович – к.мед.н., доцент, доцент кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: tkotykh@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3585-2356>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57024135000>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/P-6486-2015>

Іваськевич Ігор Богданович – доктор філософії, Начальник ДСУ «ІФБСМЕ», асистент кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: ihor.i@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2009-6679>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GOV-9435-2022>

Коцюбинський Андрій Олегович – Кандидат фізико-математичних наук, доцент, доцент кафедри технологій захисту навколишнього середовища та безпеки праці (ТЗБП) ІФНТУНГ (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: radijzlife@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1135-3568>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192890405>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JIO-1788-2023>



Received for editorial office on 25/01/2025
Signed for printing on 20/03/2025

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК: 616.24-008.4-036.8-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.22

ВІДДАЛЕНІ РЕСПІРАТОРНІ НАСЛІДКИ
ПЕРЕДЧАСНОГО НАРОДЖЕННЯ

Д. О. Добрянський, А. О. Меньшикова

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

Резюме

Не лише діти, а і дорослі люди, які народились передчасно, протягом життя страждають від респіраторних захворювань на тлі порушення структури та функції легень, які з часом можуть погіршуватися. Сучасні дані вказують на те, що мова може йти про специфічне хронічне захворювання легень, пов'язане з передчасним народженням, наявність якого може істотно підвищувати ризик хронічного обструктивного захворювання легень в дорослому віці. Нагально потрібні не лише визначення та класифікація цієї патології, а і дослідження механізмів його виникнення та перебігу. Стає все більш очевидним, що не тільки генетичні, пренатальні та неонатальні чинники підвищують ризик порушення функції легень у популяції передчасно народжених пацієнтів, а що численні впливи у дитинстві, як-от сповільнений ріст, алергічна сенсибілізація, респіраторні інфекції, хронічні запалення й оксидантний стрес, а також куріння та забруднення повітря можуть відігравати більшу роль, ніж уважалося раніше. З огляду на складну та багатофакторну природу хронічного захворювання легень, пов'язаного з передчасним народженням, для визначення прогностичних чинників і розробки стратегій ефективної профілактики необхідні нові підходи і проспективні клінічні дослідження з відповідною потужністю.

Ключові слова: передчасне народження; респіраторні наслідки; бронхолегенева дисплазія; чинники ризику; функція легень; профілактика.

Вступ

У 2020 році у світі народилися передчасно (до завершення 37 тиж. вагітності) близько 13 млн немовлят. Понад 80% з них були помірно або незначно недоношеними (32-36 тиж.), а приблизно 15% передчасних пологів відбулися при терміні вагітності менше 32 тиж. [1]. Порівняно із 2010 р. частка передчасного народжених дітей у світі у 2020 р. незначно зросла від 9,8% до 9,9% [1].

Завдяки удосконаленню перинатальної допомоги значно більше передчасно народжених немовлят зараз виживають до первинної виписки з лікарні, ніж у попередні десятиліття. За умови належної акушерської практики та забезпечення сучасної інтенсивної терапії навіть серед дітей, які народились надзвичайно недоношеними (з терміном гестації (ТГ) < 28 тиж.) і відповідно мають найвищий перинатальний ризик, рівень виживання у розвинених країнах на сьогодні наближається до 90% [2,3]. Однак, незважаючи на ці досягнення, передчасне народження залишається першою за поширеністю причиною неонатальної смертності [4] та провідною причиною смерті дітей до досягнення п'ятирічного віку (дитячої смертності) у світі [5]. Передчасно народжені немовлята, які вижили, мають також значно вищий ризик віддалених несприятливих медико-соціальних наслідків порівняно з доношеними дітьми [1]. Вагомим є й економічний тягар для систем охорони здоров'я, пов'язаний з наданням тривалої медико-соціальної допомоги цій категорії пацієнтів. Так, сучасні загальні видатки на медичну допомогу надзвичайно недоношеним людині протягом життя у розвинених країнах перевищують 0,5 млн доларів США, причому близько 70% цієї суми припадають на період після першого року життя [6].

Люди, які народилися передчасно, значно частіше, ніж доношені однолітки, хворіють протягом життя, включаючи патологію центральної нервової і серцево-легеневої систем, а також метаболічні проблеми. Відповідно смертність в дитинстві та молодому дорослому віці обернено пропорційна гестаційному віку на момент народження [7].

Останніми роками з'являється все більше свідчень того, що передчасно народжені діти складають особливу групу ризику щодо захворювань дихальної системи, і це може істотно впливати на їхнє подальше життя. Мова йде не лише про нові наукові дані та зміну традиційних уявлень, – йдеться про нові практичні виклики, які очікують медичну спільноту вже в осяжному майбутньому. Від початку застосування сурфактантної терапії, яка істотно покращила виживання передчасно народжених немовлят, у світі народились понад 500 млн недоношених дітей, найстаршим з яких зараз близько 30 років. Нові дані вказують на те, що суттєво вища респіраторна захворюваність у таких пацієнтів зберігається упродовж життя. Притаманні їм аномальний розвиток легень, знижена пікова експіраторна функція і прискорене її погіршення підвищують ризик виникнення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) навіть за відсутності клінічних ознак захворювання. Таким чином, передчасні пологи отримують все більше визнання як важливий чинник раннього походження захворювань легень у дорослих [8,9].

Найважливіші чинники ризику довгострокової захворюваності легень.

Більшість досліджень, спрямованих на розуміння віддалених респіраторних наслідків передчасних поло-

гів, донедавна фокусувались на бронхолегеневій дисплазії (БЛД). Це хронічне захворювання є основним респіраторним ускладненням у передчасно народжених дітей в сучасних відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). Воно було вперше описано понад 55 років тому у немовлят із середніми гестаційним віком 34 тиж. і масою тіла при народженні 2234 г, які потребували високих концентрацій кисню і тривалої штучної вентиляції легень (ШВЛ) [10]. Рентгенологічно і патоморфологічно у них виявляли фіброз та емфізематозні зміни у легенях. Епідеміологія та патологія БЛД з того часу значно змінилися, і зараз це захворювання переважно діагностують у надзвичайно недоношених немовлят з масою тіла при народженні менше 1000 г, в легенях яких частіше знаходять великі та спрощені альвеоли, менш значні ураження епітелію дихальних шляхів і судин, а також менш явні фіброзні зміни [11]. Ця еволюція була пов'язана з удосконаленнями клінічної практики, які відбулись протягом останніх десятиліть, включаючи регіоналізацію перинатальної допомоги, широке використання антенатальної стероїдопрофілактики, сурфактантної терапії, неінвазивної дихальної підтримки, а також покращення техніки та методів ШВЛ. Усе це забезпечило істотне збільшення показників виживання найменших передчасно народжених немовлят в останні декади [3].

Сучасний клінічний діагноз БЛД є ретроспективним і визначається ступенем дихальної підтримки/кисневої терапії, потрібних передчасно народженій дитині під час первинної госпіталізації. Протягом останніх двох десятиліть для діагностики БЛД та визначення її тяжкості використовували потребу у додатковому кисні щонайменше 28 днів після народження та необхідність застосовувати додатковий кисень і/або дихальну підтримку в постменструальному віці (ПМВ) 36 тиж. [12]. Сучасні визначення та класифікації БЛД передбачають безпосереднє оцінювання респіраторного статусу пацієнтів у ПМВ 36 тиж з використанням додаткових даних, однак, уникаючи необхідності враховувати попередні дні кисневої терапії [13, 14]. Водночас, окреслені підходи до визначення та класифікації тяжкості захворювання означають, що БЛД є діагнозом, який встановлюють в перші місяці життя та використовують для виявлення немовлят з особливо тяжким клінічним перебігом захворювання протягом кількох тижнів і місяців після народження. Отже, наявність БЛД слід розглядати як чинник ризику щодо довгострокових проблем з легенями, враховуючи, однак, що інші фактори, які можуть діяти в ранньому дитинстві, як-от алергічна сенсibiliзація [15], інфекції нижніх дихальних шляхів [16], куріння матері під час вагітності, пасивний вплив диму та забруднення повітря в дитинстві [17] впливають на розвиток і формування функції, а також на перебіг і тяжкість захворювань легень протягом усього життя, незалежно від ТГ [18].

Діти, які народилися передчасно, ймовірно, мають підвищену чутливість до зазначених вище впливів в ранньому віці. Однак, додаткове порушення траєкторії формування функції легень у них також можуть визначати менший гестаційний вік, чоловіча стать, наявність внутрішньоутробної затримки розвитку і/або хоріоамні-

оніту, можливість лікування за допомогою сурфактанту, а також тип і/або тривалість дихальної підтримки під час первинної госпіталізації [19].

Діагноз БЛД досі часто використовують для позначення складного захворювання легень через десятиліття після того, як дитина залишила ВІТН, здебільшого ігноруючи інші чинники ризику. Водночас, ми поки ще точно не знаємо, наскільки наявність БЛД незалежно прогнозує показники функції легень в шкільному віці та пізніше [18]. Важливо, що чимало передчасно народжених людей, які не хворіли на БЛД, особливо тих, хто народились при ТГ 32-36 тиж, все частіше складають групу ризику щодо розвитку захворювання легень в майбутньому [20].

Згідно з висновком експертів на сьогодні нагально потрібна номенклатура, включно із статистичною, яка б адекватно описувала специфічне захворювання легень у передчасно народжених людей протягом усього їхнього життя незалежно від наявності БЛД [18]. Термінологічно це може бути «захворювання легень, пов'язане з передчасним народженням» [18,21,22]. Сучасне розуміння механізмів, що лежать в основі цього захворювання, є неповним. Зокрема, невідомо, чи воно є наслідком попередніх структурних ушкоджень або ж навпаки переважно пов'язано з триваючим активним (запальним) процесом у дихальних шляхах, який клінічно виявляється бронхоспазмом [18].

Траєкторії функції легень упродовж життя людини.

Функція легень, визначена за форсованим об'ємом видихуваного повітря за одну секунду (ФОВ₁), змінюється протягом життя відповідно до певної траєкторії. Цей показник збільшується в дитинстві та підлітковому віці, досягаючи максимуму приблизно у 23-25 років, після чого відбувається його фізіологічне вікове зниження [23]. Зменшення швидкості потоку повітря на видиху, пов'язане з віком, залишається непомітним для більшості людей. Однак траєкторія експіраторної функції легень є індивідуальною та залежить від численних факторів, включаючи генетичні особливості, дію антенатальних і ранніх постнатальних чинників ризику, а також забруднення повітря (зокрема, вплив тютюнового диму) [24]. На підставі сучасного розуміння вікових змін у функціонуванні легень і чинників, які на це впливають, можна передбачити, що у передчасно народжених людей нормальна траєкторія функції легень буде порушеною внаслідок дії потенційних чинників ризику в різні вікові періоди та в унікальних індивідуальних поєднаннях (рис. 1) [18]. Водночас, це питання залишається недостатньо вивченим, оскільки пацієнти у перших великих когортах, які перебували і продовжують перебувати під медичним спостереженням, лише зараз досягають середнього дорослого віку. Це насамперед стосується надзвичайно недоношених дітей, рівень виживання яких істотно зріс після початку застосування сурфактанту [25]. Крім того, більшість доказів, які існують сьогодні, отримані в поперечних, а не проспективних дослідженнях; а доступні дані переважно характеризують пацієнтів, яким в перші місяці життя був встановлений діагноз БЛД.

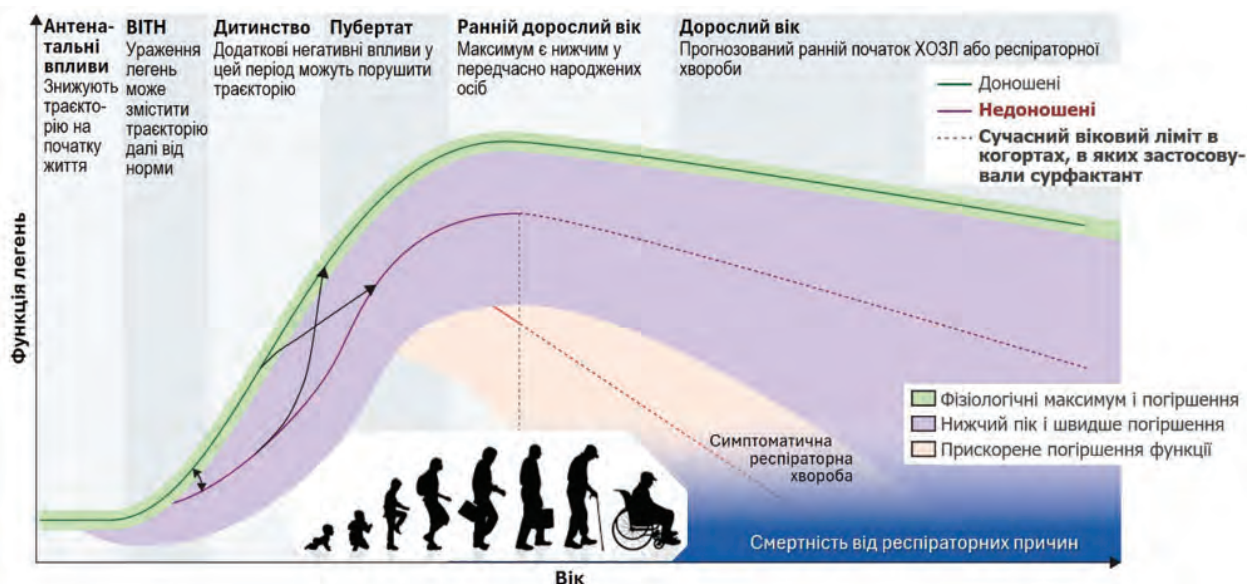


Рисунок 1. Потенційні траєкторії і порушення функції легень протягом життя за Simpson та співавт. [18].

Примітка. ВІТН – відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Респіраторні наслідки передчасного народження в дитинстві та підлітковому віці.

Після первинної виписки з лікарні у багатьох передчасно народжених дітей виявляють стійкі респіраторні симптоми. Передчасне народження підвищує ризик респіраторних ускладнень і в короткостроковій, і в довгостроковій перспективі [26]. Так, протягом перших двох років життя повторної госпіталізації потребують приблизно 50% дітей з БЛД [27]. У шкільному віці передчасно народжені діти мають у 5 разів вищий ризик виникнення нападів бронхообструкції, ніж їхні доношені однолітки [28], а респіраторні симптоми у них переважно виявляють незалежно від діагнозу БЛД [29]. Крім того, у недоношених дітей частіше виникають респіраторні симптоми, спричинені фізичним навантаженням, діагностується бронхіальна астма, а також їм удвічі частіше, ніж доношеним ровесникам, призначають інгаляційні ліки, включаючи інгаляційні кортикостероїди [30].

У надзвичайно недоношених дітей поширеність респіраторних симптомів, кількість госпіталізацій та частота використання ліків можуть зменшуватись у віці від 2 до 6 років, хоча Simpson та співавт. показали, що у немовлят, народжених з ТГ < 32 тиж, частота нападів бронхообструкції, кашлю та використання ліків від астми може залишатися незмінною в ранньому та середньому дитинстві [31].

Тягар респіраторних захворювань, ймовірно, зберігається і в пізнішому віці. Так, у підлітків із численної когорти пізніх недоношених дітей у Швеції встановлено більшу кількість бронхообструкцій, ніж у доношених однолітків [32].

Перехресні дослідження функції легень у дітей та підлітків, які народились передчасно, засвідчили персистенцію захворювання легень, яке характеризувалось обструктивними розладами зі зниженням FOV_1 , співвідношення FOV_1 до форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) і форсованого видиху (25-75% ФЖЄЛ). У 2013 р. були опубліковані результати першого мета-аналізу

досліджень, які порівнювали функцію легень передчасно народжених пацієнтів у віці 5-23 років з відповідними показниками доношених однолітків [33]. Було показано, що експіраторна функція легень вірогідно порушена не лише у дітей, підлітків і молодих дорослих, які хворіли на БЛД, а й у передчасно народжених осіб без цього діагнозу. Через майже 10 років автори повторили систематичний огляд і мета-аналіз, додавши до нього сучасні дослідження й отримавши фактично той самий результат [34]. Так, у дітей з БЛД відмінність FOV_1 від контрольних показників становила 15,9% ($p < 0,001$), а для дітей без БЛД така відмінність залишалась на рівні приблизно 6% ($p < 0,001$). Було також показано, що довгострокова функція легень залежить від регіональних особливостей неонатологічної практики з найкращим результатом у Скандинавських країнах, проміжним – в інших країнах Європи та Австралії і найгіршим – у Північній Америці [34]. Дефіцит FOV_1 у передчасно народжених дітей і підлітків був постійним у всіх вікових групах, вказуючи на його можливу стабілізацію в дитинстві, без відносного погіршення функції легень у пізніші вікові періоди. Проте додатковий мета-аналіз результатів досліджень, включених у зазначений систематичний огляд, такі продемонстрував зниження співвідношення FOV_1 /ФЖЄЛ зі збільшенням віку обстежених, а отже погіршення функції легень з віком [35].

Обмежені дані, отримані у кількох проспективних когортних дослідженнях, свідчать, що значно недоношених дітей може характеризувати прогресуюча обструкція дихальних шляхів зі зниженням співвідношення FOV_1 /ФЖЄЛ, уповільненою динамікою росту легень (зниженими темпами збільшення FOV_1) або обома цими змінами протягом усієї фази зростання функції легень на відповідній траєкторії. У проспективній когорті австралійських дітей, які народились з ТГ ≤ 32 тиж. після початку застосування сурфактанту [31], результати спірометрії (FOV_1 , FOV_1 /ФЖЄЛ і $FOV_{25-75\%}$) у віці від 4 до 12 років погіршувались щороку щонайменше

на $-0,1$ Z-коефіцієнта, відхиляючись від нормальної траєкторії доношених однолітків. В іншій австралійській когорті передчасно народжених дітей з гестаційним віком < 28 тиж або масою тіла при народженні < 1000 г (40% з яких отримали сурфактант) порушення експіраторної функції легень у віці від 8 до 18 років прогресували із середньою відмінністю співвідношень $\text{FOV}_1/\text{ФЖСЛ}$ протягом цього періоду у $-0,27$ (95% довірчий інтервал [ДІ]: від $-0,54$ до $-0,01$) [36], проте без подальшого погіршення до досягнення 25 років [37]. Натомість, результати нещодавнього проспективного когортного дослідження в Норвегії продемонстрували, що траєкторії функції легень надзвичайно недоношених дітей в дитинстві та підлітковому віці залишались паралельними траєкторіям доношених дітей, хоча й на значно нижчому рівні [38]. Дані щодо прогресуючої обструкції дихальних шляхів в дитячому та підлітковому віці були також отримані в американській [39] та шведській [40] когортах передчасно народжених дітей.

У цих проспективних дослідженнях більші відхилення від нормальної траєкторії вікової функції легень були пов'язані з меншим ТГ, тривалішою механічною вентиляцією легень і/або кисневою терапією у ВІГН, наявністю БЛД, потовщенням бронхіальних стінок за даними комп'ютерної томографії, пасивним або активним курінням, а також наявністю астми у матері [31,36-40].

Порушення експіраторної функції легень спостерігаються не лише у найбільш незрілих дітей, а й у помірно або пізніх недоношених пацієнтів. Хоча історично вважалося, що такі діти фізіологічно майже не відрізняються від доношених однолітків, сучасні дані свідчать, що передчасні пологи у терміні 32-36 тиж пов'язані з погіршенням експіраторної функції легень, збільшенням кардіометаболічного ризику і порушеннями неврологічного розвитку в дитинстві та підлітковому віці [18,20].

Респіраторні наслідки передчасного народження в молодому дорослому віці

У більшості передчасно народжених підлітків, які мали респіраторні симптоми в дитинстві, в динаміці спостерігаються клінічне покращення і нормальне життя. Однак, візуальні дослідження засвідчили, що для цих пацієнтів характерні стійкі зміни структури легень зі збереженням емфізематозних ділянок й інтерстиційних затемнень, потовщенням бронхіальних стінок і мозаїчною гетерогенністю легеневої паренхіми [41]. Отже, не дивно, що у частини пацієнтів можуть утримуватись астмоподібні симптоми з потребою застосування відповідних ліків. Типовою також є знижена резистентність до фізичних навантажень. Щонайменше до 18 років зберігається ризик повторних госпіталізацій. У дорослих, які перенесли «стару» БЛД, може виявлятися вища, ніж у доношених однолітків, частота респіраторних симптомів і використання ліків від астми [42].

Більшість передчасно народжених людей не досягають рівня очікуваних максимальних показників експіраторної функції легень у здорових дорослих. Мета-аналіз індивідуальних даних учасників 11 досліджень, народжених з ТГ < 32 тиж. або масою тіла < 1500 г, порівняно з контрольними показниками доношених однолітків, які народились з нормальною масою тіла (> 2499 г), у се-

редньому віці 21 рік виявив достовірне зниження Z-коефіцієнтів для FOV_1 у передчасно народжених пацієнтів (середня відмінність: $-0,78$; 95% ДІ: від $-0,96$ до $-0,61$) [43]. Крім того, 24% передчасно народжених людей мали значення FOV_1 , які були нижче п'ятої перцентилі, порівняно з лише 7% таких показників у контрольній групі (співвідношення шансів: 4,16; 95% ДІ: 2,99-5,78). Водночас, у передчасно народжених дорослих із БЛД в анамнезі спірометричні показники були найгіршими. Більшість пацієнтів у цих дослідженнях народились до 1990 р., і лише 15% з них отримали екзогенний сурфактант.

Дослідження у дорослих, які народились передчасно в 90-ті роки, коли терапія сурфактантом стала клінічно доступною, продемонстрували виразніші результати. Було встановлено ще більші відмінності показників FOV_1 між контрольними та передчасно народженими пацієнтами, які була більш незрілими (у разі ТГ < 28 тиж або маси тіла при народженні < 1000 г відмінність Z-коефіцієнтів становила $-0,97$; 95% ДІ: від $-1,23$ до $-0,71$ [44], а для дорослих, які народились з ТГ < 26 тиж, відмінність була ще більшою: $-1,31$; 95% ДІ: від $-1,61$ до $-0,98$ [45]). У цих дослідженнях середні відмінності Z-коефіцієнтів для FOV_1 залежно від наявності БЛД були приблизно однаковими ($-0,66$ [44] і $-0,85$ [45]) і відповідали показникам у згаданому вище мета-аналізі [43]. Отже, незалежно від визначення, яке використовувалось, діагноз БЛД залишався важливим раннім маркером порушення експіраторної функції легень в ранньому дорослому віці.

Водночас, важливо відзначити, що в передчасно народжених дорослих без БЛД в анамнезі у цих дослідженнях також виявлялись порушення експіраторної функції легень зі зниженням Z-коефіцієнтів для FOV_1 у межах від $-0,5$ до $-1,05$ [44,45]. Існують також докази порушення відповідних спірометричних показників в молодих дорослих людей, які народились передчасно з ТГ 32-36 тиж. [20].

Лише кілька досліджень вивчали чинники ризику порушення експіраторної функції легень в передчасно народжених молодих дорослих. Одне з них продемонструвало, що госпіталізація в ранньому дитинстві з приводу тяжких гострих респіраторних інфекцій була пов'язана з нижчою піковою експіраторною функцією легень (середня відмінність Z-коефіцієнтів для $\text{FOV}_1/\text{ФЖСЛ}$: $-0,61$; 95% ДІ: від $-1,02$ до $-0,21$) і, знову таки, це зниження було найбільшим у тих, хто мав БЛД в анамнезі (відмінність Z-коефіцієнтів: $-0,74$; 95% ДІ: від $-1,24$ до $-0,24$) [46].

Якщо подивитись на наявні дані в динаміці років, експіраторна функція передчасно народжених дітей і дорослих без БЛД у 2020 р. була незначно кращою порівняно із 70-ми роками минулого століття, однак стало гіршою порівняно з показниками доношених однолітків (рис. 2А). Водночас, зусилля неонатологів останніми роками таки змінили на краще ситуацію у пацієнтів зі встановленим діагнозом БЛД (рис. 2В). Якщо ж оцінювати динаміку функції легень з віком пацієнтів, то у дітей і дорослих без БЛД вона не покращувалась та залишалась гіршою, ніж у доношених (рис. 2Б); тоді як за наявності БЛД спостерігалось явне погіршення з віком (рис. 2Г) [34].

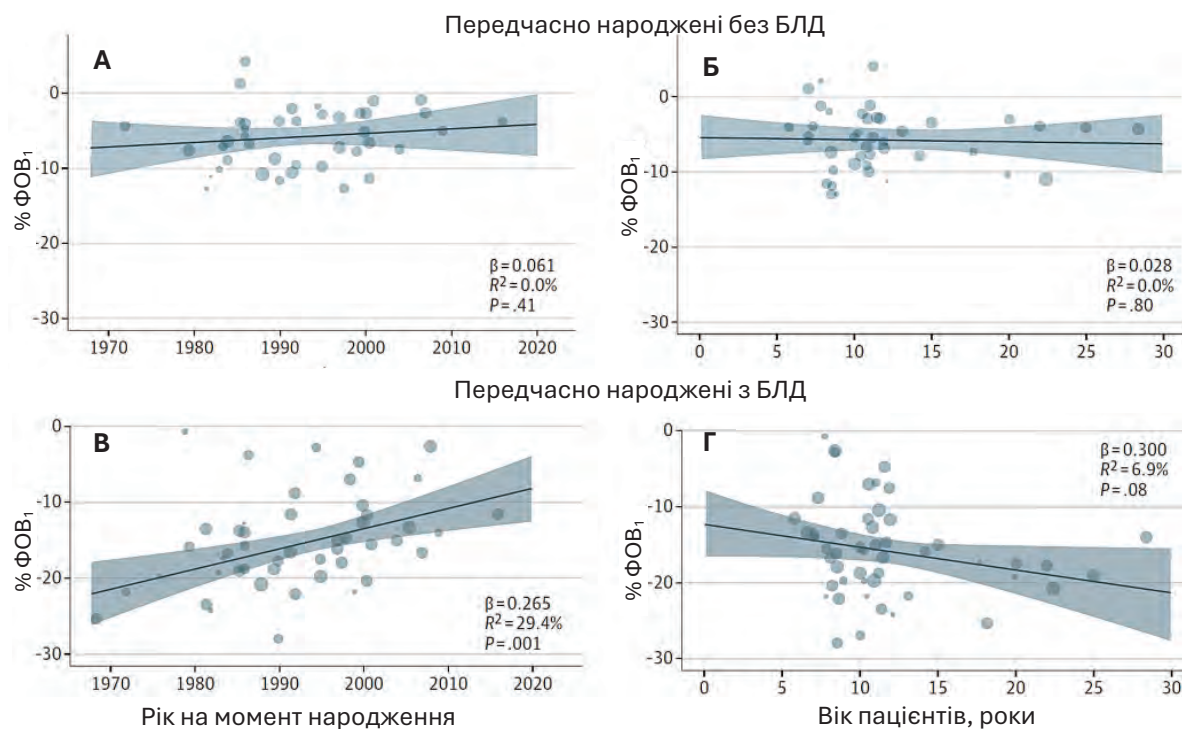


Рисунок 2. Відмінності у прогнозованому % ФОВ1 відповідно до року народження та віку пацієнтів [34].

Примітка. ФОВ1 – форсований об'єм видиху за 1 секунду.

Респіраторні наслідки передчасного народження в середньому дорослому віці.

На сьогодні все ще недостатньо достовірної інформації про динаміку функції легень у дорослих людей, які народилися передчасно, після досягнення віку 20 років [18]. Однак значне зменшення пікових спірометричних показників до досягнення цього віку [43] і ранній початок майже незворотної обструкції дихальних шляхів стали підґрунтям для гіпотези, згідно з якою ХОЗЛ може бути наслідком передчасного народження у частини цих молодих людей [8,9,23,47]. Дійсно, нещодавно комісія *Lancet* із ХОЗЛ визначила підтип захворювання, який походить з раннього періоду життя людини і насамперед пов'язаний з передчасним народженням [9]. Щоби детальніше дослідити цей важливий зв'язок, потрібні проспективні дослідження із залученням передчасно народжених людей, старших 40 років.

На сьогодні лише декілька таких досліджень оцінювали функцію легень в передчасно народжених дорослих віком понад 20 років. Деякі з них повідомили про динаміку експіраторної функції легень відповідно до нормальної траєкторії тільки з нижчими показниками [38,48], тоді як інші виявили погіршення функції порівняно з доношеними однолітками [45, 49].

Нові дані свідчать, що у дорослих, які народились при ТГ 32-34 тиж., спостерігається прискорене погіршення експіраторної функції легень протягом п'ятого та шостого десятиліть життя із щорічними середнім зниженням ФОВ₁ на 8,4 мл (95% ДІ від -24,0 до 7,8) та ФОВ₁/ФЖЄЛ – на -0,21 (95% ДІ від -0,50 до 0,08) порівняно з доношеними однолітками [50].

Існує недостатньо даних, які характеризують особливості функції легень в популяції передчасно народ-

жених людей на додаток до спірометричних показників. Виконані дослідження продемонстрували тенденції до зниження дифузійної здатності легень [51], порушеної механіки периферичної дихальної системи й емфізематозних змін [52], причому найбільш явні відхилення від норми виявлялись в пацієнтів з найменшим ТГ [43]. Візуальні дослідження з використанням комп'ютерної томографії з високою роздільною здатністю засвідчили наявність структурних ушкоджень, хоча їх ступінь суттєво відрізнявся та насамперед залежав від застосування сурфактантної терапії [53]. Лінійні та трикутні субплевральні затемнення, ділянки зниженої щільності паренхіми та потовщення бронхіальних стінок найчастіше виявляли в передчасно народжених дітей, тоді як у дорослих домінували емфізематозні зміни [54]. Водночас, серійні комп'ютерні томографічні дослідження легень у передчасно народжених дітей і дорослих не проводились, а тому особливості динаміки зазначених змін протягом життя здебільшого залишаються невідомими [18].

Отже, захворювання легень, пов'язане з передчасним народженням, є найбільш ранньою формою зі всіх хронічних респіраторних захворювань з явними довгостроковими наслідками для здоров'я великої та зростаючої популяції людей. Виконані дослідження засвідчили, що дорослі, які народилися передчасно, мають суттєво гірші спірометричні показники у віці близько 20 років, коли експіраторна функція легень переважно досягає максимуму. Більшість з них при цьому не мають скарг і клінічних симптомів. Навіть з нормальними темпами фізіологічного погіршення цієї функції протягом наступних років, вони, ймовірно, приречені на вищу хронічну респіраторну захворюваність в подальшому житті порівняно з доношеними однолітками. Передчасне народження й інші чинники ризику протягом

наступних десятиліть замінять тютюнокуріння як головну причину ХОЗЛ [9]. Поки що перші такі пацієнти минули відмітку 50 років, маючи утричі вищі шанси розвитку ХОЗЛ. Сотні тисяч йдуть за ними, не перебуваючи під медичним наглядом і, як правило, не контролюючи функцію легень.

Необхідність довгострокового спостереження за людьми, народженими передчасно, все більше визнається та відображається в нових клінічних настановах, які не лише містять бажані рекомендації для клініцистів, але і висвітлюють недостатньо вивчені питання, які потребують негайної уваги. Для розробки більш обґрунтованих рекомендацій щодо оптимального використання різних методів діагностики, моніторингу та лікування необхідні подальші проспективні дослідження із залученням дітей, підлітків і дорослих, які народились передчасно. Основна мета – ідентифікувати підгрупи пацієнтів (наприклад, з легеневою гіпертензією), які можуть отримати користь від застосування цільових терапевтичних утручань.

Знання механізмів, що лежать в основі порушень альвеолярного та мікросудинного розвитку, виникнення БЛД, відновлення й особливостей функції легень протягом першого року життя, в дитинстві та підлітковому віці, включаючи роль генетичних й епігенетичних факторів, а також мікробіому, може допомогти визначити діагностичні, про-

гностичні та терапевтичні біомаркери, а також відкрити нові шляхи для ефективних лікування та профілактики захворювання легень, пов'язаного з передчасним народженням.

Враховуючи численні чинники, які впливають на розвиток хронічних легеневих захворювань у різні періоди життя, відповідь на запитання про те, як ми можемо запобігти їм, є складнішою, ніж здавалося раніше. Цілком імовірно, комплексний підхід, який включатиме профілактику передчасних пологів і БЛД, пошук біомаркерів для раннього виявлення астми та ХОЗЛ і використання цілеспрямованої індивідуалізованої терапії, кампанії проти куріння, а також ефективний контроль ранніх вірусних респіраторних інфекцій та потенційної імунomodulaції можуть бути корисними [24]. Це вимагатиме об'єднання зусиль експертів із різних галузей (неонатологи, педіатри, лікарі-пульмонологи, лікарі загальної практики тощо), які працюватимуть разом над розробкою майбутніх профілактичних і лікувальних стратегій. На сьогодні немає сумнівів, що дослідження респіраторної патології дітей раннього віку є вирішальними для забезпечення майбутнього здорового респіраторного старіння.

Конфлікт інтересів. Автори не мають конфлікту інтересів, пов'язаного з цією публікацією.

Література:

1. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261-71. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4) PMID: 37805217.
2. Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ, et al. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*. 2017;139(3): e20161821. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2016-1821> PMID: 28228499.
3. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, DeMauro SB, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022;327(3):248-63. DOI: <http://doi.org/10.1001/jama.2021.23580> PMID: 35040888; PMCID: PMC8767441.
4. Hug L, Alexander M, You D, Alkema L; UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. National, regional, and global levels and trends in neonatal mortality between 1990 and 2017, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(6): e710-20. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30163-9](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30163-9) PMID: 31097275; PMCID: PMC6527519.
5. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UNIGME). Levels & trends in child mortality: Report 2023, estimates developed by the United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation, United Nations Children's Fund. New York, 2024. Available from: <https://childmortality.org/wp-content/uploads/2024/03/UNIGME-2023-Child-Mortality-Report.pdf>
6. van Katwyk S, Augustine S, Thébaud B, Thavorn K. Lifetime patient outcomes and healthcare utilization for Bronchopulmonary dysplasia (BPD) and extreme preterm infants: a microsimulation study. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):136. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12887-020-02037-5> PMID: 32213174; PMCID: PMC7093972.
7. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):408-17. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30108-7](http://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30108-7) PMID: 30956154; PMCID: PMC6691360.
8. Martinez FD. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(9):871-8. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMr1603287> PMID: 27579637.
9. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet*. 2022;400(10356):921-72. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01273-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01273-9) PMID: 36075255; PMCID: PMC11260396.
10. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-68. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701> PMID: 5334613.
11. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):73-81. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1084-2756\(02\)00193-8](http://doi.org/10.1016/s1084-2756(02)00193-8) PMID: 12667832.
12. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9. DOI: <http://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
13. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043> PMID: 29551318; PMCID: PMC5970962.
14. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, Kirpalani H, Laughon MM, Poindexter BB, Duncan AF, Yoder BA, Eichenwald EC, DeMauro SB. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751-9. DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.201812-2348OC> PMID: 30995069; PMCID: PMC6775872.
15. Belgrave DCM, Granell R, Turner SW, Curtin JA, Buchan IE, Le Souëf PN, et al. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):526-34. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30099-7](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30099-7) PMID: 29628377.

16. Allinson JP, Chaturvedi N, Wong A, Shah I, Donaldson GC, Wedzicha JA, et al. Early childhood lower respiratory tract infection and premature adult death from respiratory disease in Great Britain: a national birth cohort study. *Lancet*. 2023;401(10383):1183-93. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00131-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00131-9) PMID: 36898396.
17. Yu Z, Merid SK, Bellander T, Bergström A, Eneroth K, Georgelis A, et al. Associations of improved air quality with lung function growth from childhood to adulthood: the BAMSE study. *Eur Respir J*. 2023;61(5):2201783. DOI: <http://doi.org/10.1183/13993003.01783-2022> PMID: 36822631; PMCID: PMC10160798.
18. Simpson SJ, Du Berry C, Evans DJ, Gibbons JTD, Vollsæter M, Halvorsen T, et al. Unravelling the respiratory health path across the lifespan for survivors of preterm birth. *Lancet Respir Med*. 2024;12(2):167-80. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00272-2](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00272-2) PMID: 37972623.
19. Gibbons JTD, Wilson AC, Simpson SJ. Predicting Lung Health Trajectories for Survivors of Preterm Birth. *Front Pediatr*. 2020;8:318. DOI: <http://doi.org/10.3389/fped.2020.00318> PMID: 32637389; PMCID: PMC7316963.
20. Du Berry C, Nesci C, Cheong JLY, FitzGerald T, Mainzer R, Ranganathan S, et al. Long-term expiratory airflow of infants born moderate-to-late preterm: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;52:101597. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101597> PMID: 35923430; PMCID: PMC9340512.
21. Filippone M, Carraro S, Baraldi E. The term «asthma» should be avoided in describing the chronic pulmonary disease of prematurity. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1430-1. DOI: <http://doi.org/10.1183/09031936.00055913> PMID: 24178937.
22. The Lancet Respiratory Medicine. Improving lifelong respiratory health after preterm birth. *Lancet Respir Med*. 2022;10(2):121. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00018-2](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00018-2) PMID: 35120606.
23. Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med*. 2019;7(4):358-64. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30529-0](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30529-0) PMID: 30765254.
24. Moschino L, Carraro S, Baraldi E. Early-life origin and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 (Suppl 24):16-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/pai.13157> PMID: 32017219.
25. Soll RF, Edwards W. Continually Improving Outcomes for Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2020;146(1): e20200436. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2020-0436> PMID: 32554812.
26. Priante E, Moschino L, Mardegan V, Manzoni P, Salvadori S, Baraldi E. Respiratory Outcome after Preterm Birth: A Long and Difficult Journey. *Am J Perinatol*. 2016;33(11):1040-2. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0036-1586172> PMID: 27603531.
27. Ralser E, Mueller W, Haberland C, Fink FM, Gutenberger KH, Strobl R, et al. Rehospitalization in the first 2 years of life in children born preterm. *Acta Paediatr*. 2012;101(1): e1-5. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02404.x> PMID: 21767301.
28. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(1): e1001596. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001596> PMID: 24492409; PMCID: PMC3904844.
29. Simpson SJ, Hall GL, Wilson AC. Lung function following very preterm birth in the era of 'new' bronchopulmonary dysplasia. *Respirology*. 2015;20(4):535-40. DOI: <http://doi.org/10.1111/resp.12503> PMID: 25728365.
30. Urs R, Kotecha S, Hall GL, Simpson SJ. Persistent and progressive long-term lung disease in survivors of preterm birth. *Paediatr Respir Rev*. 2018;28:87-94. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.04.001> PMID: 29752125.
31. Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, Verheggen M, Logie KM, Pillow JJ, et al. Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(5):350-9. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30064-6](http://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30064-6) PMID: 30169268.
32. Thunqvist P, Gustafsson PM, Schultz ES, Bellander T, Berggren-Broström E, Norman M, et al. Lung Function at 8 and 16 Years After Moderate-to-Late Preterm Birth: A Prospective Cohort Study. *Pediatrics*. 2016;137(4): e20152056. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2015-2056> PMID: 27009034.
33. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68(8):760-6. DOI: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203079> PMID: 23604458.
34. Kotecha SJ, Gibbons JTD, Course CW, Evans EE, Simpson SJ, Watkins WJ, et al. Geographical Differences and Temporal Improvements in Forced Expiratory Volume in 1 Second of Preterm-Born Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022;176(9):867-77. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1990> PMID: 35759258; PMCID: PMC9237805.
35. Gibbons JTD, Course CW, Evans EE, Kotecha S, Kotecha SJ, Simpson SJ. Increasing airway obstruction through life following bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2023;9(3):00046-2023. DOI: <http://doi.org/10.1183/23120541.00046-2023> PMID: 37342090; PMCID: PMC10277871.
36. Doyle LW, Adams AM, Robertson C, Ranganathan S, Davis NM, Lee KJ, et al. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era. *Thorax*. 2017;72(8):712-9. DOI: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208524> PMID: 27601432.
37. Doyle LW, Irving L, Haikerwal A, Lee K, Ranganathan S, Cheong J. Airway obstruction in young adults born extremely preterm or extremely low birth weight in the postsurfactant era. *Thorax*. 2019;74(12):1147-53. DOI: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213757> PMID: 31558625.
38. Bårdsen T, Røksund OD, Benestad MR, Hufthammer KO, Clemm HH, Mikalsen IB, et al. Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax*. 2022;77(8):790-8. DOI: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218400> PMID: 35410959; PMCID: PMC9340024.
39. Levin JC, Sheils CA, Gaffin JM, Hersh CP, Rhein LM, Hayden LP. Lung function trajectories in children with post-maturity respiratory disease: identifying risk factors for abnormal growth. *Respir Res*. 2021;22(1):143. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12931-021-01720-0> PMID: 33971884; PMCID: PMC8112031.
40. Um-Bergström P, Hallberg J, Thunqvist P, Berggren-Broström E, Anderson M, Adenfelt G, et al. Lung function development after preterm birth in relation to severity of Bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):97. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12890-017-0441-3> PMID: 28666441; PMCID: PMC5493015.
41. Moschino L, Bonadies L, Baraldi E. Lung growth and pulmonary function after prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(11):3499-508. DOI: <http://doi.org/10.1002/ppul.25380> PMID: 33729686; PMCID: PMC8597033.
42. Gough A, Linden M, Spence D, Patterson CC, Halliday HL, McGarvey LP. Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2014;43(3):808-16. DOI: <http://doi.org/10.1183/09031936.00039513> PMID: 23900988.

43. Doyle LW, Andersson S, Bush A, Cheong JLY, Clemm H, Evensen KAI, et al. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birthweight compared with controls born at term or with normal birthweight: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):677-86. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30530-7](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30530-7) PMID: 31078498.
44. Hurst JR, Beckmann J, Ni Y, Bolton CE, McEniery CM, Cockcroft JR, et al. Respiratory and Cardiovascular Outcomes in Survivors of Extremely Preterm Birth at 19 Years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):422-32. DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.202001-0016OC> PMID: 32302489; PMCID: PMC7397792.
45. Smith EF, Hemy NR, Hall GL, Wilson AC, Murray CP, Simpson SJ. Risk factors for poorer respiratory outcomes in adolescents and young adults born preterm. *Thorax*. 2023;78(12):1223-32. DOI: <http://doi.org/10.1136/thorax-2022-219634> PMID: 37208189; PMCID: PMC11881051.
46. Bolton CE, Bush A, Hurst JR, Kotecha S, McGarvey L. Lung consequences in adults born prematurely. *Postgrad Med J*. 2015;91(1082):712-8. DOI: <http://doi.org/10.1136/postgradmedj-2014-206590rep> PMID: 26607737.
47. Trachsel D, Brutsche MH, Hug-Batschelet H, Hammer J. Progressive static pulmonary hyperinflation in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia by mid-adulthood. *Thorax*. 2012;67(8):747-8. DOI: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200695> PMID: 21873324.
48. Moschino L, Stoccheri M, Filippone M, Carraro S, Baraldi E. Longitudinal Assessment of Lung Function in Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia from Birth to Adulthood. The Padova BPD Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):134-7. DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.201712-2599LE> PMID: 29470928.
49. Bui DS, Perret JL, Walters EH, Lodge CJ, Bowatte G, Hamilton GS, et al. Association between very to moderate preterm births, lung function deficits, and COPD at age 53 years: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):478-84. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00508-7](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00508-7) PMID: 35189074.
50. Satrell E, Clemm H, Røksund OD, Hufthammer KO, Thorsen E, Halvorsen T, et al. Development of lung diffusion to adulthood following extremely preterm birth. *Eur Respir J*. 2022;59(5):2004103. DOI: <http://doi.org/10.1183/13993003.04103-2020> PMID: 34625479; PMCID: PMC9117733.
51. Vollsäter M, Clemm HH, Satrell E, Eide GE, Røksund OD, Markestad T, et al. Adult respiratory outcomes of extreme preterm birth. A regional cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(3):313-22. DOI: <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-285OC> PMID: 25616079.
52. Aukland SM, Rosendahl K, Owens CM, Fosse KR, Eide GE, Halvorsen T. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax*. 2009;64(5):405-10. DOI: <http://doi.org/10.1136/thx.2008.103739> PMID: 19158126.
53. Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2008;32(2):321-8. DOI: <http://doi.org/10.1183/09031936.00127107> PMID: 18385172.

LONG-TERM RESPIRATORY OUTCOMES OF PRETERM BIRTHS

D. Dobryansky, A. Menshykova

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

Summary.

Both children and adults who were born prematurely are more likely to suffer from respiratory diseases throughout their lives, which can lead to a decline in lung structure and function over time. Current evidence indicates that there may be a specific lung disease linked to prematurity, significantly increasing the risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in adulthood. There is an urgent need for more research into the definition and classification of this condition, as well as the mechanisms behind its occurrence and clinical manifestations. It is becoming increasingly apparent that not only genetic, prenatal, and neonatal factors contribute to lung dysfunction in preterm individuals, but also various childhood exposures. These include stunted growth, allergic sensitization, respiratory infections, chronic inflammation, oxidative stress, as well as factors like smoking and air pollution, which may have a larger impact than previously recognized. Given the complex and multifactorial nature of chronic lung disease associated with preterm birth, we require new approaches and well-powered prospective clinical studies to identify prognostic factors and develop effective prevention strategies.

Key words: Preterm Birth; Respiratory Outcomes; Bronchopulmonary Dysplasia; Risk Factors; Lung Function; Prevention.

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна 79010)

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

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

ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/S-4134-2016>

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

Contact Information:

Dmytro Dobryansky – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics No.2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (69 Pekarska St., Lviv, Ukraine 79010).

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

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

ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/S-4134-2016>

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



Надійшло до редакції 27.01.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.

УДК 616-053.31:613.95:579.61+615.33
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.23

Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України»
(м. Київ, Україна)ФУНКЦІЇ ТА ОКРЕМІ МЕХАНІЗМИ
ВПЛИВУ *BIFIDOBACTERIA* НА СТАН
ЗДОРОВ'Я НЕМОВЛЯТ
(ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)**Резюме.**

Біфідобактерії є членами кишкової мікробіоти людини, а деякі штами здатні чинити оздоровчий вплив. Під *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*.

У здоровому стані кишкового «еубіозу» існує популяція природної мікробіоти, яка допомагає підтримувати гомеостаз людини, підтримуючи або коригуючи фізіологічні процеси, щоб протидіяти змінам. Рівновага може бути порушена, коли внутрішні або зовнішні фактори змінюють цю мікробну спільноту, що призводить до стану «дисбіозу», який часто призводить до проблем зі здоров'ям [1]. Яскравим прикладом дисбалансу кишкової мікробіоти є наслідок використання антибіотиків для лікування інфекцій для знищення патогенних мікроорганізмів, але вони також порушують роботу симбіонтів, як мутуалістів, так і коменсалів, що населяють кишечник людини [2]. Цей факт, разом зі зростанням резистентності до антибіотиків зумовлює зацікавленість до застосування корисних мікроорганізмів, або пробіотиків, які допомагають у лікуванні інфекцій шляхом відновлення кишкового гомеостазу, зокрема у немовлят і дітей. Перше міжнародне консенсусне визначення пробіотиків було запропоновано у 2001 році групою експертів, до яких приєдналися Продовольча та сільськогосподарська організація (ПСО) та Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) [3]; нещодавно воно було прийняте з незначними граматичними виправленнями Науковим комітетом Міжнародної наукової асоціації пробіотиків та пребіотиків [4], а саме: «Пробіотики»: «живі мікроорганізми, які при вживанні в адекватних кількостях приносять користь для здоров'я господаря».

Перші дослідження, що підтверджували наявність певних бактерій у «нормальних» фекаліях як фізіологічний стан в здоровому кишечнику, були проведені ще на початку минулого століття. У 1900 році педіатр Г. Тіссє виявив анаеробні бактерії з роздвоєною («біфідоподібною») формою, яких було багато у фекаліях немовлят на грудному вигодовуванні, і назвав їх *Bacillus bifidus*; згодом він запропонував використовувати цю бактерію для лікування кишкових інфекцій [5]. У тому ж десятилітті Е. Мор повідомив про наявність кислотостійкої плеоморфної бактерії, яку він назвав *Bacillus acidophilus*,

що мешкає в кишечнику немовлят виключно на материнському молоці [6]. Обидва автори заперечували, що ці бактерії становлять домінуючу «флору» немовляти на грудному вигодовуванні [7]. Водночас, на початку 1900-х років Е. Мечніков припустив, що довга тривалість життя болгарських селян була зумовлена більшим споживанням кисломолочних продуктів. Ці ранні спостереження вважаються відправною точкою для встановлення зв'язку між можливими перевагами кишкових бактерій і певних продуктів харчування та здоров'ям людини.

Отже найпоширенішими родами пробіотиків для підтримки здорової роботи кишківника у людини є лактобактерії та біфідобактерії. Деякі конкретні види біфідобактерій, як і лактобактерій, мають статус GRAS (Generally Recognized As Safe), наданий FDA (Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США). Крім того, деякі з них, на основі тривалої історії безпечного споживання в різних продуктах харчування, отримали знак QPS (Кваліфікована презумпція безпеки), наданий Європейським агентством з безпеки харчових продуктів (EFSA); остання редакція списку QPS підтримує види *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. breve* і *B. longum* як безпечні біологічні агенти, що навмисно додаються в їжу або суміші [8].

Однак пробіотична ефективність біфідобактерій, що демонструє позитивний вплив на функції шлунково-кишкового тракту після випробувань на людях, була вивчена лише для кількох штамів, які зазвичай підтримуються транснаціональними харчовими компаніями, більшість з яких належать до видів *B. animalis* subsp. *lactis*, *B. breve*, *B. longum* та *B. bifidum* [1]. У багатьох випадках немає достатніх наукових доказів на підтримку позитивних ефектів цих штамів, оскільки чіткі біомаркери ефективності біфідобактерій досі не визначені. Це стосується деяких досліджень, які повідомляють про поліпшення або полегшення симптомів, пов'язаних з різними запальними захворюваннями кишечника, такими як виразковий коліт або синдром подразненого кишеч-

ника [8,9]. Крім того, більшість штамів біфідобактерій тестували в поєднанні з іншими мікроорганізмами, як правило, молочнокислими бактеріями, або з пребіотичними вуглеводами, що ускладнює доведення пробіотичного ефекту одного штаму [10].

Рушійною силою світового ринку пробіотиків протягом останніх 20 років були молочні компанії, які вивели на ринок добре відомі сьогодні продукти, хоча на ринку з'явилися й інші продукти немолочного походження [11, 12]. Молочні продукти, зокрема, кисломолочні продукти та йогурти, є гарною матрицею для доставки біфідобактерій [13]. Хоча (коров'яче) молоко є багатим джерелом поживних речовин для росту мікроорганізмів, вони не завжди є біологічно доступними; у випадку біфідобактерій деякі амінокислоти можуть бути лімітуючими через слабку протеолітичну активність, про яку повідомляється для цього роду, таким чином обмежуючи ріст у молоці та матрицях на основі молока, що використовуються для виробництва молочних продуктів [14]. Незважаючи на це, повідомлялося, що деякі штами здатні рости в молоці та молочних продуктах [15]. Більш того, *B. bifidum* при вирощуванні в кефірі збільшували експресію генів, що беруть участь у взаємодії бактерій-господаря, таких як *rilI*, таким чином сприяючи персистенції біфідобактерій пізніше в кишечнику. Крім того, варто зазначити, що грудне молоко є найбільш придатним середовищем для підтримки високої популяції біфідобактерій, ймовірно, через високу концентрацію олігосахаридів людського молока [16].

Тим не менш, молочна матриця є хорошим середовищем для покращення виживання біфідобактерій в їжі, дозволяючи доставляти пробіотик в метаболічно активному стані [17]. Приготування суспензій біфідобактерій у знежиреному молоці значно підвищило їх життєздатність при моделюванні шлунково-кишкового транзиту з рідинами шлунка та дванадцятипалої кишки людини [18]. Білкова мережа казеїнів може виступати захистом для бактерій під час шлунково-кишкового транзиту. У зв'язку з цим, за допомогою конфокальної скануючої лазерної мікроскопії було візуалізовано штами *B. animalis* subsp. *lactis*, що ростуть всередині пор, оточених казеїновою оболонкою, утвореною після ферментації біфідобактеріями [19]. Порівняно з молоком, вживання ферментованих продуктів, що містять молочні закваски разом з біфідобактеріями, також може призвести до збільшення функціональної користі пробіотичних продуктів. Наприклад, молоко, сквашене *B. bifidum* MF 20/5, має сильну інгібуючу активність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) завдяки вивільненню нового АПФ-інгібуючого пептиду з молочного білка, що надає додаткову функціональну властивість ферментованому продукту [20].

Нарешті, наукові докази, що підтверджують ефективність біфідобактерій, були отримані для декількох штамів/видів; враховуючи, що корисний ефект, виживання і здатність до колонізації або персистенції в товстому кишечнику сильно залежать від штаму, правильна ідентифікація видів/штамів, що входять до складу будь-якого типу продуктів харчування або харчових препаратів, є надзвичайно важливою і все ще залишається пробле-

мою, яку необхідно вирішити на ринку пробіотиків. Дійсно, в нещодавньому дослідженні 16 пробіотичних продуктів, проведеному з використанням методів на основі ДНК, а також методів культивування, лише один з них відповідав своїй біфідобактеріальній етикетці; таким чином, більшість з них відрізняються від переліку інгредієнтів [21].

Наукова та медична спільноти стають все більш свідомими щодо впливу складу мікробіоти кишечника на здоров'я людини. Відомо про кілька публікацій, які демонструють, як деякі незбалансовані популяції мікробіоти або певні дисбіози пов'язані з широким спектром захворювань і патологічних станів, включаючи ті, що пов'язані з кишковими та імунологічними розладами (алергія, синдром подразненого кишечника, запальні захворювання кишечника, ожиріння, метаболічний синдром, системний червоний вовчак та інш. [22].

Біфідобактерії є одним з основних родів комменсальних бактерій, присутніх у шлунково-кишковому тракті людини, і їх присутність була пов'язана з перевагами для здоров'я в наукових дослідженнях [7]. Кожен вид біфідобактерій викликає різні імунні ефекти на організм хазяїна, серед яких варто відзначити здатність *B. bifidum* розширювати Т-регуляторну відповідь, що може мати значення для його використання при хронічних запальних захворюваннях. У зв'язку з цим доповнення мікробіоти кишечника, отриманої від когорт пацієнтів із системним червоним вовчаком, штамом *B. bifidum* частково коригувало змінену імунну відповідь, характерну для вовчака, використовуючи модель дендритних клітин/наївних Т-клітин [22].

Позитивний вплив біфідобактерій на здоров'я людини широко вивчався протягом останніх кількох років. Через потенційний вплив на здоров'я людини і статус GRAS, QPS деяких видів цього роду, кілька штамів пройшли клінічні дослідження і в даний час використовуються як пробіотики в харчуванні людини. Позитивний вплив споживання біфідобактерій на здоров'я людини в основному пов'язаний з профілактикою та лікуванням кишкових захворювань та імунологічних розладів.

Що стосується кишкових захворювань у немовлят, то прийом біфідобактерій використовувався для поліпшення симптомів непереносимості лактози, в основному з використанням штамів виду *B. animalis* subsp. *lactis* [23], або з пробіотичною сумішшю, що містить штам *B. breve* Yakult і *Lactobacillus casei* Shirota [10]. Штам *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 використовується для лікування кишкових інфекцій; наприклад, було продемонстровано, що у дітей, яких годували молочними сумішами, що містять цей штам, епізоди діареї були рідшими та коротшими [24]. Комерційна пробіотична суміш, що містить той самий штам біфідобактерій (BB-12) разом зі штамом *Streptococcus thermophilus*, задовільно використовувалася в клінічному дослідженні, спрямованому на профілактику антибіотикоасоційованої діареї (ААД) у немовлят [25]. У цьому сенсі комерційна пробіотична суміш VSL#3, яка містить кілька штамів, серед яких *B. breve*, *B. infantis* (або *B. longum* subsp. *infantis*) і *B. longum*, продемонструвала здатність знижувати частоту виникнення ААД [26].

Щодо *Clostridium difficile*-асоційованої діареї суміш, що містить штам *B. bifidum* і *Lactobacillus acidophilus*, виявилася ефективною для запобігання розмноженню цього збудника після антибіотикотерапії. У цьому сенсі Goldenberg та його колеги після вичерпного метааналізу (23 клінічні дослідження, $n = 4213$) дійшли висновку, що існують помірні докази того, що пробіотики є ефективними для профілактики *Clostridium difficile*-асоційованої діареї [27].

Пробіотичні біфідобактерії також були запропоновані для профілактики некишкових захворювань, таких як алергічні захворювання. Поширеність atopічної екземи, харчової алергії та астми зросла за останнє десятиліття, перетворившись на серйозну проблему громадського здоров'я. Ці алергічні розлади є однією з найпоширеніших причин хронічних захворювань і госпіталізації. Алергічні захворювання характеризуються неадекватним балансом Т-хелперної імунної відповіді, що включає в себе переважно переважання Th2-відповіді з супутньою нездатністю підтримувати баланс Th1/Th2-відповіді. Крім того, у пацієнтів з алергією зазвичай спостерігається знижена кількість Т-регуляторних клітин.

За останні 10 років було проведено кілька досліджень, які продемонстрували вплив кишкової мікробіоти на алергічні процеси. Вважається, що цей вплив може бути опосередкований через взаємодію мікроорганізмів з імунною системою слизової оболонки. Кілька досліджень виявили позитивний вплив пробіотиків на профілактику та лікування алергічних захворювань за допомогою досліджень *in vivo* на тваринних моделях та випробувань на людях [28]. Що стосується випробувань на людях для лікування алергії, то застосування *Lb. rhamnosus* HN001 та *B. animalis subsp. lactis* HN019 покращило показники atopічного дерматиту (АД) у дітей, які страждають на atopічну екзему [29].

Подібні результати були отримані при застосуванні пробіотичної суміші, що містить *B. animalis subsp. lactis* UABLA-12, яка значно покращила клінічний стан у дітей з АД [30]. Покращення показників АД та зниження рівня IgE, асоційованого з екземою, також спостерігали у дітей після застосування *B. bifidum* у поєднанні з іншими молочнокислими бактеріями, а також штаму *B. breve* M-16V у поєднанні з сумішшю пробіотиків [31]. Імуномодуючий ефект *B. animalis subsp. lactis* NCC2818, який зменшував алергічні симптоми, був опосередкований зниженням продукції Th2-цитокінів. Більше того, клінічне дослідження на людях, проведене зі штамом *B. longum* BB536, показало, що вживання йогурту, доповненого цим штамом, зменшує симптоми полінозу шляхом модуляції балансу Th1/Th2 [32].

Щодо профілактики алергічних захворювань за допомогою прийому пробіотиків, існує кілька клінічних досліджень з багатообіцяючими результатами. Загалом, тривалість пробіотичного втручання, а не пренатальне чи постнатальне лікування, здається, є вирішальним фактором, що визначає успіх пробіотиків. Застосування *B. animalis subsp. lactis* BB-12 та *Lb. rhamnosus* GG під час вагітності та лактації призвело до зниження ризику сенсibilізації немовлят, матері яких страждали

на atopію [33]. Більше того, штам BB-12, який вводили під час пре- або постнатального періоду, знижував частоту виникнення екземи в когорті хворих на atopічний дерматит [34]. Іншим штамом, здатним знизити захворюваність на atopічну екзему, був *B. animalis subsp. lactis* HN019, який вводили в пре- або постнатальний період [35].

Інше клінічне дослідження, що поєднувало пре- та постнатальне лікування, показало зниження захворюваності на екзему та IgE-асоційовану екзему при застосуванні штаму *B. breve* BB99 разом з іншими штамми молочнокислих бактерій. Аналогічні клінічні дослідження, але з більш тривалими періодами лікування, показали зниження захворюваності на екзему після введення *B. animalis subsp. lactis* AD011 і *B. bifidum* BGN4 [36], а також профілактичний ефект щодо захворюваності на екзему у дітей з групи високого ризику після введення штамів *B. animalis subsp. lactis* W52 і *B. bifidum* W23 [37].

Однак не всі клінічні випробування були успішними, і, наприклад, не було виявлено суттєвих відмінностей між групами плацебо та пробіотиків щодо частоти виникнення atopічної екземи при застосуванні штаму *B. longum* BL999 у немовлят з Азії. Всесвітня алергологічна організація (WAO) нещодавно опублікувала свої рекомендації щодо профілактики алергічних захворювань (GLAD-P), засновані на використанні пробіотиків. WAO опублікувала рекомендації щодо використання пробіотиків для профілактики алергії, засновані на наукових доказах і результатах досліджень на людях. У цих рекомендаціях зроблено висновок, що наразі немає жодних доказів, які б підтверджували, що прийом пробіотиків знижує ризик виникнення алергії у дітей. Однак, ймовірно, існує чиста користь від застосування пробіотиків для профілактики екземи, що вимагає подальших клінічних досліджень для збільшення розміру вибірки та підвищення надійності результатів. З іншого боку, у випадку, якщо сімейний анамнез алергії (екземи) є фактором ризику для дітей, WAO рекомендує використовувати пробіотики вагітним жінкам, жінкам, які годують немовлят груддю, та самим немовлятам.

Отже, незважаючи на те, що позитивні результати застосування біфідобактерій для лікування та профілактики різних захворювань широко описані в науковій літературі, необхідна подальша робота для підвищення надійності наукових доказів, що підтверджують позитивний вплив цієї особливої групи кишкових бактерій. Варто зазначити, що користь біфідобактерій для здоров'я, залежить від штаму, особливо на рівні імуномодуляції, але вона також залежить від генетичного фону цільової популяції. Тому, незважаючи на ключовий внесок пробіогеноміки у виявлення генетичного фону пробіотичних бактерій, інвестиції в фундаментальні дослідження є абсолютно необхідними для з'ясування молекулярного механізму дії пробіотиків, що є ключовим моментом для визначення штамоспецифічних ефектів. Крім того, необхідно також правильно ідентифікувати не тільки штами, але й патологію та популяцію, на яку будуть спрямовані пробіотичні інтервенції. Нарешті, для майбутнього відбору штамів бажано вибрати відповідні пробіотичні штами, які показують багатообіцяючі

результати *in vitro* та *in vivo*, а також, в ідеалі, мають хороші технологічні властивості.

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».

ВВ-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. Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15163-76. DOI: <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15163> PMID: 25386066; PMCID: PMC4223251.
2. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(1):27-38. DOI: <http://doi.org/10.1038/nrmicro2473> PMID: 21113182.
3. FAO/WHO. Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation. FAO Food and Nutrition Paper 85. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, Rome; 2006. 56 p. Available from: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>
4. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14. DOI: <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66> PMID: 24912386.
5. Tissier H. Traitement des infections intestinales par la méthode de la flore bactérienne de l'intestin. *Crit Rev Soc Biol*. 1906;60:359-61.
6. Moro E. Über den Bacillus acidophilus. *Jahrb Kinderheilkunde Physiche Erziehung*. 1900;52:38-55.
7. Statement on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA. 2: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2015. *EFSA Journal*. 2015;13(6):4138. DOI: <http://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4138>
8. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):437-43. DOI: <http://doi.org/10.1038/ajg.2008.118> PMID: 19174792.
9. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(1):48-57. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03542.x> PMID: 17919270.
10. Almeida CC, Lorena SL, Pavan CR, Akasaka HM, Mesquita MA. Beneficial effects of long-term consumption of a probiotic combination of *Lactobacillus casei* Shirota and *Bifidobacterium breve* Yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(2):247-51. DOI: <http://doi.org/10.1177/0884533612440289> PMID: 22402407.
11. Reid G. The growth potential for dairy probiotics. *Int Dairy J*. 2015;49:16-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2015.04.004>
12. Marsh AJ, Hill C, Ross RP, Cotter PD. Fermented beverages with health-promoting potential: past and future perspectives. *Trends Food Sci Technol*. 2014;38:113-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.05.002>
13. Prasanna PHP, Grandison AS, Charalampopoulos D. Bifidobacteria in milk products: an overview of physiological and biochemical properties, exopolysaccharide production, selection criteria of milk products and health benefits. *Food Res Int*. 2014;55:247-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.11.013>
14. Janer C, Arigoni F, Lee BH, Peláez C, Requena T. Enzymatic ability of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* to hydrolyze milk proteins: identification and characterization of endopeptidase O. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71(12):8460-5. DOI: <http://doi.org/10.1128/AEM.71.12.8460-8465.2005> PMID: 16332835; PMCID: PMC1317388.
15. Turróni F, Foroni E, Serafini F, Viappiani A, Montanini B, Bottacini F, et al. Ability of *Bifidobacterium breve* to grow on different types of milk: exploring the metabolism of milk through genome analysis. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77(20):7408-17. DOI: <http://doi.org/10.1128/AEM.05336-11> PMID: 21856831; PMCID: PMC3194849.
16. Serafini F, Turróni F, Ruas-Madiedo P, Lugli GA, Milani C, Duranti S, et al. Kefir fermented milk and kefir promote growth of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 and modulate its gene expression. *Int J Food Microbiol*. 2014;178:50-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2014.02.024> PMID: 24667318.
17. Hickey CD, Sheehan JJ, Wilkinson MG, Auty MA. Growth and location of bacterial colonies within dairy foods using microscopy techniques: a review. *Front Microbiol*. 2015;6:99. DOI: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00099> PMID: 25741328; PMCID: PMC4332360.
18. de los Reyes-Gavilán CG, Suárez A, Fernández-García M, Margolles A, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Adhesion of bile-adapted *Bifidobacterium* strains to the HT29-MTX cell line is modified after sequential gastrointestinal challenge simulated *in vitro* using human gastric and duodenal juices. *Res Microbiol*. 2011;162(5):514-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.resmic.2011.03.009> PMID: 21419219.
19. Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, Ruas-Madiedo P, Sánchez B, Margolles A. Bifidobacteria and Their Health-Promoting Effects. *Microbiol Spectr*. 2017;5(3):10.1128/microbiolspec.bad-0010-2016. DOI: <http://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016> PMID: 28643627; PMCID: PMC11687494.
20. Gonzalez-Gonzalez C, Gibson T, Jauregi P. Novel probiotic-fermented milk with angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides produced by *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5. *Int J Food Microbiol*. 2013;167(2):131-7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.09.002> PMID: 24135669.

21. Lewis ZT, Shani G, Masarweh CF, Popovic M, Frese SA, Sela DA, et al. Validating bifidobacterial species and subspecies identity in commercial probiotic products. *Pediatr Res.* 2016;79(3):445-52. DOI: <http://doi.org/10.1038/pr.2015.244> PMID: 26571226; PMCID: PMC4916961.
22. López P, de Paz B, Rodríguez-Carrio J, Hevia A, Sánchez B, Margolles A, et al. Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep.* 2016;6:24072. DOI: <http://doi.org/10.1038/srep24072> PMID: 27044888; PMCID: PMC4820712.
23. He T, Priebe MG, Zhong Y, Huang C, Harmsen HJ, Raangs GC, et al. Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects. *J Appl Microbiol.* 2008;104(2):595-604. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03579.x> PMID: 17927751.
24. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics.* 2005;115(1):5-9. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2004-1815> PMID: 15629974.
25. Corrêa NB, Péret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(5):385-9. DOI: <http://doi.org/10.1097/01.mcg.0000159217.47419.5b> PMID: 15815206.
26. Selinger CP, Bell A, Cairns A, Lockett M, Sebastian S, Haslam N. Probiotic VSL#3 prevents antibiotic-associated diarrhoea in a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Hosp Infect.* 2013;84(2):159-65. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.02.019> PMID: 23618760.
27. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12): CD006095. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4> PMID: 29257353; PMCID: PMC6486212.
28. Toh ZQ, Anzela A, Tang ML, Licciardi PV. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. *Front Pharmacol.* 2012;3:171. DOI: <http://doi.org/10.3389/fphar.2012.00171> PMID: 23049509; PMCID: PMC3448073.
29. Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy.* 2006;36(5):629-33. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02485.x> PMID: 16650048.
30. Gerasimov SV, Vasjuta VV, Myhovich OO, Bondarchuk LI. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(5):351-61. DOI: <http://doi.org/10.2165/11531420-000000000-00000> PMID: 20642296.
31. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sillevius Smitt JH, Knol J, Ben Amor K, et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(5):795-804. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03465.x> PMID: 20184604.
32. Singh A, Hacini-Rachinel F, Gosoni ML, Bourdeau T, Holvoet S, Doucet-Ladeveze R, et al. Immune-modulatory effect of probiotic *Bifidobacterium lactis* NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: an exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(2):161-7. DOI: <http://doi.org/10.1038/ejcn.2012.197> PMID: 23299716.
33. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamäki M, Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(8):1342-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03008.x> PMID: 18477013.
34. Dotterud CK, Storror O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2010 Sep;163(3):616-23. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x> PMID: 20545688.
35. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):788-94. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.07.011> PMID: 18762327.
36. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2 Pt 2): e386-93. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00958.x> PMID: 19840300.
37. Niers L, Martín R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy.* 2009;64(9):1349-58. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02021.x> PMID: 19392993.

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 can have health-promoting effects. The genus *Bifidobacterium* belongs to the Actinobacteria phylum. Firmicutes, Bacteroidetes, and Actinobacteria make up the most abundant phylum in the human gut microbiota, with Firmicutes and Bacteroidetes predominating in adults and Actinobacteria in breastfed 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 their physiology, including the maturation of the immune system and the utilization of food components. Indeed, 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 bifidus-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.

Keywords: 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 08.02.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.

УДК 616.61-002.1-053.2-078(048.8)

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.24

**М. О. Гончарь, І. М. Галдіна,
А. І. Жуйборода, А. А. Левченко**

Харківський національний медичний університет, МОЗ
України
(Україна, м. Харків)

БІОМАРКЕРИ В РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме.

Діагностика гострого пошкодження нирок є одним з найактуальніших питань сучасної педіатрії. Класичним методом діагностики гострого пошкодження нирок залишається визначення рівня швидкості клубочкової фільтрації, креатиніну в сироватці крові та діурезу. В останні 10-15 років проводиться активний пошук і дослідження нових біомаркерів (БМ) гострого пошкодження нирок.

Мета дослідження. Розширити обізнаність лікарів-педіатрів стосовно можливостей використання біомаркерів в ранній діагностиці та своєчасному лікуванні гострого пошкодження нирок у дітей на основі аналізу сучасних літературних джерел.

Матеріали та методи дослідження. Проведено пошук сучасних літературних джерел на таких медичних порталах, як UpToDate, PubMed та інших, щодо використання біомаркерів у ранній діагностиці гострого пошкодження нирок серед педіатричних пацієнтів. Здійснено вивчення та аналіз отриманих даних.

Результати. У роботі наведено огляд сучасної літератури щодо можливостей використання біомаркерів гострого пошкодження нирок у дітей в ранній діагностиці цієї патології. Серед біомаркерів гострого пошкодження нирок виділені: креатинін, сечовина, ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою (NGAL); цистатин С, фракційне виділення розчинених речовин (FeS), амоній (NH₄)/аміак (NH₃), інтерлейкін-18 (IL-18), молекула пошкодження нирок-1 (KIM-1), тканинний інгібітор металопротеїнази-2 (TIMP-2); білок 7, зв'язаний з інсуліноподібним фактором росту (IGFBP 7); білок печінкового типу, що зв'язує жирні кислоти (L-FABP); розчинний рецептор урокіназного активатора плазміногену (suPAR), Dickkopf 3 (DKK3), моноцитний хемотоксичний пептид-1 (MCP-1), епідермальний фактор росту (EGF), фактор росту фібробластів-23 (FGF-23), хемокіновий ліганд 14 (CCL14), хітіназа-3-подібний білок-1 (CHI3L1), уромодулін (білок Тамма-Хорсфолла) та α1 мікроглобулін (α1-M). Більшість цих біомаркерів гострого пошкодження нирок широко не використовується в повсякденній клінічній практиці та потребує подальшого вивчення, що обумовлює доцільність збільшення кількості досліджень у цьому напрямку.

Висновки. Викладені матеріали дозволять підвищити рівень обізнаності педіатрів та дитячих нефрологів про можливість використання сучасних біомаркерів гострого пошкодження нирок у дітей та розширити перспективи ранньої діагностики цієї патології, що забезпечить спроможність вчасно виявляти розвиток вказаного синдрому та розпочинати ефективне лікування.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок; біомаркери гострого пошкодження нирок; рання діагностика гострого пошкодження нирок; діти.

Гостре пошкодження нирок (ГПН) залишається актуальною проблемою сучасної педіатрії й, зокрема, дитячої нефрології. ГПН – одне з найбільш поширених і руйнівних ускладнень, що розвивається у госпіталізованих пацієнтів [1, 2]. Наразі серед пацієнтів дитячого віку трапляється все більше випадків інвалідизації та летальності, причинами яких є ГПН.

Актуальність проблеми зумовлена гетерогенністю причин розвитку та тяжкістю перебігу ГПН, а також високою летальністю або загрозою формування надалі хронічної хвороби нирок. Протягом кількох десятиліть класичними методами виявлення ГПН залишаються зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що традиційно визначається підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові та/або зниженням діурезу [1, 2, 3].

Недостатність зазначених методів (визначення креатиніну в сироватці крові та діурезу) точно віддзеркалювати функцію нирок була підкреслена за результатами клінічних досліджень ГПН у дітей [3, 4].

Мета дослідження. Розширити обізнаність лікарів-педіатрів стосовно можливостей використання біомаркерів в ранній діагностиці та своєчасному лікуванні ГПН у дітей на основі аналізу сучасних літературних джерел.

Матеріали та методи дослідження

Проведено пошук сучасних літературних джерел на таких медичних порталах, як UpToDate, PubMed та інших, щодо використання БМ у ранній діагностиці ГПН серед педіатричних пацієнтів. Здійснено вивчення та аналіз отриманих даних.

Відповідно до сучасних уявлень, для ГПН характерне раптове порушення функції нирок, що супроводжується підвищенням рівня сироваткового креатиніну на >0,3 мг/дл (26,5 ммоль/л) за останні 48 год., або його підвищенням у ≥1,5 рази протягом останніх 7 днів та діурезом <0,5 мл/кг/год протягом 6 год. [1].

ГПН характеризується нездатністю нирок регулювати гемостаз рідини та електролітів. ГПН призводить до порушення регуляторної, секреторної та екскреторної функцій нирок, а надалі – до зниження ШКФ і порушення виділення метаболічних відходів [3]. Відповідно до тяжкості цих порушень, ГПН класифікують за стадіями та ступенями [4, 5].

У 2005 році в Амстердамі відбулася зустріч провідних фахівців у галузі нефрології та інтенсивної терапії, що спеціалізувалися на вивченні ГПН. Було створено та опубліковано у 2007 році класифікацію Acute Kidney Injury Network (AKIN), згідно з якою ГПН поділяють на

три стадії відповідно до рівня креатиніну в сироватці крові та діурезу (табл. 1) [3, 4].

Згодом, у 2012 році була створена класифікація Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), що стала єдиним діагностичним стандартом для діагностування ГПН як у дорослих пацієнтів, так і у дітей (табл. 2) [3, 5].

Доведено, що тривала госпіталізація суттєво підвищує ризик розвитку ГПН у педіатричних пацієнтів.

Згідно з дослідженням AWARE, ГПН розвивається протягом 1-го тижня госпіталізації приблизно у 26,9% хворих. Серед них у 11,6% має місце тяжка форма ГПН [2]. Відомо, що найбільш високий відсоток дітей з ГПН фіксують серед новонароджених. Так, у новонароджених, які були шпиталізовані до відділень інтенсивної терапії, захворюваність на ГПН складає від 18 до 70% [6].

Таблиця 1

Класифікація стадій розвитку ГПН (AKIN, Амстердам, 2005)

Стадія	Рівень сироваткового креатиніну (SCr)	Діурез
1	↑SCr $\geq 26,5$ мкмоль/л ($\geq 0,3$ мг/дл) або ↑SCr ≥ 150 до 200% (1,5 до 2-х разів)	<0,5 мл/кг/год. (>6 год.)
2	↑SCr >200 до 300% (>2 до 3-х разів)	<0,5 мл/кг/год. (>12 год.)
3	↑SCr >300% (>3-х разів) або якщо вихідний SCr $\geq 353,6$ мкмоль/л (≥ 4 мг/дл) ↑SCr $\geq 44,2$ мкмоль/л ($\geq 0,5$ мг/дл)	<0,3 мл/кг/год. (24 год.) або анурія (12 год.)

Таблиця 2

Класифікація тяжкості ГПН (KDIGO, 2012)

Ступінь	Концентрація креатиніну в сироватці крові	Діурез
1	Підвищення у 1,5-1,9 рази у порівнянні з вихідною концентрацією, або на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/год. протягом 6-12 год.
2	Підвищення у 2,0-2,9 рази у порівнянні з вихідною концентрацією	<0,5 мл/кг/год. протягом ≥ 12 год.
3	Підвищення у 3 рази у порівнянні з вихідною концентрацією, або креатинінемія $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л), або початок замісної ниркової терапії	<0,3 мл/кг/год. протягом ≥ 24 год. або анурія протягом ≥ 12 год.

У 2021 році Hu Q. et al. провели метааналіз досліджень, що були спрямовані на вивчення факторів ризику ГПН у дітей. З'ясувалося, що особливо вразливими є новонароджені з низькою кількістю балів за шкалою Апгар, малою та екстремально низькою вагою при народженні, малим гестаційним віком, вродженими вадами серцево-судинної системи [6, 7]. Виявили, що наявність гіпербілірубінемії та пренатальних кровотеч у новонародженої дитини також має вплив на зниження ниркової перфузії та ШКФ, що в майбутньому потенційно може призводити до розвитку ГПН [7].

В останні роки кількість випадків виявлення ГПН у дітей різного віку збільшується [2]. До групи ризику розвитку ГПН відносять дітей, які перенесли хірургічні втручання з приводу кардіоваскулярних захворювань; частота ГПН у них становить від 30% до 50% [3, 8]. У хворих, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, ризик розвитку ГПН сягає 10-35% [8]. Застосування штучної вентиляції легень у пацієнтів призводить до збільшення ризику розвитку ГПН у 3 рази [9]. Крім того, тривалість проведення штучної вентиляції легень є тісно пов'язаною з тяжкістю перебігу ГПН: чим довше пацієнт знаходиться на механічній вентиляції, тим важчий перебіг цього ускладнення діагностують. У новонароджених, які перебували на штучній вентиляції легень, частота ГПН становила близько 15% [10].

Ризику підлягають діти, що отримують терапію препаратами з нефротоксичним ефектом, особливо ті, що мають хронічні захворювання нирок [8, 11, 12]. Так, Bensman A. у 2020 році опублікував статтю, де було описано вплив нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) на різні системи організму, зокрема й на сечовидільну. Автор наголошує про високу токсичність ібупрофену, використання якого сприяє розвитку зневод-

нення та зниженню ниркової перфузії [11]. Вплив НПЗП підвищується у разі наявності хронічних захворювань серцево-судинної системи.

У 2020 році Morales-Alvarez M. C. вивчала нефротоксичність протимікробних препаратів та антибіотиків. Виявилось, що високу нефротоксичність проявляють β -лактамі антибіотики, такі як пеніциліни, цефалоспорины та карбапенеми. Вони викликають розвиток гострого проксимального тубулярного некрозу, гломерулонефрит та гіперкаліємію. Необхідно зауважити, що β -лактамі антибіотики можуть підвищувати рівень сироваткового креатиніну, призводячи до помилкового трактування результатів аналізів. Застосування аміноглікозидів призводить до розвитку тубулопатій і порушення водно-електролітного стану. Терапія амфотерицином В і ванкомицином, окрім розвитку дистальної тубулопатії, спричиняє зниження ШКФ [12].

Деякі протівірусні препарати володіють нефротоксичним ефектом. Вони можуть викликати кристалічну нефропатію, дистальний тубулярний ацидоз і канальцеві дефекти [8]. Окрім того, у пацієнтів, які страждають на онкологічні захворювання, ризик ГПН становить близько 49%. Це пов'язано з високою нефротоксичністю призначених хіміотерапевтичних препаратів [13]. Статистичні дані свідчать, що рівень летальності сягає 2,5% випадків у пацієнтів з 1 ступенем тяжкості ГПН, а 11% – з 2 та 3 ступенем тяжкості ГПН за KDIGO [14].

Таким чином, з кожним роком захворюваність на ГПН у дітей зростає, як і пов'язана з нею летальність [1, 2]. Тому актуальним залишається питання діагностики, а саме визначення рівня біомаркерів ГПН, аби вчасно виявити розвиток цього синдрому та розпочати лікування. У зв'язку з прогресивним збільшенням кількості хворих з ГПН, перед медичною спільнотою постає питання по-

шуку специфічних біомаркерів, інформативних на ранніх етапах формування ГПН. Підвищення рівня окремих

біомаркерів (БМ), що залежить від локалізації ураження нирки, ми намагалися згрупувати в табл. 3 [2, 3, 8, 15, 16].

Таблиця 3

Біомаркери ГПН та пов'язана з ними локалізація пошкодження ниркової структури

Ниркова структура	Біомаркери ГПН
Біомаркери гломерулярної функції	Креатинін, Сечовина, Цистатин С
Біомаркери тубулярної функції	FeS, NH ₄ /NH ₃ , Уромодулін, α1-M
Біомаркери пошкодження каналців	NGAL, IL-18, KIM-1, TIMP-2, IGFBP7, L-FABP, SuPAR, DKK3, MCP-1, EGF, FGF-23, CCL-14, CHI3L1

Варто вказати, що біомаркери ГПН також поділяються на функціональні та структурні. Так, до функціональних належать такі, як ШКФ, сироватковий креатинін та цистатин С; до структурних – ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою, інтерлейкін-18 та інгібітор металопротеїнази-2 [8].

Класичним біомаркером ГПН і до теперішнього часу залишається креатинін сироватки крові, хоча ряд досліджень не доводить високої специфічності цього показника [15].

Креатинін (К) – це кінцевий продукт обміну креатину. Він вивільняється внаслідок перебігу метаболічних процесів у м'язах. У клубочках нирок відбувається його фільтрація. У дітей, які мають захворювання нирок, процес фільтрації порушується, а концентрація креатиніну в крові зростає [15].

Існують позаниркові фактори, які можуть вплинути на точність показників. Наприклад, вік, стать, дієта, етнічна приналежність, прийом лікарських препаратів та м'язова маса впливають на рівень креатиніну, навіть незалежно від того, чи пошкоджена нирка. Наявність хронічних захворювань у дітей часто призводить до зниження м'язової маси й, відповідно, хибно занижених показників креатиніну [8, 14, 17, 18]. По-друге, пацієнти, які не страждали на хронічні ниркові хвороби раніше, на початковій стадії розвитку ГПН не демонструють суттєвого підвищення рівня креатиніну. По-третє, рівень креатиніну може підвищуватися при будь-якому стані, для якого характерна знижена перфузія нирок. При цьому, рівень креатиніну в сироватці крові є показовим при діагностиці ГПН лише при зниженні ШКФ > 50%, що зумовлено відтермінованим підвищенням рівня креатиніну після пошкодження (через 48-72 год. у новонароджених та через 24-48 год. у дітей інших вікових груп) [19, 20, 21, 22].

Діагностиці ГПН у новонароджених дітей приділяють особливу увагу. Основними проблемами у пацієнтів цієї вікової групи є залежність рівня сироваткового креатиніну від гестаційного віку та маси тіла дитини. Крім того, відзначається особлива роль унікальної фізіології нирок передчасно народжених дітей, нирки яких продовжують проходити процес нефрогенезу та функціонального дозрівання після народження. Доведено вплив материнського рівня креатиніну у сироватці крові новонародженої дитини протягом перших трьох днів життя, що зумовлює хибнопозитивний результат цього показника [8, 22].

З огляду на те, що креатинін видаляється при гемодіалізі/перитонеальному діалізі, після проведення замісної ниркової терапії стає утрудненим оцінити функцію нирок за рівнем креатиніну в сироватці крові певний період часу [23].

Ще одним стандартом діагностики ГПН у дорослих і педіатричних пацієнтів вважається **сечовина/азот сечовини крові (BUN)**, яка була першим біомаркером, пов'язаним з порушенням функції нирок [16]. Це основний кінцевий продукт білкового метаболізму. Сечовина проходить процес фільтрації у нирках, після чого 40-70% від її кількості повертається в плазму через канальцевий епітелій [16, 24]. На рівень сечовини в сироватці крові впливають такі фактори, як вік, харчування, швидкість утворення сечовини в печінці, інтенсивність канальцевої реабсорбції сечовини, вживання деяких препаратів, наявність кровотечі шлунково-кишкового тракту, ступінь зневоднення та катаболічний статус. Незважаючи на те, що підвищення рівня BUN здатне відображати порушення ниркової перфузії, цей БМ має нижчу специфічність, ніж ШКФ та К [16, 24].

Таким чином, визначення рівня креатиніну не завжди може бути діагностично точним, що обумовлює необхідність розглянути нові сучасні специфічні біомаркери ГПН.

Patel M. L. et al. (2020) провели проспективне дослідження, спрямоване на вивчення ролі раннього сучасного специфічного біомаркера ГПН – **сироваткового цистатину С**. Цистатин С є інгібітором цистеїнових протеаз, який фільтрується в ниркових клубочках, але не секретується в каналцях [15]. Для оцінки ШКФ автори надають перевагу визначенню рівня цистатину С, а не сироваткового креатиніну. Цистатин С може служити раннім прогностичним біомаркером ГПН у випадку, коли значення концентрації сироваткового креатиніну не є діагностичним [8, 25]. Визначення його рівня у дітей як ендogenous маркера ґрунтовно доведено, оскільки він вільно фільтрується нирковими клубочками, не має позаниркової елімінації та клубочкової секреції [8, 19]. Концентрація цистатину С не змінюється залежно від особливостей харчування чи м'язової маси [15, 19]. Суттєвою перевагою є те, що він не переходить через плаценту, тобто дослідження рівня цистатину С як ниркового маркера в перші дні життя є коректним [3].

Попри всі переваги цистатину С як БМ гострого пошкодження нирок, він має деякі недоліки. На його рівень можуть вплинути, хоча й меншою мірою, демографічні фактори (вік, стать, раса), клінічні фактори (паління, гіпертонічні розлади та захворювання щитоподібної залози в анамнезі, рівень холестерину та підвищення С-реактивного білка), а також вживання деяких груп препаратів, наприклад, глюкокортикостероїдів [20, 26].

Підсумовуючи доцільність використання цистатину С в якості раннього діагностичного критерію ГПН у дітей, відзначимо, що цьому БМ притаманні більше переваг, ніж сироватковому креатиніну.

Ciccia E. et al. у 2022 році опублікували огляд, спрямований на аналіз сучасних досліджень біомаркерів ГПН. Серед специфічних БМ ГПН автори звернули увагу на **ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою (NGAL) або ліпокалін-2** [14]. NGAL є одним з тих БМ, що дозволяють діагностувати ГПН на ранніх етапах, незалежно від рівня креатиніну. Біологічна роль ліпокаліну-2 полягає у регуляції обміну заліза та захисті ниркових каналців від пошкодження. У відповідь на ішемічне або нефротоксичне ураження, спричинене, наприклад, септичними станами, введенням контрастних речовин та вживанням інших нефротоксинів, клітини проксимальних каналців нирки індують синтез NGAL [14, 27]. Рівень ліпокаліну-2 може підвищуватися і за інших умов. Наприклад, у пацієнтів, яким було виконано серцево-легеневе шунтування, впродовж 2 годин підвищується рівень NGAL як у сечі, так і в плазмі крові, а через 6 годин він досягає свого піка [27, 28, 29]. Деякі пацієнти мали підвищений рівень NGAL, не маючи при цьому підвищеного рівня креатиніну [14, 29]. Таким чином, визначення рівня ліпокаліну-2 є більш точним методом специфічної діагностики ГПН.

До ранніх маркерів ГПН відносять **інтерлейкін-18 (IL-18)**, який є прозапальним цитокином, що виробляється в проксимальному каналці нирок [3, 14]. Ganda I. J. et al. у 2021 році провели проспективне когортне обсерваційне дослідження за участю 113 педіатричних пацієнтів із сепсисом. Метою дослідження було вивчення БМ, у тому числі й IL-18, що прогнозували ГПН у септичних хворих. Було виявлено, що у відповідь на ішемічно-реперфузійне ушкодження нирок концентрація IL-18 у сечі підвищилася набагато раніше, ніж з'явилася олігурія та підвищився рівень сироваткового креатиніну [3, 30]. Слід зазначити, що між рівнем IL-18 і тривалістю ГПН є пряма залежність: чим вища концентрація IL-18 в сечі, тим довшим буде перебіг ГПН [30]. Роль IL-18 у розвитку ГПН потребує глибшого вивчення та більшої кількості досліджень.

У 2020 Fazel M. et al. опублікували систематичний огляд 13 статей, де була описана роль **молекули пошкодження нирок (KIM-1)** у дітей [31]. Ген KIM-1 належить до ранніх БМ ГПН, він виробляється в проксимальних каналцях у відповідь на пошкодження нирок. Основна функція KIM-1 полягає у регенерації епітелію нирки та регуляції апоптозу [3, 14, 31]. Підвищення рівня KIM-1 у сечі спостерігається приблизно через 12 годин після пошкодження нирок [14, 29]. Дослідження, що проводилися надалі, мали суперечливі результати. Вивчення ролі гена KIM-1 у діагностиці ГПН у дітей продовжується.

Sun Q. et al. протягом 2018-2019 років провели дослідження серед пацієнтів у дитячій лікарні провінції Хунань у Китаї, де вивчали вплив контрастної речовини на розвиток ГПН у дітей та проаналізували роль маркерів зупинки клітинного циклу у цьому процесі [32]. Визначення їх рівня є не менш важливим при діагностуванні ГПН. **Тканинний інгібітор металопротеїнази-2 (TIMP-2) та білок 7, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP 7)** є маркерами зупинки клітинного циклу, які після ГПН продукуються в клітинах каналців [14]. Зупинка клітинного циклу унеможливорює

проліферацію пошкоджених клітин каналців. IGFBP 7 та TIMP-2 є захисними молекулами та беруть участь в апоптозі клітин. Вміст IGFBP 7 у сечі підвищується протягом перших 2 годин після введення контрастної речовини, а TIMP-2 – через 6 годин [14, 32]. TIMP-2 та IGFBP 7 є нещодавно відкритими біомаркерами й потребують подальших досліджень.

Одним з нещодавно виявлених БМ гострого пошкодження нирок є **білок печінкового типу, що зв'язує жирні кислоти (L-FABP)**. L-FABP володіє вираженою антиоксидантною дією, перешкоджає пошкодженню ниркової тканини й бере участь у транспортуванні та метаболізмі жирних кислот, які фільтруються у сечу. У відповідь на пошкодження L-FABP виробляється у проксимальних каналцях нирок [3, 14]. Було проведено декілька досліджень, що вивчали роль L-FABP у діагностиці ГПН. Одне з них, опубліковане Shaffer C. L. (2022) показало, що у дітей з ГПН, рівень L-FABP досягав свого піка через 6 годин після пошкодження та поступово знижувався до 12 години. Приблизно через 80 годин після події концентрація L-FABP у сечі відновлюється, що відображає захисну природу цього білка [3]. Результати інших проведених досліджень були доволі суперечливими, тому необхідно приділити більше уваги вивченню ролі L-FABP, як біомаркера ГПН.

Ще одним сучасним прогностичним БМ ГПН є **розчинний рецептор урокіназного активатора плазміногену (suPAR)**. Цей сигнальний глікопротеїн є продуктом розщеплення рецептора активатора плазміногену урокінази (uPAR). У 2021 році Huang Y. et al. провели метааналіз медичних порталів щодо вивчення прогностичної цінності suPAR. Виявлено, що підвищення рівня suPAR можна виявити у крові, сечі та спинномозковій рідині в наслідок ниркових захворювань, зокрема ГПН [33, 34]. Перевагою suPAR, як біомаркера ГПН, є його стабільність. На концентрацію suPAR не впливають вік, маса, особливості харчування та прийом лікарських засобів [33]. Деякі дослідження повідомляють, що suPAR може бути використаний, як прогностичний БМ ГПН у людей, що перенесли кардіохірургічні втручання [34]. Існує пряма залежність між рівнем концентрації suPAR та тяжкістю подальшого ГПН: чим вища його передопераційна концентрація, тим більший ризик розвитку тяжкої форми ГПН [35].

Серед прогностичних біомаркерів ГПН виділяють **Dickkopf 3 (DKK3)**. Він є нещодавно відкритим каналцевим стрес-маркером [36]. Було виявлено, що збільшена передопераційна концентрація DKK3 пов'язана зі значно вищим ризиком розвитку післяопераційного ГПН [37]. Особливістю DKK3 є те, що він передбачає розвиток ГПН навіть у тих пацієнтів, що до оперативного втручання не мали порушень ниркової функції [38]. Körfer F. et al. (2023) проведено дослідження, в якому брали участь пацієнти з дитячої лікарні Гейдельберзького університету. Метою було вивчення біомаркерів ГПН у пацієнтів з дефектами метаболізму амінокислот. З'ясувалося, що DKK3 дає можливість передбачити ГПН у дітей незалежно від вихідної функції нирок. Під час дослідження виявили прямий зв'язок між концентрацією DKK3 та тяжкістю подальшого розвитку ГПН [39]. Також відомо, що рівень DKK3 при ГПН може підвищу-

ватися навіть у тих осіб, що не мали хронічної хвороби нирок (ХХН) в анамнезі [36]. Більш детально вивчена роль Dickkopf 3 у прогнозуванні загострення ХХН, тому необхідно провести більше досліджень для з'ясування ролі DKK3, як предиктора розвитку ГПН [38, 39].

Моноцитарний хемотоксичний пептид-1 (MCP-1) та епідермальний фактор росту (EGF) застосовуються для діагностування ГПН. MCP-1, або хемокиновий ліганд 2 (CCL2), виробляється рядом ниркових клітин у відповідь на запальний процес [16]. EGF, своєю чергою, регулює та стимулює дозрівання мезенхімальних клітин. EGF у поєднанні з MCP-1 являє собою потужний діагностичний і прогностичний БМ ГПН [16, 40]. Відомо, що комбінацію EGF/MCP-1 також використовують для виявлення ХХН та її прогресування у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на серці. Проте ці біомаркери доступні лише для експериментальних досліджень та не представлені у повсякденній клінічній практиці для діагностування ГПН та ХХН.

Фактор росту фіброblastів-23 (FGF-23), або фосфатонін – це гормон, який синтезується в остеоцитах і відповідає за регуляцію ниркової екскреції фосфату [16, 41]. Дослідження останніх років показали, що підвищення рівня FGF-23 пов'язане з ризиком ГПН та летальністю у критично хворих пацієнтів [40]. Збільшення циркулюючих рівнів FGF-23 спостерігається у різних вікових групах пацієнтів з гострим пошкодженням нирок [16]. Згідно з клінічними даними, у педіатричних пацієнтів також мало місце підвищення рівня FGF-23, що свідчило про наявність у них ГПН [16]. Зважаючи на таку особливість FGF-23, проведення додаткових досліджень може стати поштовхом для застосування цього БМ на рутинній основі надалі.

Серед нових прогностичних БМ гострого пошкодження нирок виділяють і **хемокиновий ліганд 14 (CCL14)**, про роль і природу якого на теперішній час відомо небагато. Є відомості про те, що рівень CCL14 відображає ступінь пошкодження ниркової паренхіми [16]. Але, не зважаючи на малу кількість інформації, деякі дослідники повідомляють, що CCL14 може стати корисним у виявленні тяжкого ГПН [16, 42].

Хігіназа-3-подібний білок-1 (CHI3L1) є прогностичним біомаркером ГПН 2 ступеня тяжкості, який синтезується різними типами клітин [16, 43]. Підвищення рівня CHI3L1 спостерігається у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічні втручання та операцію по трансплантації нирки. Результати деяких експериментальних досліджень свідчать про те, що CHI3L1 бере участь у багатьох фізіологічних процесах, у тому числі у захисті тубулярних клітин від апоптозу. CHI3L1 може використовуватися як БМ не лише ГПН, а й інших патологій, таких як алергії, легеневі захворювання, цукровий діабет 2 типу, цистит, запальні стани та пухлинні процеси [16, 43]. Це вказує на важливість подальших досліджень з вивчення ролі CHI3L1, як біомаркера багатьох захворювань.

Для діагностування ГПН використовують тест **фракційного виділення розчинених речовин (FeS)**. За його допомогою проводиться оцінка функції каналців та визначається FeNa (натрій) і FeU (сечовина) у випадках уремії та гіповолемії. Розрахунок FeNa і FeU використовують для постановки діагнозу преренального ГПН [44].

Пошкоджений каналець не здатний реабсорбувати відфільтровані елементи в адекватних кількостях, а $FeNa < 1$ і $FeU < 35$ вказують на цілісність каналцевої функції та ймовірне преренальне ГПН. Незважаючи на їхнє широке використання, ці тести не є високоспецифічними, тому для діагностування ГПН рекомендовано застосовувати більш інформативні методи [16, 44].

Lee Y. S. et al. у своєму дослідженні вивчали **амоній (NH₄)/аміак (NH₃)**, як біомаркер ГПН у пацієнтів, які перенесли операцію по трансплантації печінки. З'ясувалося, що підвищення рівня аміаку в сироватці крові безпосередньо впливає на клітини клубочків, що призводить до їхнього пошкодження і фіброзу каналців. У випадках, коли рівень аміаку досягає 45 мг/дл у передопераційному періоді, варто розглянути можливість виникнення післяопераційного ГПН і вжити заходів для його запобігання [45].

У 2024 Nussag C. et al. вивчали ГПН, як ускладнення у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на черевній аорті. Зокрема, приділили увагу оцінці діагностичного значення біомаркерів ГПН, у тому числі й **α1 мікроглобуліну (α1-M)** [46]. α1-M – білок, який синтезується печінкою, фільтрується клубочками та реабсорбується проксимальними каналцями, де відбувається його катаболізм. α1-M використовується в якості БМ гострого пошкодження нирок при септичних захворюваннях, після кардіологічних операцій і у випадках неонатальної асфіксії. Незважаючи на те, що α1-M відображає дисфункцію ниркових каналців, він не дозволяє ідентифікувати пацієнтів із ризиком ГПН 2 та 3 ступеня тяжкості [16, 46].

Деякі дослідники звертають увагу на **уромодулін (білок Тамма-Хорсфолла)**, що синтезується в епітеліальних клітинах дистальних каналців і висхідного плеча петлі Генле. Основна функція уромодуліну – це захист сечовивідних шляхів від інфікування та утворення каменів, а також імуномодуляція [47]. Внаслідок пошкодження нирок та порушення ниркової функції, концентрація уромодуліну в сечі підвищується. Będzichowska A. et al. у 2021 році опублікували дослідження, що проводилося на кафедрі педіатрії, дитячої нефрології та алергології Військового медичного інституту у Варшаві й було спрямоване на вивчення ролі різних БМ, у тому числі й уромодуліну, у формуванні ГПН. У дослідження було включено 59 дітей з порушенням функції нирок. Результати дослідження показали, що уромодулін не є високоспецифічним маркером для прогнозування ГПН у дітей. Тому більш доцільно визначати рівні інших біомаркерів, наприклад NGAL, що передбачають ГПН з більшою точністю [48].

Висновки

ГПН у дітей є важким поліетіологічним станом, що потребує вчасного виявлення та ефективних методів ранньої діагностики. Золотий стандарт діагностики ГПН – визначення рівня сироваткового креатиніну та добового діурезу наразі не вважається прогностично точним. Проведений аналіз сучасних літературних джерел доводить, що прогрес біотехнологій пропонує різноманітні молекули біомаркерів для прогнозування або констатації ниркових порушень у різних відділах нефрону і уточнення ступеня важкості порушення функції нирки. Сучасні БМ мають перспективи

для визначення ранніх стадій ГПН, що надає терапевтичне вікно для потенційно ефективних лікувальних та профілактичних втручань. Враховуючи, що більшість вказаних БМ ГПН досі широко не використовуються в повсякденній клінічній практиці, вважається актуальним продовження досліджень в цьому напрямку, адже новий алгоритм діагностики ГПН у дітей може стати основою для прийняття обґрунтованих клінічних рішень.

Таким чином, пошук та вивчення ефективності використання сучасних БМ з метою ранньої діагностики ГПН, своєчасного початку терапії та покращення прогнозу стосовно відновлення функціонального стану нирок у дітей, наразі, залишається актуальним напрямком в педіатрії та дитячій нефрології.

Література:

1. Gameiro J, Fonseca JA, Outerelo C, Lopes JA. Acute Kidney Injury: From Diagnosis to Prevention and Treatment Strategies. *J Clin Med*. 2020;9(6):1704. DOI: <http://doi.org/10.3390/jcm9061704> PMID: 32498340; PMCID: PMC7357116.
2. Raina R, Chakraborty R, Tibrewal A, Sethi SK, Bunchman T. Advances in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Res*. 2022;91(1):44-55. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41390-021-01452-3> PMID: 33731820.
3. Shaffer CL. The Use of Renal Biomarkers in Pediatric Cardiac Patients With Acute Kidney Injury. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2022;27(6):506-16. DOI: <http://doi.org/10.5863/1551-6776-27.6.506> PMID: 36042964; PMCID: PMC9400178.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2): R31. DOI: <http://doi.org/10.1186/cc5713> PMID: 17331245; PMCID: PMC2206446.
5. Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2(1):19-36. DOI: <http://doi.org/10.1038/kisup.2011.32> PMID: 25018918; PMCID: PMC4089595.
6. Фрунза А. Гостре пошкодження нирок у передчасно народжених дітей: перинатальні чинники ризику. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(2(32)):45-52. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.ix.2.32.2019.7>
7. Hu Q, Li SJ, Chen QL, Chen H, Li Q, Wang M. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Critically Ill Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021;9:666507. DOI: <http://doi.org/10.3389/fped.2021.666507> PMID: 34336736; PMCID: PMC8316634.
8. Sethi SK, Bunchman T, Chakraborty R, Raina R. Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade. *Kidney Res Clin Pract*. 2021;40(1):40-51. DOI: <http://doi.org/10.23876/j.krcp.20.074> PMID: 33663033; PMCID: PMC8041642.
9. van den Akker JP, Egal M, Groeneveld AB. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(3): R98. DOI: <http://doi.org/10.1186/cc12743> PMID: 23710662; PMCID: PMC3706893.
10. Fan Y, Ye J, Qian L, Zhao R, Zhang N, Xue L, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in ventilated newborns. *Ren Fail*. 2019;41(1):995-1000. DOI: <http://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1665546> PMID: 31698978; PMCID: PMC6853215.
11. Bensman A. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Systemic Use: The Risk of Renal Failure. *Front Pediatr*. 2020;7:517. DOI: <http://doi.org/10.3389/fped.2019.00517> PMID: 32039104; PMCID: PMC6992590.
12. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(1):31-7. DOI: <http://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.001> PMID: 32146999.
13. Young J, Dahale D, Demmel K, O'Brien M, Geller J, Courter J, et al. Reducing acute kidney injury in pediatric oncology patients: An improvement project targeting nephrotoxic medications. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(8): e28396. DOI: <http://doi.org/10.1002/pbc.28396> PMID: 32495508.
14. Ciccio E, Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:77-84. DOI: <http://doi.org/10.2147/IJNRD.S103785> PMID: 28435306; PMCID: PMC5386613.
15. Luft FC. Biomarkers and predicting acute kidney injury. *Acta Physiol*. 2021;231(1): e13479. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.13479>
16. Younes-Ibrahim MS, Younes-Ibrahim M. Biomarkers and kidney diseases: a brief narrative review. *J Lab Precis Med*. 2022;7:20. DOI: <https://doi.org/10.21037/jlpm-22-1>
17. Fuhrman D. The use of diagnostic tools for pediatric AKI: applying the current evidence to the bedside. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(11):3529-37. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00467-021-04940-0> PMID: 33492454; PMCID: PMC8813176.
18. Hanson HR, Carlisle MA, Bensman RS, Byczkowski T, Depinet H, Terrell TC, et al. Early prediction of pediatric acute kidney injury from the emergency department: A pilot study. *Am J Emerg Med*. 2021;40:138-44. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.01.046> PMID: 32024590.
19. Lee YJ, Park YS, Park SJ, Jhang WK. Estimating baseline creatinine values to define acute kidney injury in critically ill pediatric patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2022;41(3):322-31. DOI: <http://doi.org/10.23876/j.krcp.21.120> PMID: 35172537; PMCID: PMC9184846.
20. Hasson D, Menon S, Gist KM. Improving acute kidney injury diagnostic precision using biomarkers. *Pract Lab Med*. 2022;30: e00272. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.plabm.2022.e00272> PMID: 35494424; PMCID: PMC9046880.
21. Frunza A, Hodovanets Yu. Renal dysfunction in preterm infants with perinatal pathology: risk factors, sensitivity and specificity of laboratory markers of damage. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2024;1(4):30-40. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.5>
22. Kuo J, Akison LK, Chatfield MD, Trnka P, Moritz KM. Serum and urinary biomarkers to predict acute kidney injury in premature infants: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Nephrol*. 2022;35(8):2001-14. DOI: <http://doi.org/10.1007/s40620-022-01307-y> PMID: 35384606; PMCID: PMC9584850.

Викладені матеріали дозволять підвищити рівень обізнаності педіатрів та дитячих нефрологів про можливість використання сучасних біомаркерів ГПН у дітей та розширити перспективи ранньої діагностики цієї патології, що забезпечить спроможність вчасно виявляти розвиток вказаного синдрому та розпочинати ефективне лікування.

Конфлікт інтересів. Автори засвідчують про відсутність фактичного чи потенційного конфлікту інтересів під час підготовки цієї статті до публікації.

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

23. Harada T, Sorimachi H, Obokata M, Sunaga H, Ishida H, Ito K, et al. The relationship between antecedent creatinine decreases and outcomes in patients undergoing hemodialysis. *Hemodial Int.* 2020;24(1):89-98. DOI: <http://doi.org/10.1111/hdi.12794> PMID: 31633866.
24. Shi Y, Duan H, Liu J, Shi X, Zhang Y, Zhang Q, et al. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio is associated with all-cause mortality in patients with AKI: a cohort study. *Front Nutr.* 2024;11:1353956. DOI: <http://doi.org/10.3389/fnut.2024.1353956>. PMID: 38445205; PMCID: PMC10913022.
25. Patel ML, Shyam R, Bharti H, Sachan R, Gupta KK, Parihar A. Evaluation of Serum Cystatin C as an Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Pancreatitis. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(9):777-82. DOI: <http://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23572> PMID: 33132559; PMCID: PMC7584843.
26. Hansson M, Gustafsson R, Jacquet C, Chebaane N, Satchell S, Thunberg T, et al. Cystatin C and α -1-Microglobulin Predict Severe Acute Kidney Injury in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Pathogens.* 2020;9(8):666. DOI: <http://doi.org/10.3390/pathogens9080666> PMID: 32824680; PMCID: PMC7460112.
27. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10470. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms241310470> PMID: 37445650; PMCID: PMC10341718.
28. Bazargani B, Moghtaderi M. New Biomarkers in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Children. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2022;14(4):264-9. PMID: 36504568; PMCID: PMC9706243.
29. Asaf S, Maqsood F, Jalil J, Sarfraz Z, Sarfraz A, Mustafa S, et al. Lipocalin 2-not only a biomarker: a study of current literature and systematic findings of ongoing clinical trials. *Immunol Res.* 2023;71(3):287-313. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12026-022-09352-2> PMID: 36529828; PMCID: PMC9760530.
30. Ganda IJ, Kasri Y, Susanti M, Hamzah F, Rauf S, Albar H, et al. Kidney injury molecule type-1, interleukin-18, and insulin-like growth factor binding protein 7 levels in urine to predict acute kidney injury in pediatric sepsis. *Front Pediatr.* 2022;10:1024713. DOI: <http://doi.org/10.3389/fped.2022.1024713> PMID: 36545669; PMCID: PMC9760845.
31. Fazel M, Sarveazad A, Mohamed Ali K, Yousefifard M, Hosseini M. Accuracy of Urine Kidney Injury Molecule-1 in Predicting Acute Kidney Injury in Children; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1): e44. PMID: 32309808; PMCID: PMC7159147.
32. Sun Q, Kang Z, Li Z, Xun M. Urinary NGAL, IGFBP-7, and TIMP-2: novel biomarkers to predict contrast medium-induced acute kidney injury in children. *Ren Fail.* 2022;44(1):1201-6. DOI: <http://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2075277> PMID: 36120960; PMCID: PMC9518296.
33. Huang Y, Huang S, Zhuo X, Lin M. Predictive value of suPAR in AKI: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2023;27(1):1-11. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10157-022-02300-2> PMID: 36469196; PMCID: PMC9734903.
34. Hayek SS, Leaf DE, Samman Tahhan A, Raad M, Sharma S, Waikar SS, et al. Soluble Urokinase Receptor and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2020;382(5):416-26. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1911481> PMID: 31995687; PMCID: PMC7065830.
35. Rasmussen SR, Nielsen RV, Møgelvang R, Ostrowski SR, Ravn HB. Prognostic value of suPAR and hsCRP on acute kidney injury after cardiac surgery. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):120. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12882-021-02322-0> PMID: 33827466; PMCID: PMC8025450.
36. Seibert FS, Heringhaus A, Pagonas N, Rohn B, Bauer F, Trappe HJ, et al. Dickkopf-3 in the prediction of contrast media induced acute kidney injury. *J Nephrol.* 2021;34(3):821-8. DOI: <http://doi.org/10.1007/s40620-020-00910-1> PMID: 33275197; PMCID: PMC8192364.
37. Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M, Küllmar M, Kellum JA, Schmit D, et al. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *Lancet.* 2019;394(10197):488-96. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30769-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30769-X) PMID: 31202596.
38. Schunk SJ, Speer T, Petrakis I, Fliser D. Dickkopf 3-a novel biomarker of the 'kidney injury continuum'. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(5):761-7. DOI: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfaa003> PMID: 32025732.
39. Köpfer F, Garbade SF, Klingbeil K, Schmidt-Mader B, Westhoff JH, Okun JG, et al. Kidney urinary biomarkers in patients with branched-chain amino acid and cobalamin metabolism defects. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(6):1078-88. DOI: <http://doi.org/10.1002/jimd.12672> PMID: 37603032.
40. El-Absie HAM, Gaballah AM, El-Said HH, El-Deeb SA. NGAL, KIM-1, and MCP-1 as Biomarkers of Kidney Injury. *Afr J Biol Sci.* 2024;6(2):1150-61. DOI: <https://doi.org/10.33472/AFJBS.6.2.2024.1150-1161>
41. Sun S, Liu Z, Chen C, Wang Z, Jin H, Meng X, et al. Serum fibroblast growth factor 23 for early detection of acute kidney injury in critical illness. *Am J Transl Res.* 2021;13(11):12141-51. PMID: 34956442; PMCID: PMC8661170.
42. Tebib N, Monard C, Rimmelé T, Schneider A. Chemokine (C-C Motif) Ligand 14 to Predict Persistent Severe Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Purif.* 2024;53(11-12):860-70. DOI: <http://doi.org/10.1159/000541058> PMID: 39182481.
43. Zeng J, Tao M, Sun H, Xu G. The emerging role of CHI3L1 as a diagnostic marker and therapeutic target in allergic diseases and respiratory comorbidities. *Allergy Medicine.* 2024; 1(100001). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.allmed.2024.100001>
44. Aron AW, Amatruda JG. Fractional Excretion of Sodium and Urea are Useful Tools in the Evaluation of AKI: CON. *Kidney360.* 2023;4(6): e728-30. DOI: <http://doi.org/10.34067/KID.0002512022> PMID: 37384888; PMCID: PMC10371370.
45. Lee YS, Choi YJ, Park KH, Park BS, Son JM, Park JY, et al. Liver Transplant Patients with High Levels of Preoperative Serum Ammonia Are at Increased Risk for Postoperative Acute Kidney Injury: A Retrospective Study. *J Clin Med.* 2020;9(6):1629. DOI: <http://doi.org/10.3390/jcm9061629> PMID: 32481585; PMCID: PMC7356740.
46. Nussbag C, Theobald V, Wortmann M, Kaimann P, Dietrich M, Gruneberg D, et al. Biomarker-guided detection of acute kidney injury in abdominal aortic surgery: the new and the old. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1386018. DOI: <http://doi.org/10.3389/fmed.2024.1386018> PMID: 39021823; PMCID: PMC11251966.
47. You R, Zheng H, Xu L, Ma T, Chen G, Xia P, et al. Decreased urinary uromodulin is potentially associated with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2021;9(1):70. DOI: <http://doi.org/10.1186/s40560-021-00584-2> PMID: 34782019; PMCID: PMC8591828.
48. Będzichowska A, Jobs K, Kloc M, Bujnowska A, Kalicki B. The Assessment of the Usefulness of Selected Markers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Children. *Biomark Insights.* 2021;16:11772719211011173. DOI: <http://doi.org/10.1177/11772719211011173> PMID: 33958853; PMCID: PMC8060753.

BIOMARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

M.Honchar, I.Haldina, A.Zhuiboroda, A.Levchenko

**Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine
(Ukraine, Kharkiv)**

Summary.

The diagnosis of acute kidney injury (AKI) is one of the most pressing issues in modern pediatrics. The classical method of diagnosing AKI is to determine the level of glomerular filtration rate, serum creatinine and diuresis. In the last 10-15 years, an active search and research of new biomarkers (BM) of acute kidney injury has been conducted.

Aim of the study. To increase the awareness of pediatricians about the possibilities of using biomarkers in the early diagnosis and timely treatment of AKI in children based on the analysis of current literature.

Materials and methods. A search of modern literature sources on medical portals such as UpToDate, PubMed, etc. on the use of BM in the early diagnosis of AKI in pediatric patients was performed. The data obtained were reviewed and analyzed.

The results. The article presents a review of the current literature on the possibilities of using biomarkers of AKI in children in the early diagnosis of this pathology. Among the biomarkers of AKI are the following creatinine, urea, lipocalin associated with neutrophil gelatinase (NGAL); cystatin C, fractional solute excretion (FeS), ammonium (NH₄)/ammonia (NH₃), interleukin-18 (IL-18), kidney injury molecule-1 (KIM-1), tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2); insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP 7); hepatic fatty acid binding protein (L-FABP); soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), Dickkopf 3 (DKK3), monocyte chemotactic peptide-1 (MCP-1), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor-23 (FGF-23), chemokine ligand 14 (CCL14), chitinase-3-like protein-1 (CHI3L1), uromodulin (Tamm-Horsfall protein), and α 1-microglobulin (α 1-M). Most of these AKI BMs are not widely used in daily clinical practice and require further investigation, making it prudent to increase the number of studies in this area.

Conclusions. The presented materials will help to raise awareness among pediatricians and pediatric nephrologists about the possibilities of using modern biomarkers of AKI in children and expand the prospects for early diagnosis of this pathology, which will ensure the ability to detect the development of this syndrome in time and start effective treatment.

Key words: Acute Kidney Injury; AKI Biomarkers; AKI Early Diagnosis; Children.

Контактна інформація:

Гончарь Маргарина Олександрівна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: margarytagonchar@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9167-2034>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56712494000>

Researcher ID: <https://publons.com/dashboard/records/publication/confirm/>

Галдіна Ірина Михайлівна – к.мед.н., асистентка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: galdina.iryana@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6538-914X>

Жуйборода Аліна Іванівна – здобувачка освіти 6 курсу III медичного факультету Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: alinazhuib311202@gmail.com

Левченко Анна Артурівна – здобувачка освіти 6 курсу III медичного факультету Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: anutalevchenko098@gmail.com

Contact information:

Margarina Gonchar – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Paediatrics No. 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: margarytagonchar@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9167-2034>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56712494000>

Researcher ID: <https://publons.com/dashboard/records/publication/confirm/>

Iryna Galdina – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Paediatrics No. 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: galdina.iryana@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6538-914X>

Alina Zhuiboroda – 6th year student of the School of Medicine, III School of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: alinazhuib311202@gmail.com

Anna Levchenko – 6th year student of the School of Medicine, III School of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: anutalevchenko098@gmail.com

Надійшло до редакції 17.01.2025 р.

Підписано до друку 20.03.2025 р.



УДК: 616.61-036.868-085.8

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.25

**В. Безрук, Л. Ринжук, Т. Булик,
М. Гресько, О. Юрків**

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ У НЕФРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ З ПОЗИЦІЙ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Резюме

Фізичні вправи – будь-який вид фізичної активності людини, що сприяє підтримці загального здоров'я та благополуччя.

Хронічна хвороба нирок є важливою глобальною проблемою системи охорони здоров'я; наразі у світі нараховується 850 мільйонів пацієнтів (10% населення світу), які страждають на хронічну хворобу нирок, що потребують замісної ниркової терапії – гемодіалізу. Згідно з прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2040 року ХХН стане 5-ю основною причиною смерті у світі.

Недостатня фізична активність доволі поширена серед пацієнтів із хронічною хворобою нирок, що перебувають на гемо- або перитоніальному діалізі, і у фаховій літературі є велика кількість доказів про позитивний вплив різних видів фізичних вправ на загальний стан пацієнтів із цією хворобою. У той же час, дієвість окремих видів фізичних вправ чи їх комплексів для пацієнтів на гемодіалізі все ще потребує підтвердження з позицій доказової медицини. У статті наведено аналіз фахових літературних джерел з позицій доказової медицини, за даними наукометричного пошуку та узагальнення рекомендацій закордонних і вітчизняних досліджень щодо реабілітаційної допомоги у нефрологічній практиці з представленням методології застосування комплексів фізичних вправ для пацієнтів із хронічною хворобою нирок на рівні госпітального округу. Наукове дослідження виконане в межах науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету на тему: «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп». Державний реєстраційний номер: 0122U002245, термін виконання: 01.01.2022-31.12.2026 рр.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; реабілітаційна допомога; фізичні вправи; інтердіалісні вправи; інтрадіалісні вправи.

Вступ

Фізичні вправи (ФВ) – будь-який вид фізичної активності людини, що сприяє підтримці загального здоров'я та благополуччя. ФВ класифікують на три типи залежно від впливу, яким вони впливають на людський організм: аеробні ФВ (вправи, при яких м'язи використовуються нижче їх максимальної сили скорочення, але впродовж тривалого періоду часу), анаеробні ФВ (вправи, при яких м'язи використовуються до їх максимальної сили скорочення, але впродовж короткого періоду часу) та ФВ на гнучкість (вправи, які розтягують або подовжують м'язи) [1].

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є важливою глобальною проблемою системи охорони здоров'я, наразі у світі нараховується 850 мільйонів пацієнтів (10% населення світу), які страждають на ХХН та потребують замісної ниркової терапії – гемодіалізу. Згідно з прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до 2040 року ХХН стане 5-ю основною причиною смерті у світі [2-4].

Недостатня фізична активність доволі поширена серед пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемо- або перитоніальному діалізі, у фаховій літературі є велика кількість доказів про позитивний вплив різних видів ФВ на загальний стан пацієнтів із ХХН. У той же час, дієвість окремих видів ФВ чи їх комплексів для пацієнтів на гемодіалізі все ще потребує підтвердження з позицій доказової медицини [5-9].

Мета. Аналіз фахових літературних джерел з позицій доказової медицини, за даними наукометричного пошуку, та узагальнення рекомендацій закордонних і вітчизняних досліджень щодо реабілітаційної допомоги у нефрологічній практиці з представленням методології застосування комплексів ФВ для пацієнтів із ХХН на рівні госпітального округу.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження виконане в межах наукової тематики кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету. НДР на тему «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп». Державний реєстраційний номер: 0122U002245, термін виконання: 01.01.2022-31.12.2026 рр. Наукометричний аналіз фахової літератури електронних баз даних PubMed, EMBASE, Scopus Ю Web of Science та Cochrane CENTRAL. Відповідно до мети дослідження використовувались наступні методи: бібліосемантичний, системного підходу, описового моделювання.

Результати дослідження та їх обговорення

Систематичний огляд та наукометричний аналіз фахової літератури електронних баз даних PubMed, EMBASE, Scopus та Web of Science, Cochrane CENTRAL засвідчив доволі жвавий науковий інтерес щодо оцінки достовірності позитивного впливу ФВ на загальний стан пацієнтів із ХХН та їх якість життя. Для детального розгляду було відібрано декілька систематичних оглядів і мета-аналізів, загалом: 151 дослідження – 6457 пацієнтів із ХХН різного ступеня важкості та різної стадійності, що перебували на гемо- або перитонеальному діалізі (рис. 1, рис. 2 та рис. 3).

Слід відзначити доробок вітчизняних дослідників щодо фізичної реабілітаційної допомоги з позицій доказової медицини для пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі [14] (рис. 4) та загальний внесок українських науковців з даної проблематики [1, 16, 17].



Рис. 1. Фізична реабілітаційна допомога, з позицій доказової медицини (PubMed, EMBASE, Scopus & Web of Science, Cochrane CENTRAL). Дизайн систематичних оглядів і мета-аналізів (загалом: 151 дослідження – 6457 пацієнтів із ХХН); адаптовано [10, 11, 12, 13], власна ілюстрація

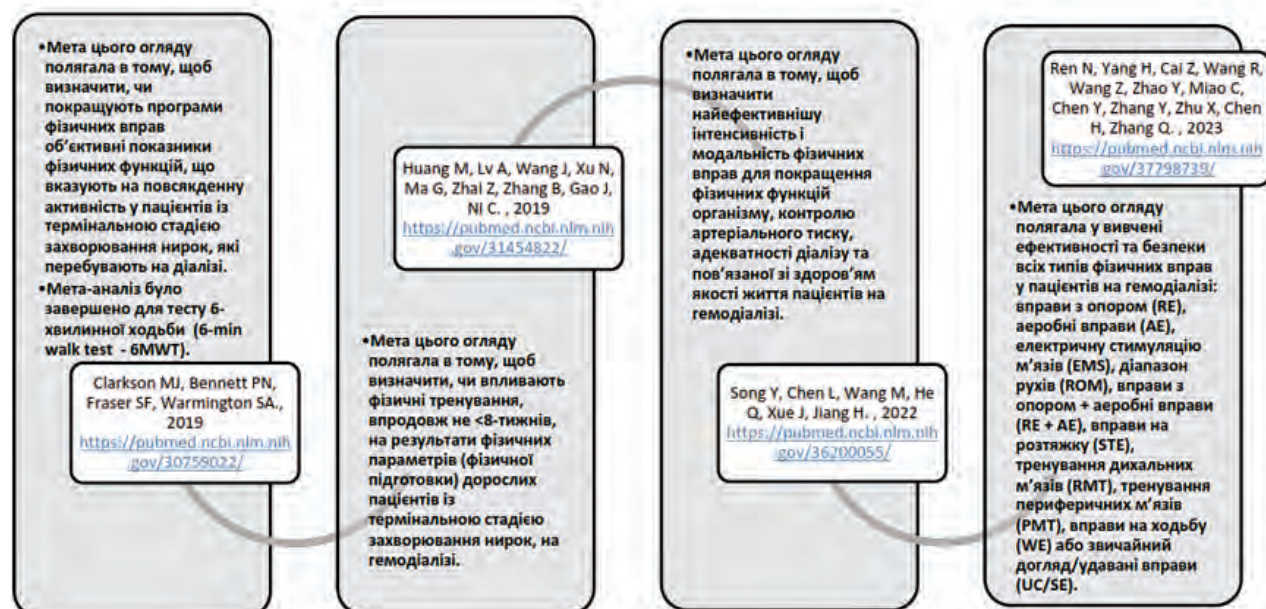


Рис. 2. Загальна мета систематичних оглядів і мета-аналізів (загалом: 151 дослідження – 6457 пацієнтів із ХХН): визначення впливу фізичних вправ на параметри пацієнтів із ХХН різної стадійності, які перебувають на гемо- або перитонеальному діалізі); адаптовано [10, 11, 12, 13], власна ілюстрація

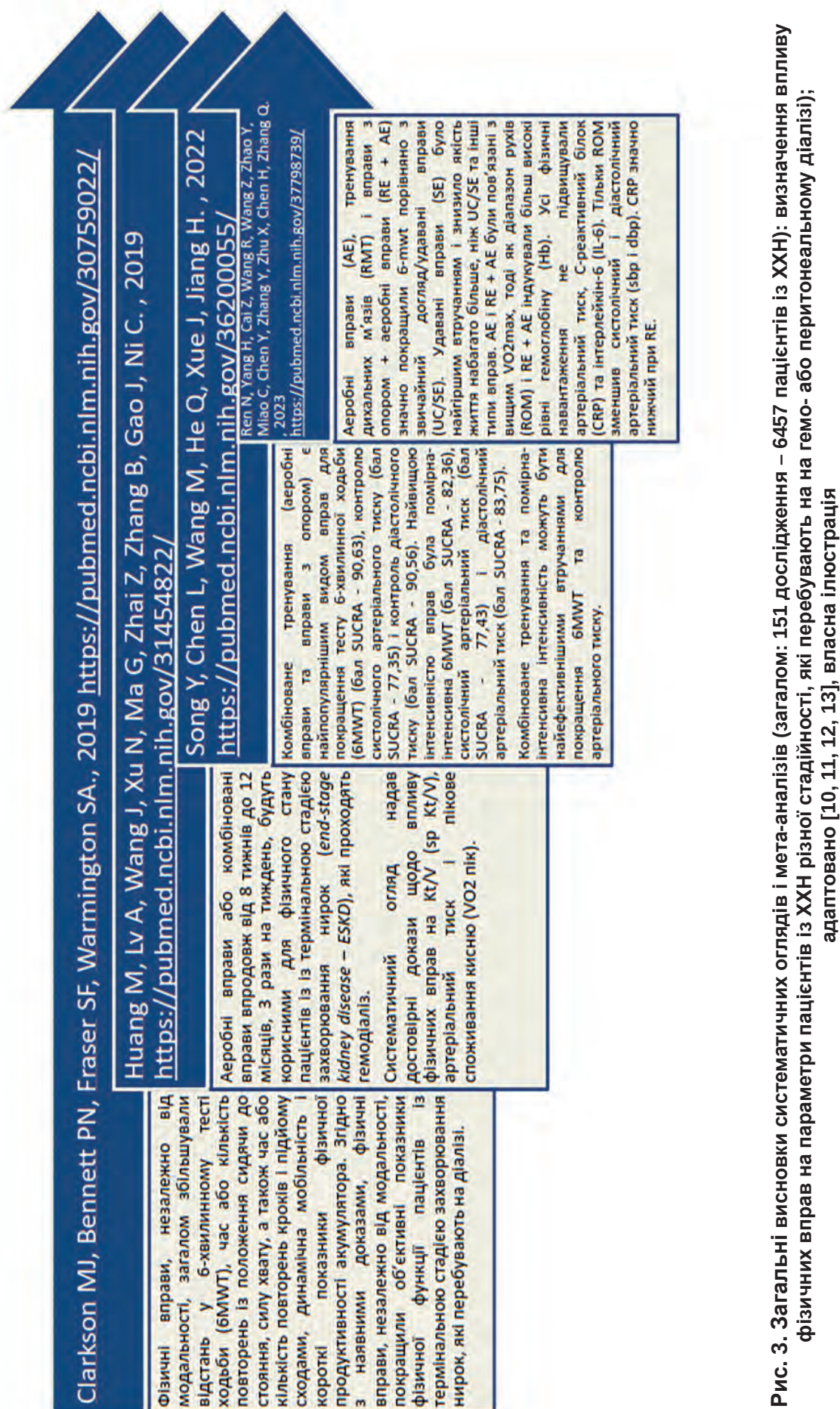


Рис. 3. Загальні висновки систематичних оглядів і мета-аналізів (загалом: 151 дослідження – 6457 пацієнтів із ХХН): визначення впливу фізичних вправ на параметри пацієнтів із ХХН різної стадійності, які перебувають на на гемо- або перитонеальному діалізі); адаптовано [10, 11, 12, 13], власна ілюстрація

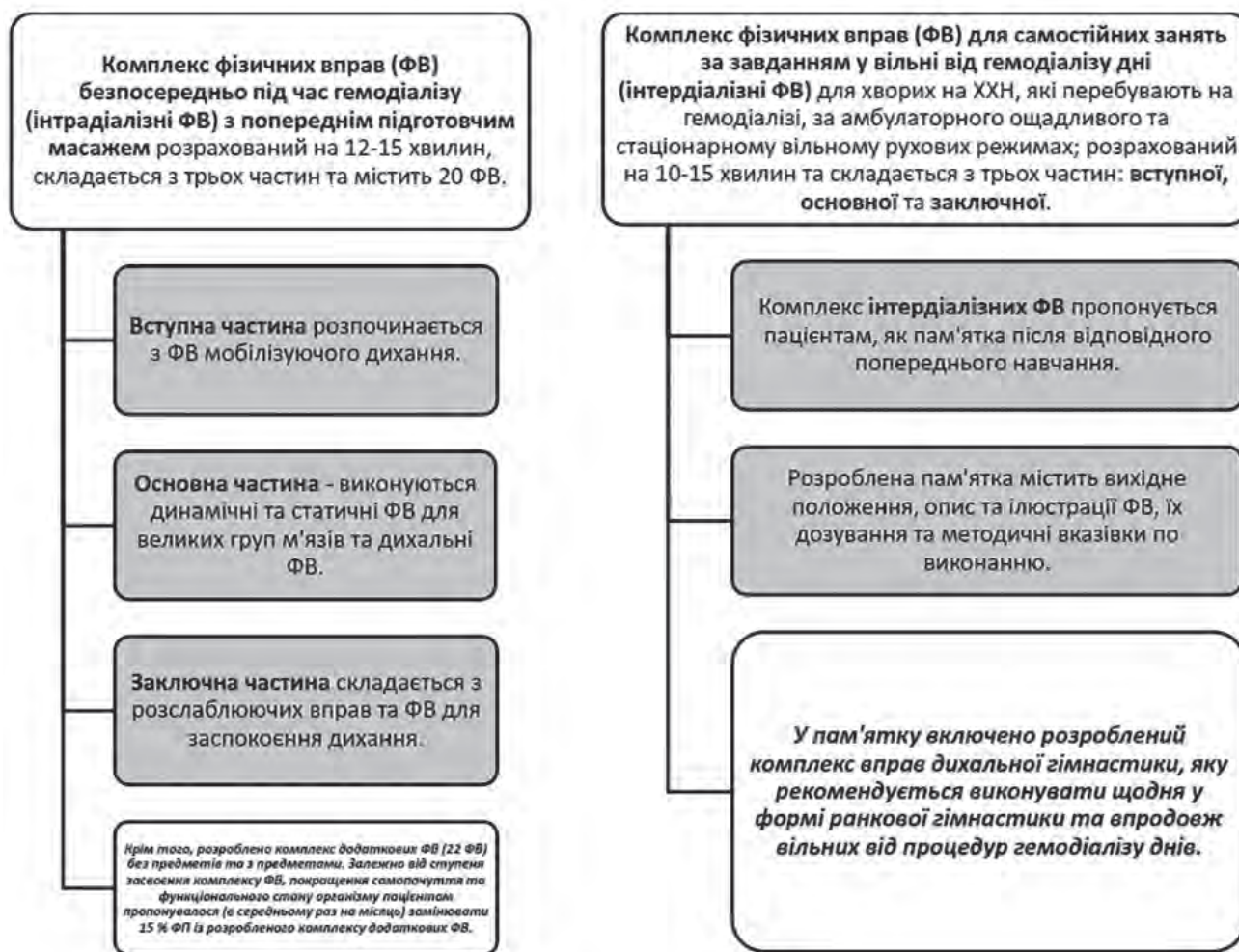


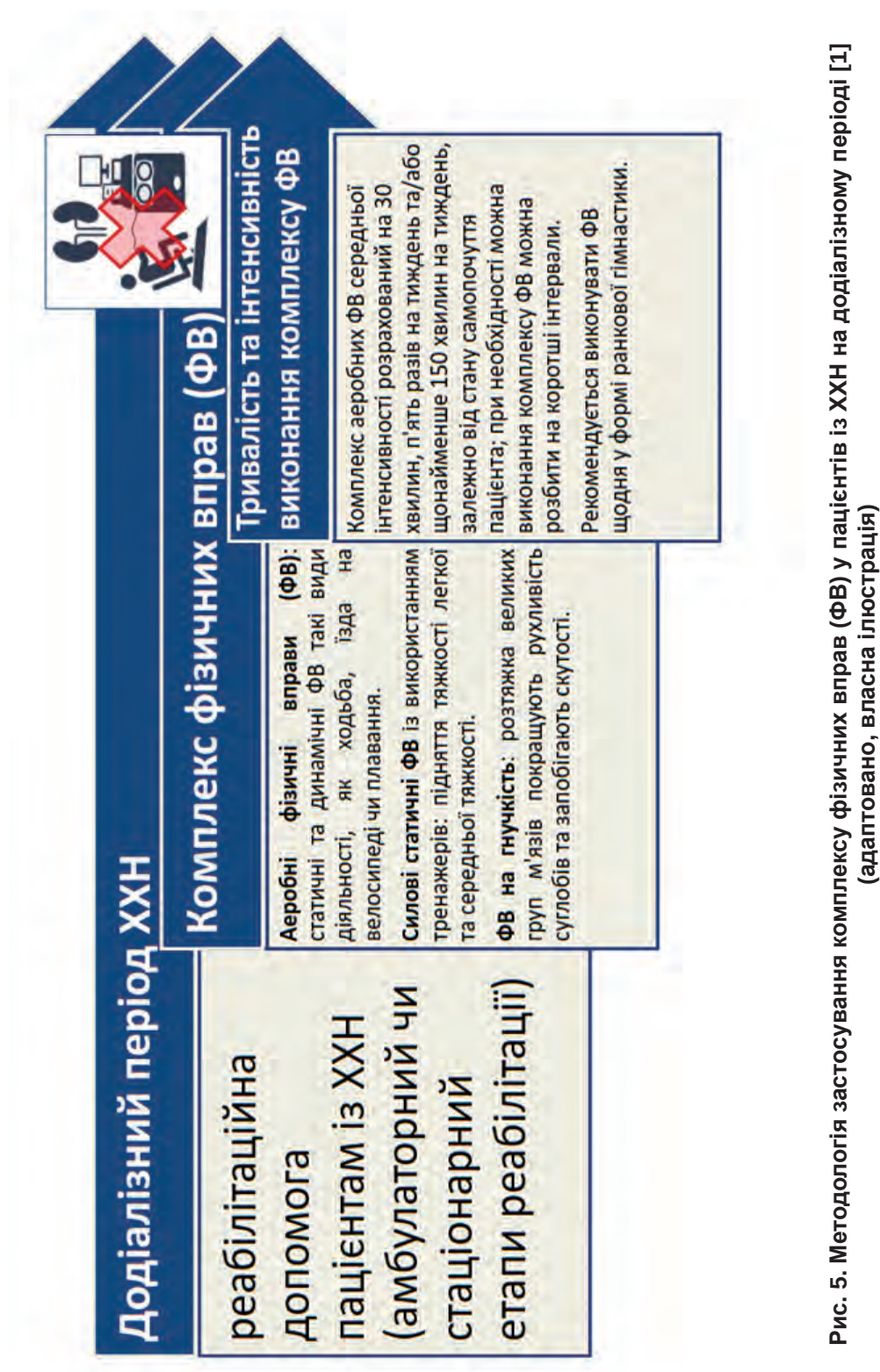
Рис. 4. Вітчизняний доробок щодо фізичної реабілітаційної допомоги, з позицій доказової медицини, для пацієнтів із ХХН, які перебувають на гемодіалізі [14] (адаптовано, власна ілюстрація)

Характеризуючи загальні висновки щодо вище зазначених систематичних оглядів і мета-аналізів (151 дослідження – 6457 пацієнтів із ХХН, що отримували замісну ниркову терапію), слід зазначити, що у даних дослідженнях отримані достовірні дані позитивного впливу ФВ чи комплексів ФВ на загальний стан діалітичних пацієнтів, показники їхньої якості життя у цей період хвороби. Так, у зазначених мета-аналізах автори відмічають, що загалом фізичні вправи, незалежно від способу та часу виконання, покращують відстань, пройдену за 6MWT серед пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок (end-stage kidney disease – ESKD) [ES = 33,64 м, 95% довірчий інтервал (ДІ) (23,74, 43,54), $P < 0,001$; P для неоднорідності = 0,64, а $I^2 = 0\%$]. Аналіз підгруп для модальності фізичних вправ проводився для опору, аеробіки, комбінованої аеробіки та опору, дихання та електроміостимуляції. Аеробні фізичні вправи [ES = 47,80 м, 95% ДІ (31,74, 63,87), $P < 0,001$; P для неоднорідності = 0,42 і $I^2 = 1,9\%$], фізичні вправи з опором [ES = 23,62 м, 95% ДІ (6,45, 40,790), $P = 0,007$; P для неоднорідності = 0,79 і $I^2 = 0\%$] та дихальні вправи [ES = 22,82 м, 95% ДІ (0,39, 45,26), $P = 0,36$, і $I^2 = 0\%$] були єдиними, які викликали значне покращення пройденної відстані на 6MWT виконання вправ для втручань між інтердіалізними (міждіалізними) та інтрадіалізними (внутрішньодіалізними або під час сеансу гемодіалізу) вправами. Обидва види ФВ: міждіалізні [ES = 29,88 м, 95%

ДІ (11,31, 48,45), $P = 0,002$; P для гетерогенності = 0,36 і $I^2 = 8,3\%$] та інтрадіалізні (під час сеансу гемодіалізу) [ES = 36,11 м, 95% ДІ (23,82, 48,40), $P < 0,001$; P для неоднорідності = 0,64, а $I^2 = 0\%$] покращили відстань, пройдену на 6MWT. Комбіноване тренування та помірна інтенсивність можуть бути найефективнішими втручаннями для покращення 6MWT та контролю артеріального тиску [10, 12].

Аеробні вправи (АЕ), тренування дихальних м'язів (RMT) і вправи з опором + аеробні вправи (RE + АЕ) значно покращили 6-mwt порівняно із звичайним доглядом/удаваними вправами (UC/SE). Удавані вправи (SE) були найгіршим втручанням і знизили якість життя набагато більше, ніж UC/SE та інші типи вправ. АЕ і RE + АЕ були пов'язані з вищим VO_{2max} , тоді як діапазон рухів (ROM) і RE + АЕ індукували більш високі рівні гемоглобіну (Hb). Усі фізичні навантаження не підвищували артеріальний тиск, С-реактивний білок (CRP) та інтерлейкін-6 (IL-6). Тільки ROM зменшив систолічний і діастолічний артеріальний тиск (sbp і dbp). CRP значно нижчий при RE. Є достовірні докази щодо впливу фізичних вправ на Kt/V (sp Kt/V) – адекватність ниркового діалізу, артеріальний тиск і пікове споживання кисню ($VO_{2\text{ пік}}$) [11, 12, 13].

Узагальнюючи результати дослідження, нами пропонується методологія застосування комплексів ФВ для пацієнтів із ХХН на додіалізному періоді хвороби (рис. 5) та діалізному періоді захворювання (рис. 6 та рис. 7).



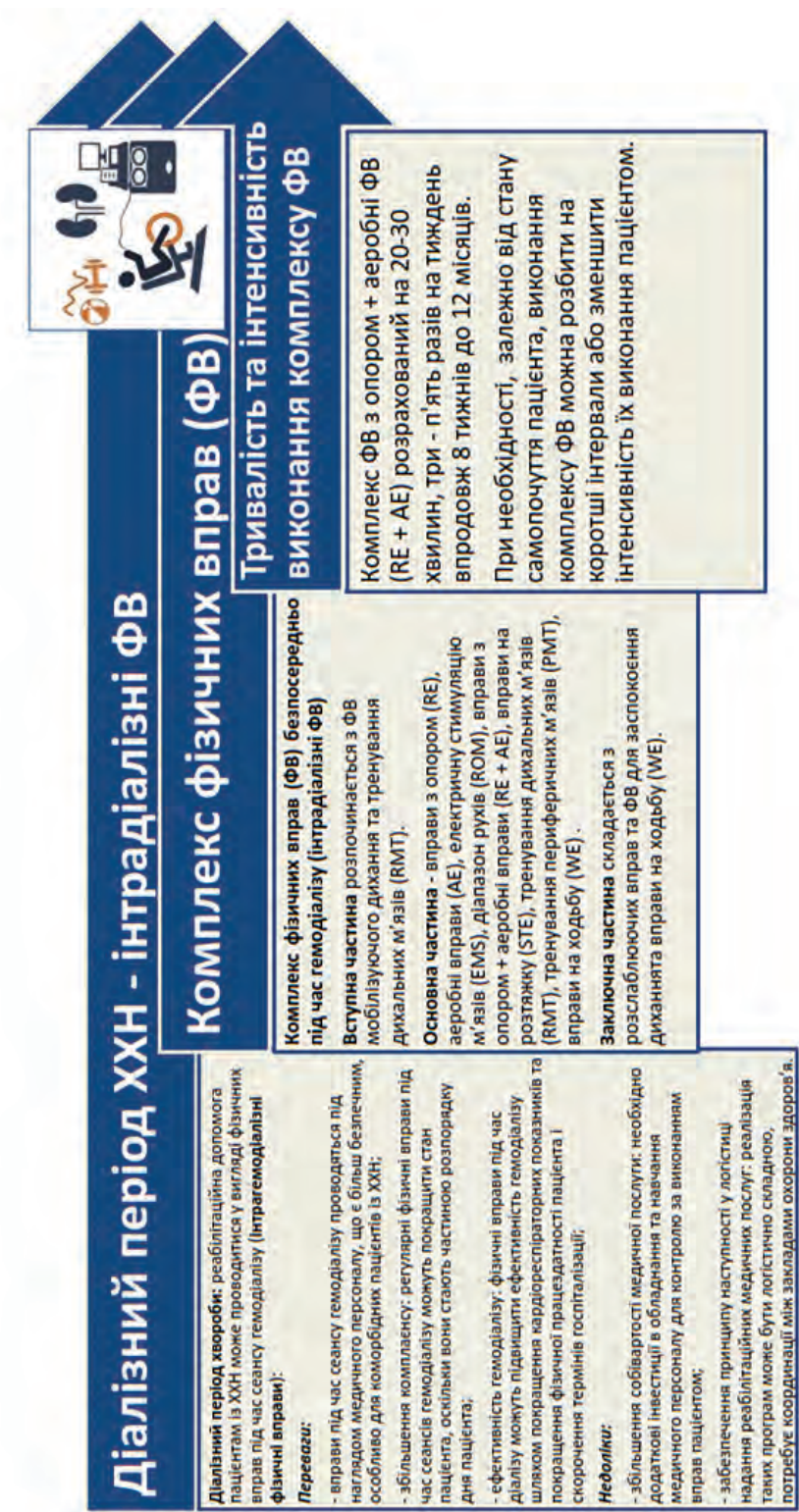


Рис. 6. Методологія застосування комплексу фізичних вправ (ФВ) у пацієнтів із ХХН на діалізному періоді (інтрадіалізні ФВ) [10-13, 15] (адаптовано, власна ілюстрація)

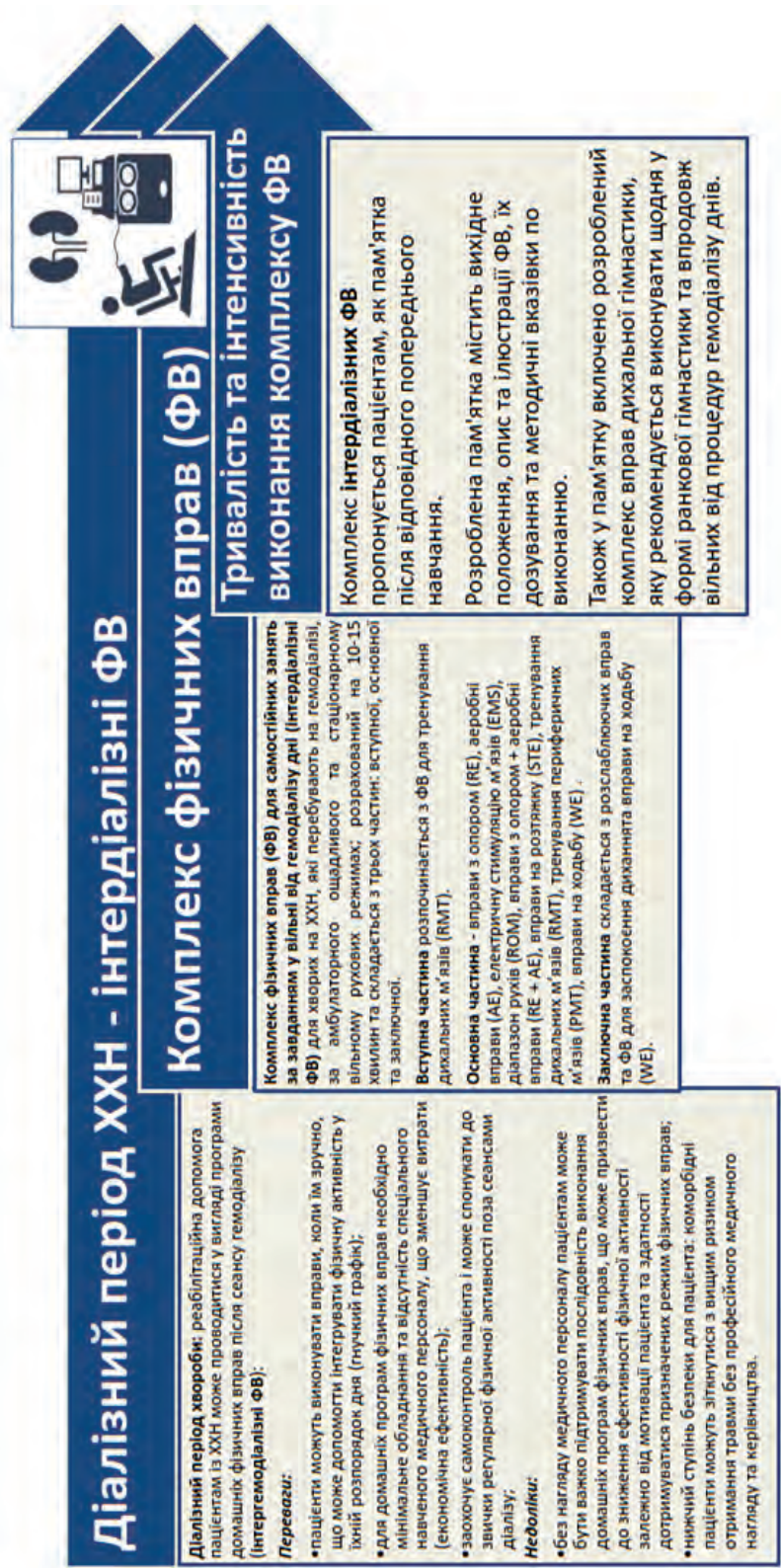


Рис. 7. Методологія застосування комплексу фізичних вправ (ФВ) у пацієнтів із ХХН на діалізовому періоді (інтрадіалізні ФВ) [10-13, 14, 15]
(адаптовано, власна ілюстрація)

Дискусія. Запропоновані методології застосування комплексів ФВ у пацієнтів із ХХН, що потребують замісної ниркової терапії, базуються на адаптації результатів досліджень на засадах доказової медицини щодо реабілітаційної допомоги пацієнтам із ХХН [10-13, 14-17, 18-25].

Перспективи подальших досліджень. Аналіз використання систем штучного інтелекту (ШІ) для розробки програм фізичного навантаження при реабілітації нефрологічних хворих.

Висновок

Результати систематичних оглядів і мета-аналізів показали, що різні види фізичних вправ (ФВ), незалежно від їх характеристик, корисні для достовірного покращення фізичного стану пацієнтів із ХХН та достовірно

покращують їх якість життя. Результати систематичних оглядів і мета-аналізів надають достовірні докази переваг виконання хворими інтрадіалітичних ФВ щодо результатів застосування інтердіалітичних ФВ пацієнтами з ХХН, які перебувають на гемо- або перитоніальному діалізі. Різні види ФВ помірної інтенсивності вправи можуть виконуватися пацієнтами з ХХН, як під час процедури гемодіалізу, так і поза діалізом. Розробка комплексів ФВ реабілітації пацієнтів із ХХН, на засадах доказової медицини є актуальною проблемою вітчизняної нефрології та галузі охорони здоров'я в цілому.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без фінансової підтримки.

Література:

1. Левченко ВА, Вакалюк ІП, Бондаренко ВМ, Мудрак МВ, Бондар ЮМ. Актуальні питання фізичної реабілітації. Івано-Франківськ; 2007. 604 с.
2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-33. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3) PMID: 32061315; PMCID: PMC7049905.
3. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-90. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5) PMID: 30340847; PMCID: PMC6227505.
4. Staplin N. A global view on kidney care. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(Suppl 2): ii1-2. DOI: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfae133>
5. Lane MM, Gamage E, Du S, Ashtree DN, McGuinness AJ, Gauci S, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. *BMJ*. 2024;384: e077310. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmj-2023-077310> PMID: 38418082; PMCID: PMC10899807.
6. Mallamaci F, Pisano A, Tripepi G. Physical activity in chronic kidney disease and the EXerCise Introduction To Enhance trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(Suppl 2): ii18-22. DOI: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfaa012> PMID: 32162664; PMCID: PMC7066543.
7. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* 2022;12(1):7-11. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003> PMID: 35529086; PMCID: PMC9073222.
8. Kanbay M, Copur S, Yildiz AB, Tanriover C, Mallamaci F, Zoccali C. Physical exercise in kidney disease: A commonly undervalued treatment modality. *Eur J Clin Invest*. 2024;54(2): e14105. DOI: <http://doi.org/10.1111/eci.14105> PMID: 37814427.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S): S117-314. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018> PMID: 38490803.
10. Clarkson MJ, Bennett PN, Fraser SF, Warmington SA. Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316(5): F856-72. DOI: <http://doi.org/10.1152/ajprenal.00317.2018> PMID: 30759022.
11. Huang M, Lv A, Wang J, Xu N, Ma G, Zhai Z, et al. Exercise Training and Outcomes in Hemodialysis Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol*. 2019;50(4):240-54. DOI: <http://doi.org/10.1159/000502447> PMID: 31454822.
12. Song Y, Chen L, Wang M, He Q, Xue J, Jiang H. The optimal exercise modality and intensity for hemodialysis patients incorporating Bayesian network meta-analysis and systematic review. *Front Physiol*. 2022;13:945465. DOI: <http://doi.org/10.3389/fphys.2022.945465> PMID: 36200055; PMCID: PMC9527310.
13. Ren N, Yang H, Cai Z, Wang R, Wang Z, Zhao Y, et al. Comparative efficacy of nine exercise methods on the prognosis in chronic kidney disease patients with hemodialysis: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):401. DOI: <http://doi.org/10.1186/s40001-023-01270-9> PMID: 37798739; PMCID: PMC10552225
14. Тумілович ГГ. Фізична реабілітація осіб із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі [авто-реферат]. Київ: Нац. ун-т фіз. вихов. і спорту України; 2011. 20 с.
15. Halle M, Manfredini F, Floege J, Zoccali C. Physical exercise in haemodialysis patients: which type of exercise is more convenient? *Clin Kidney J*. 2024;17(7): sfae165. DOI: <http://doi.org/10.1093/ckj/sfae165> PMID: 38979110; PMCID: PMC11229028.
16. Pyrih L. Physical therapy in nephrological clinic – is it forgotten, abandoned or useless? *KIDNEYS*. 2017;6(2):115-20. DOI: <http://doi.org/10.22141/2307-1257.6.2.2017.102791>
17. Pyrih L. Accounting, treatment access for patients with stage III-V chronic kidney disease and acute renal failure: analysis and assessment *KIDNEYS*. 2020;9(4):202-5. DOI: <http://doi.org/10.22141/2307-1257.9.4.2020.218236>
18. Chung YC, Yeh ML, Liu YM. Effects of intradialytic exercise on the physical function, depression and quality of life for haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs*. 2017;26(13-14):1801-13. DOI: <http://doi.org/10.1111/jocn.13514> PMID: 27532211
19. Clarkson MJ, Fraser SF, Bennett PN, McMahon LP, Brumby C, Warmington SA. Efficacy of blood flow restriction exercise during dialysis for end stage kidney disease patients: protocol of a randomised controlled trial. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):294. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12882-017-0713-4> PMID: 28893206; PMCID: PMC5594594.

20. Gomes Neto M, de Lacerda FFR, Lopes AA, Martinez BP, Saquetto MB. Intradialytic exercise training modalities on physical functioning and health-related quality of life in patients undergoing maintenance hemodialysis: systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil. 2018;32(9):1189-202. DOI: <http://doi.org/10.1177/0269215518760380> PMID: 29480025.
21. Bohm C, Schick-Makaroff K, MacRae JM, Tan M, Thompson S. The role of exercise in improving patient-reported outcomes in individuals on dialysis: A scoping review. Semin Dial. 2019;32(4):336-50. DOI: <http://doi.org/10.1111/sdi.12806> PMID: 31006928.
22. Yeh ML, Wang MH, Hsu CC, Liu YM. Twelve-week intradialytic cycling exercise improves physical functional performance with gain in muscle strength and endurance: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2020;34(7):916-26. DOI: <http://doi.org/10.1177/0269215520921923> PMID: 32506940.
23. Villanego F, Naranjo J, Vigara LA, Cazorla JM, Montero ME, García T, et al. Impact of physical exercise in patients with chronic kidney disease: Sistematic review and meta-analysis. Nefrologia (Engl Ed). 2020;40(3):237-52. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.01.002> PMID: 32305232.
24. Gollie JM, Ryan AS, Sen S, Patel SS, Kokkinos PF, Harris-Love MO, et al. Exercise for patients with chronic kidney disease: from cells to systems to function. Am J Physiol Renal Physiol. 2024;326(3): F420-37. DOI: <http://doi.org/10.1152/ajprenal.00302.2023> PMID: 38205546; PMCID: PMC11208028.
25. Perez-Dominguez B, Suso-Marti L, Dominguez-Navarro F, Perpiña-Martinez S, Calatayud J, Casaña J. Effects of resistance training on patients with End-Stage Renal Disease: an umbrella review with meta-analysis of the pooled findings. J Nephrol. 2023;36(7):1805-39. DOI: <http://doi.org/10.1007/s40620-023-01635-7> PMID: 37318646; PMCID: PMC10543800.

PHYSICAL REHABILITATION IN NEPHROLOGY PRACTICE FROM THE EVIDENCE-BASED MEDICINE POSITION

V. Bezruk, L. Rynzhuk, T. Bulyk, M. Hresko, O. Yurkiv

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

Summary.

Exercise is any form of human physical activity that promotes the maintenance of general health and well-being.

Chronic kidney disease (CKD) is a major global health problem. Today, approximately 850 million patients worldwide (10% of the world's population) suffer from CKD and require renal replacement therapy – hemodialysis. The World Health Organization (WHO) estimates that CKD will become the 5th leading cause of death worldwide by 2040.

Physical inactivity is common among patients with CKD undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis. There is a lot of evidence in the medical literature about the positive effect of various physical exercises on the general health of patients with CKD. At the same time, the effectiveness of certain types of physical exercises or their complexes for patients undergoing hemodialysis still requires confirmation from the position of evidence-based medicine.

The article analyzes professional literary sources from the position of evidence-based medicine, according to the data of scientific-metric search and generalization of foreign and domestic recommendations concerning rehabilitation aid in nephrology practice, and presents methods of use of physical exercise complexes for patients with CKD at the hospital level.

The research is carried out within the framework of scientific study of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Bukovinian State Medical University on the topic «Chronobiological and adaptive aspects and peculiarities of vegetative regulation in pathological conditions in children of different age groups». The state registration № 0122U002245, the term: 01.01.2022-31.12.2026.

Key words: Chronic Kidney Disease; Rehabilitation Aid; Physical Exercises; Interdialysis Exercise; Intradialysis Exercises.

Контактна інформація:

Безрук Володимир Володимирович – доктор медичних наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: bezruk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195352056>

Ринжук Лариса Василівна – кандидатка медичних наук, доцент, доцентка кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: doctor140101@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0516-5165>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8018-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202627617>

Булук Тетяна Сергіївна – кандидатка медичних наук, доцент, доцентка кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: bulyk.t@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3721-8738>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8014-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202746061>

Contact Information:

Volodymyr Bezruk – Doctor of Medicine, PhD, MD, Professor, Professor Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: bezruk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195352056>

Larysa Rynzhuk – PhD, MD, Associate professor, Associate professor Department of Obstetric and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: doctor140101@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0516-5165>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8018-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202627617>

Tetiana Bulyk – PhD, MD, Associate professor, Associate professor Department of Obstetric and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: bulyk.t@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3721-8738>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8014-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202746061>

Гресько Марина Дмитрівна – кандидатка медичних наук, доцент, доцентка кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: maryna.gresko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9010-1574>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8124-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57313850900>

Юрків Оксана Іванівна – кандидатка медичних наук, доцент, доцентка закладу вищої освіти кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: yurkiv.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2958-3564>

Researcher ID: <https://www.researcherid.com/rid/D-1683-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193724652>

Maryna Hresko – PhD, MD, Associate professor, Associate professor Department of Obstetric and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: maryna.gresko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9010-1574>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8124-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57313850900>

Oksana Yurkiv – PhD in Medicine Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Nursing and Higher Nursing Education in Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: yurkiv.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2958-3564>

Researcher ID: <https://www.researcherid.com/rid/D-1683-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193724652>



Надійшло до редакції 22.01.2025 р.

Підписано до друку 20.03.2025 р.

УДК: 616.381-002:616-089:616-053
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.26

АПЕНДИКУЛЯРНИЙ АБСЦЕС У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

**В. С. Коноплицький, Ю. Є. Коробко,
А. С. Дуб, О. О. Лукіянець, О. В. Пасічник**

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

Резюме

Ускладнення апендициту у дітей можуть виявлятися у вигляді таких небезпечних станів, як розрив апендикса, перитоніт, формування абсцесів та розвиток сепсису. Ці стани частіше виникають при невчасній діагностиці, що особливо типово для дітей віком до п'яти років, оскільки у них симптоми часто бувають неявними і складними. У цій віковій групі до 90% випадків апендициту можуть супроводжуватися перфорацією апендикса на момент виявлення захворювання, що значно підвищує ризик виникнення абсцесів та інших серйозних ускладнень. Частота апендикулярного абсцесу в дітей істотно відрізняється залежно від рівня розвитку, медичної інфраструктури і швидкості постановки діагнозу. У країнах, де доступ до медичної допомоги може бути обмежений, до 50% випадків апендициту ускладнюються абсцесами, що пов'язано із затримками у зверненні за медичною допомогою та пізньою діагностикою. Навпаки, у розвинених країнах, таких як США та Південна Корея, завдяки більш ранній діагностиці та доступу до передових методів лікування, цей показник значно нижчий від 2% до 10% випадків.

Мета – висвітлити особливості клінічного перебігу апендикулярного абсцесу, продемонструвати діагностичні та лікувальні методики на власному досвіді та за даними джерел літератури.

Матеріали і методи. Проведено аналіз та узагальнення результатів наукових досліджень за 1983-2024 роки, відібраних на основі інформаційного пошуку у наукометричних базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar за ключовим словами «appendicitis», «appendicular abscess», «acute abdomen», «complicated appendicitis», «peritonitis», «drainage»; бактеріологічне дослідження. Проведено ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих 232 дітей за останні 10 років із встановленим діагнозом апендикулярний абсцес, які перебували на лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. За результатами дослідження було встановлено, що найбільш часто ускладнений перебіг гострого апендициту у вигляді абсцесу трапляється у підлітковому віці 88 дітей (37,9%). Щодо гендерного розподілу, у дослідженні переважала жіноча стать – 131 випадок апендикулярного абсцесу, у хлопчиків було зареєстровано тільки 101 випадок. Відносно пори року – найбільше було діагностовано та проліковано апендикулярних абсцесів в літньо-осінній період. Влітку було проліковано 55 дітей (23,7%), восени – 83 дитини (35,8%), взимку – 44 пацієнта (19%), весною – 50 дітей (21,6%). Більшість пацієнтів із апендикулярними абсцесами проживали в районах області 172 дитини (74,1%). Інші 60 дітей (25,9%) були міськими жителями. Для демонстрації особливостей перебігу, діагностики та лікування у статті наводимо клінічний випадок пацієнта із апендикулярним абсцесом після проведеної апендектомії. При проведенні досліджень у батьків (опікунів) була отримана інформована згода.

Висновки. Апендикулярний абсцес у дітей є небезпечним ускладненням гострого апендициту, що потребує швидкої діагностики та лікування. Найбільш часто ускладнення апендициту у вигляді апендикулярного абсцесу трапляються у підлітковому віці у дівчат, що має мультифакторіальну природу. При цьому, слід зазначити, що низька частота випадків гострого апендициту у період раннього дитинства може призвести до діагностичних помилок в зв'язку із відсутністю настороженості, що призводить до формування ускладнень.

Ключові слова: апендикулярний абсцес, гострий апендицит, перитоніт, діти, діагностика, оперативне лікування, дренування.

Вступ

Ускладнення апендициту у дітей можуть виявлятися у вигляді таких небезпечних станів, як розрив апендикса, перитоніт, формування абсцесів та розвиток сепсису. Ці стани частіше виникають у випадках невчасної діагностики, що особливо типово для дітей віком до п'яти років, оскільки у них симптоми часто бувають неявними і складними. У цій віковій групі до 90% випадків апендициту можуть супроводжуватися перфорацією апендикса на момент виявлення захворювання, що значно підвищує ризик виникнення абсцесів та інших серйозних ускладнень [1, 2].

Мета – висвітлити особливості клінічного перебігу апендикулярного абсцесу, продемонструвати діагностичні та лікувальні методики на власному досвіді та за даними джерел літератури.

Матеріали і методи

Проведено аналіз та узагальнення результатів наукових досліджень за 1983-2024 роки, відібраних на основі інформаційного пошуку у наукометричних базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar за ключовим словами «appendicitis», «appendicular abscess», «acute abdomen», «complicated appendicitis», «peritonitis», «drainage»; бактеріологічне дослідження. Проведено ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих 232 дітей за останні 10 років із встановленим діагнозом апендикулярний абсцес, які перебували на лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. При проведенні досліджень у батьків (опікунів) була отримана інформована згода.

Результати та обговорення

Частота апендикулярного абсцесу в дітей істотно відрізняється залежно від рівня розвитку, медичної інфра-

структури і швидкості постановки діагнозу. У країнах, де доступ до медичної допомоги може бути обмежений, до 50% випадків апендициту ускладнюються абсцесами, що пов'язано із затримками у зверненні за медичною допомогою та пізньою діагностикою [3]. Навпаки, у розвинених країнах, таких як США та Південна Корея, завдяки більш ранній діагностиці та доступу до передових методів лікування, цей показник значно нижчий від 2% до 10% випадків. У цих країнах активно застосовується консервативне лікування апендикулярних абсцесів з використанням антибіотиків та дренування, що дозволяє уникнути операції та знижує ризик ускладнень [4, 5]. Апендицит, як правило, розвивається внаслідок блокування просвіту апендикса, найчастіше спричиненого лімфоїдною гіперплазією. Однак до обструкції можуть призвести фекаліти, сторонні тіла, пухлини або паразити [6]. Таке блокування викликає збільшення апендикса, створюючи сприятливі умови для розмноження бактерій, що призводить до порушення кровопостачання (ішемії) та запалення. Якщо захворювання не лікувати, це може призвести до некрозу, гангрени та розриву апендикса. При обмеженій перфорації сальником формується апендикулярний абсцес [7]. Коли просвіт апендикса блокується, починається активне розмноження бактерій, таких як *Escherichia coli* та *Bacteroides fragilis*, а також інших анаеробних мікроорганізмів, що викликає запальний процес та утворення гною. Якщо запалення продовжує прогресувати, стінки апендикса стають тоншими, що у результаті призводить до його розриву. Це дозволяє інфекції поширитися за межі апендикса, сприяючи утворенню локалізованого гнійного абсцесу [7].

Будова апендикса в дітей і у дорослих схожа, але анатомічні особливості можуть сприяти виникненню запальних процесів. Апендикс є вузьким трубчастим органом розміром 5-10 см, що розташований у правому нижньому квадранті живота, який є продовженням сліпої кишки. У дітей він може бути довшим і рухливішим, ніж у дорослих, що ускладнює діагностику та підвищує ризик ускладнень. Передумови до утворення апендикулярного абсцесу пов'язані з анатомічними та фізіологічними характеристиками апендикса у дітей. Вузький просвіт апендикса робить його більш уразливим для блокування, що створює умови для інфекції. Недостатньо розвинена імунна система у дітей призводить до швидшого прогресування запального процесу. Лімфоїдна тканина в стінках апендикса у дітей часто гіперплазована, що може спричинити обструкцію та подальше запалення.

Ці анатомічні характеристики сприяють тому, що запалення може перейти в стадію нагноєння та викликати утворення абсцесу, якщо не буде надано своєчасне лікування [7, 8].

Факторами ризику для виникнення апендикулярного абсцесу є: вік – діти віком від 5 до 15 років, особливо молодшого віку, мають підвищений ризик виникнення апендициту та розвитку абсцесу; анатомічні особливості – довжина та рухливість апендикса у дітей можуть збільшувати ризик його обструкції та запального процесу; стан імунної системи – недостатньо розвинена чи ослаблена імунна система в дітей з віком може прискорювати прогресування запальних процесів; гіперплазія лімфоїдної тканини: розростання лімфоїдної тканини

в стінках апендикса може спричинити обструкцію та подальше запалення; інфекційні захворювання: раніше перенесені абдомінальні інфекції можуть збільшувати ризик формування абсцесу; закрепи та порушення травлення – регулярні закрепи можуть підвищувати ймовірність обструкції апендикса; нераціональне харчування – неправильне харчування, особливо з недостатнім вмістом клітковини, може призводити до закреплів і, як наслідок, до апендициту; сімейний анамнез – наявність випадків апендициту серед родичів може збільшити ймовірність виникнення у дітей [9, 10].

Класифікація апендикулярних абсцесів базується на декількох ланках, а саме, – ступінь розвитку, локалізація, кількість та характер вмісту абсцесу.

За ступенем розвитку виділяють: ранній абсцес (виникає внаслідок гострого апендициту та відрізняється швидким прогресуванням запального процесу) та пізній абсцес (формується через деякий час після початку запалення, зазвичай, внаслідок ускладнень гострого апендициту) [10].

Локалізація апендикулярного абсцесу може бути у правій здухвинній ділянці, медіально, підпечінково, у порожнині тазу, позаду сліпої кишки (рис. 1).

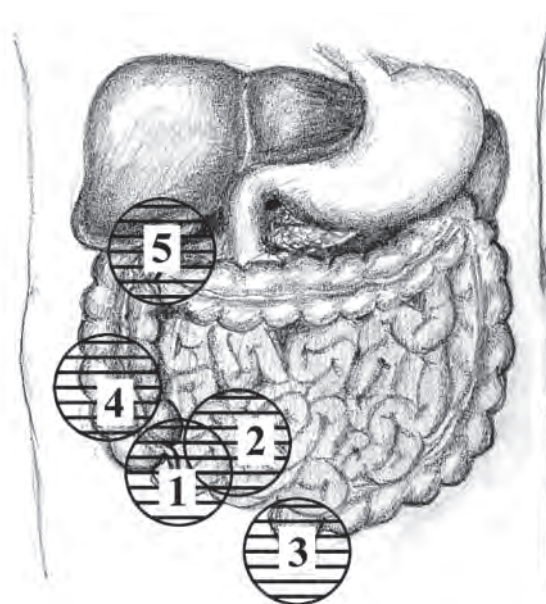


Рис. 1. Локалізації апендикулярного абсцесу в залежності від розташування відростка (1 – права здухвинна ділянка, 2 – медіальне положення, 3 – тазове розташування, 4 – ретроцекальне розмщення, 5 – підпечінкове).

За кількістю периапендикулярні абсцеси поділяють на одиничний абсцес та множинні абсцеси. Множинні абсцеси характеризуються наявністю кількох абсцесів, що може вказувати на більш тяжку форму захворювання та підвищує ризик ускладнень, таких як перитоніт або сепсис. Численні абсцеси часто вимагають більш агресивного лікування та ретельного моніторингу стану пацієнта. За характером вмісту фахівці абсцеси поділяють на стерильні абсцеси та інфіковані абсцеси. Стерильні які не містять патогенних бактерій, що може вказувати на запальний процес, не пов'язаний з інфекцією. Такі абсцеси можуть виникати, наприклад, внаслідок асептичних (неінфекційних)

травм чи некрозу тканин. Інфіковані абсцеси містять бактерії, що свідчить про наявність інфекції. Цей тип абсцесу потребує негайного медичного втручання, оскільки може призвести до серйозних ускладнень, включаючи поширення інфекції на сусідні органи та розвиток сепсису [11].

Клінічна картина

При апендикулярному абсцесі у дітей можуть спостерігатися різні симптоми, які часто не є специфічними та можуть маскувати прояви інших захворювань. Клінічні прояви включають інтоксикаційний, диспепсичний, астеносенситивний та больовий синдроми.

Інтоксикаційний синдром при апендикулярному абсцесі у дітей являє собою комплекс клінічних проявів, що виникають через системний вплив токсинів, які виділяються бактеріями та запальними медіаторами. Характеризується підвищенням температури тіла, що часто досягає високих значень (38-39 °C), може супроводжуватися ознобом і пітливістю. Діти можуть відчувати загальну слабкість, зниження активності та швидку стомлюваність, що пов'язано із загальною інтоксикацією організму. Цей синдром здатен суттєво погіршити загальний стан дитини і потребує ретельного спостереження та своєчасного лікування [12].

Диспепсичний синдром пов'язаний з порушенням травлення, який виражений різними проявами та погіршує якість життя пацієнта. Симптомокомплекс включає в себе нудоту, яка виникає на фоні болю в животі та може бути як постійною, так і епізодичною. Це пов'язано з подразненням кишківника і впливом токсинів, які виділяють бактерії [13]. Блювота одноразова або багаторазова, іноді може виникати після прийому їжі та рідини, як результат прогресуючої інтоксикації і тисне на органи травлення. Зміни випорожнень можуть проявлятися як закрепамі через біль, який ускладнює дефекацію, так і діареєю, особливо коли присутній кишковий розлад. Запальний процес може викликати затримку газів і порушувати нормальну перистальтику кишківника, тому виникає здуття живота, яке характеризується набряком та дискомфортом в абдомінальній ділянці. Через зміну кислотності шлункового соку і уповільнення процесів травлення, можуть виникати рефлюкси, наслідком яких є печія.

При астеносенситивному синдромі виявляють сукупність симптомів, які пов'язані з порушенням вегетативної регуляції. Вплив токсинів на центральну нервову систему і загальний стан організму, результат загального недомагання і порушення метаболічного обміну, порушення кровообігу та вегетативні дисфункції – все це виснажує організм та призводить до наступних симптомів: виражена загальна слабкість, зниження фізичної активності, підвищена втомлюваність при мінімальних фізичних чи розумових навантаженнях, роздратованість та перепади настрою, безсоння або ж навпаки, надмірна сонливість, підвищення потовиділення (особливо в нічний час), тахікардія, порушення терморегуляції (постійне відчуття холоду або спеки), часті головні болі, зниження концентрації та уваги.

Больовий синдром при апендикулярному абсцесі у дітей це один з найбільш яскравих і характерних симптомів, що свідчать про наявність запального процесу та можливі ускладнення. Біль може мати різний характер і мати різну локалізацію [14]. Основним місцем локалізації болю є правий нижній квадрант живота, де розта-

шовується апендикс. Може виявлятися як гострий, різкий та інтенсивний, іноді діти описують його як «колючий» або «ріжучий». У деяких випадках біль може починатись з легкого дискомфорту, поступово посилюючись. Інтенсивність больових відчуттів може коливатися від помірної до сильної, що призводить до обмеження рухів та зниження активності дитини. Біль часто посилюється при русі, кашлі чи глибоких вдихах, що обумовлене напруженням м'язів черевної стінки. Крім того, діти можуть уникати фізичних навантажень та займати вимушене положення, щоб зменшити дискомфорт [15].

Діагностика апендикулярного абсцесу у дітей складається з кількох важливих етапів та методів, спрямованих на точне визначення діагнозу та вибір оптимального лікування. Цей процес вимагає системного підходу і включає наступні ключові елементи: збір анамнезу, клінічне обстеження (загальний огляд, пальпація живота), лабораторні дослідження, інструментальні методи дослідження, за потреби діагностична лапароскопія, диференційна діагностика [16]. Збір анамнезу дозволяє лікарю отримати інформацію з приводу симптомів, попередніх захворювань, сімейний анамнез, харчування та спосіб життя, вакцинацію та алергії, психоемоційний стан. При загальному огляді оцінюється загальний стан дитини, візуально оцінюється положення, колір шкіри, пітливість, наявність гіперемії, висипань, симетричність та здуття живота [8]. Пальпація живота дозволяє більш точно виявити локалізацію запального процесу і оцінити стан черевної порожнини. При пальпації живота при апендикулярному абсцесі можна виявити позитивні симптоми: Щоткіна-Блюмберга, симптоми перитоніту – Ровзінга та Образцова, симптом Кохера-Волковича, симптом Воскресенського, симптом Бартомьє-Міхельсона, симптом Сітковського [17].

Для лабораторної діагностики апендикулярного абсцесу проводять: загальний аналіз крові (ЗАК) (лейкоцитоз з зсувом лейкоцитарної формули вліво, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШЗЕ), біохімічний аналіз крові: підвищення С-реактивного білка та прокальцитоніну. На протеїнограмі можна спостерігати гіпоальбумінемію. Підвищується також рівень фібриногену. Через інтоксикацію та зневоднення змінюється електролітний склад крові, а саме знижується рівень натрію та калію. Додатково для диференційної діагностики призначають методи, які не є специфічними для діагностики апендикулярного абсцесу: загальний аналіз сечі (ЗАС) (іноді мікрогематурія або коли абсцес розташовується біля сечового міхура; лейкоцитурія; рідше може виявлятися протеїнурія). У копрограмі при абсцесі можна виявити слиз, елементи неперетравленої їжі, лейкоцити [12]. Інструментальні методи для діагностики апендикулярного абсцесу у дітей включають декілька важливих ланок. Ультразвукове дослідження (УЗД) – це основний метод, який дозволяє побачити скупчення рідини (гіпоехогенне) в області апендикса, може мати чіткі, округлі межі або ж виглядати нечітко і неправильно. Червоподібний відросток можна побачити всередині цього новоутворення. УЗД часто застосовується завдяки його безпеці та ефективності [18]. Комп'ютерна томографія (КТ): даний метод точніший, оскільки дозволяє побачити наявність рідини та газу в абсцесі, але й точно визначити його локалізацію (рис. 2). КТ особливо корисна у складних випадках і при нечіткій клінічній картині.

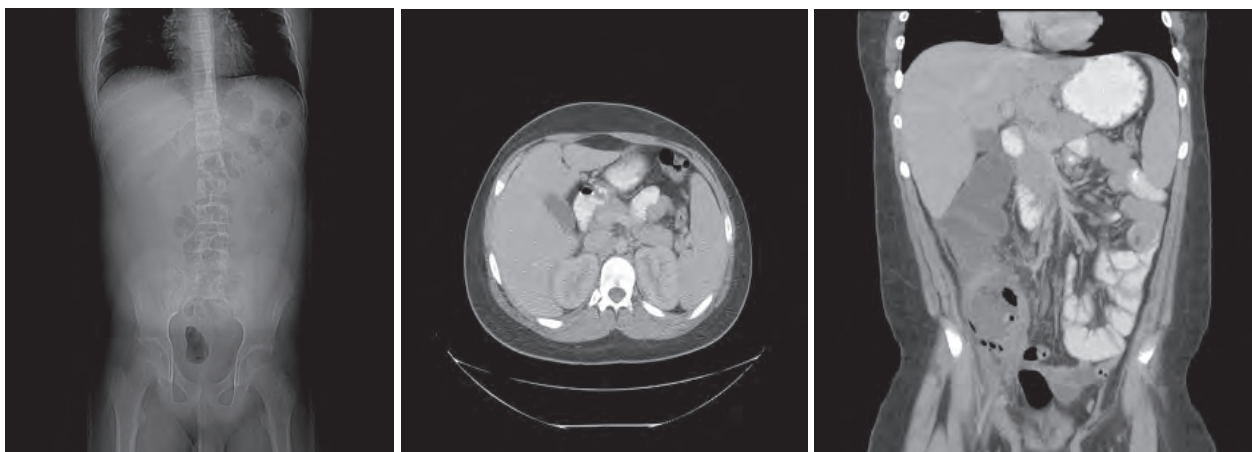


Рис. 2. Періапендикулярний абсцес на комп'ютерній томографії із контрастуванням у хлопчика 12 років (корональна венозна фаза).

Інтерпретація плівки: велике скупчення рідини у правому нижньому квадранті з повітряно-рідинними рівнями, яке поширюється в підпечінковий простір, оточене товстою стінкою неправильної форми і скупченням жирової тканини; розширений, заповнений рідиною апендикс з невеликим кальцинованим апендиколітом біля його основи, потовщена стінка кишки в правому нижньому квадранті зі слабкою дилатацією тонкої кишки на проксимальній ділянці. Також виявлені численні збільшені мезентеріальні лімфатичні вузли, найбільший з яких має розмір два сантиметри по короткій вісі, незначне збільшення селезінки [8]. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) використовується рідше, але є корисним методом для візуалізації м'яких тканин, особливо у дітей, оскільки знижує променеве навантаження [19]. Лапароскопія надає можливість оглянути черевну порожнину, виявити місце розташування та розміри абсцесу, а також виключити інші

захворювання, які можуть спричинити аналогічні симптоми. До основних переваг даного методу відносяться мінімальна травматичність, скорочення часу відновлення та можливість виконання лікувальних процедур, таких як дренування абсцесу. Одне з досліджень підтверджує, що лапароскопія є дієвим способом діагностики та лікування апендикулярного абсцесу, особливо у дітей із ускладненнями після гострого апендициту. За наявності великих абсцесів (>4 см) лапароскопія часто комбінується з черезшкірним дренуванням і відстроченою апендектомією, що сприяє поліпшенню результатів лікування [20].

Диференційна діагностика апендикулярного абсцесу у дітей охоплює ряд захворювань, які можуть мати схожі прояви, включаючи біль у нижній правій області живота, підвищення температури та запальні процеси. Диференційну діагностику проводять з захворюваннями в нижче наведеній таблиці 1 [16, 17].

Таблиця 1

Диференційна діагностика апендикулярного абсцесу.

Захворювання	Клінічні прояви	Лабораторні дослідження	Інструментальні методи
Апендикулярний абсцес	Біль в правому нижньому квадранті живота. Гіпертермія, інтоксикація	Лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, підвищення рівня С-реактивного білка, прокальцитоніну.	УЗД (наявність рідини, кругле з чіткими контурами утворення), КТ
Гострий апендицит	Біль починається в ділянці пупка та мігрує до правої повздожної ділянки живота. Гіпертермія, блювота, нудота	Лейкоцитоз, ШОЕ не завжди підвищена, підвищений рівень С-реактивного білка та прокальцитоніну.	УЗД (збільшений апендикс) КТ
Кишкова непрохідність	Біль в животі, відсутність стулу, блювота.	Лейкоцитоз, можливе підвищення ШЗЕ.	Рентгенографія (газ в кишківнику, УЗД
Інфекція сечових шляхів	Біль в животі, дизурія, лихоманка	Аналіз сечі(лейкоцити, бактерії)	УЗД нирок і сечового міхура
Мезаденіт	Біль в правому нижньому квадранті, лихоманка, збільшення лімфовузлів.	Лейкоцитоз, підвищена ШОЕ	УЗД (збільшення лімфовузлів)
Грижа	Утворення в паху або животі, можливо защемлення.	Лейкоцитоз, ШОЕ в межах норми.	УЗД (випинання), КТ.
Травма живота	Біль в животі після травми, ознаки перитоніту	Лейкоцитоз, ШОЕ підвищена.	УЗД (геморагія), КТ.
Пілоростеноз	Блювота після прийому їжі, втрата ваги, зневоднення	Електроліти (гіпохлоремія, метаболічний алкалоз)	УЗД (вузький пілоричний канал)
Пневмонія або плеврит	Біль в боці, кашель, утруднене дихання, лихоманка.	Лейкоцитоз, підвищення рівня ШОЕ	Рентгенографія грудної клітки
Торсія яєчників (у дівчаток)	Раптовий, гострий біль в правому нижньому квадранті живота, лихоманка.	Помірний лейкоцитоз, підвищення ШОЕ незначне	УЗД чи КТ (збільшення яєчників, наявність вільної рідини в малому тазу)

Ускладнення апендикулярного абсцесу у дітей можуть мати серйозні наслідки і включають наступні проблеми: генералізований перитоніт – це критичний стан, при якому інфекція з апендикулярного абсцесу проникає в черевну порожнину, викликаючи запалення та потенційно загрожує життю пацієнта; розкриття абсцесу: якщо апендикулярний абсцес не лікувати, його цілісність може порушитись, що призведе до поширення інфекції та погіршення стану дитини; кишкова обструкція – запальні процеси можуть призвести до утворення спайок, що, своєю чергою, може спричинити непрохідність кишечника. Цей стан іноді потребує додаткового медичного втручання для відновлення нормального функціонування кишечника; рецидив апендициту – можливість повторної появи апендициту існує, особливо у випадках, коли початкова терапія виявилася неефективною. Це може бути пов'язане з недостатнім лікуванням запального процесу або іншими факторами, що впливають на стан пацієнта; утворення додаткових абсцесів – інфекція може поширюватися на інші органи, наприклад, на печінку, що також потребує відповідного медичного втручання. Це ускладнення може значно погіршити стан пацієнта та вимагати більш агресивного лікування. Всі вище перераховані ускладнення потребують негайного хірургічного втручання [21].

Лікування апендикулярного абсцесу є складним завданням, що вимагає своєчасної діагностики та комплексного підходу. Сучасні дослідження пропонують кілька терапевтичних напрямів.

Антибактеріальна терапія при апендикулярному абсцесі у дітей спрямована на ліквідацію інфекції та запобігання її поширенню. Для цього призначають комбінацію антибіотиків широкого спектру дії, які діють на анаеробні та аеробні бактерії, такі як цефалоспорины 3-го покоління, карбапенеми та метронідазол, часто призначають препарати для боротьби з основними збудниками, такими як *Escherichia coli* і *Bacteroides fragilis* [22]. Антибіотики вводяться внутрішньовенно, особливо на початку терапії, для досягнення високих концентрацій у крові в короткі терміни. Тривалість лікування триває від 7 до 14 днів залежно від ступеня тяжкості захворювання та відповіді дитини на лікування. У разі стабілізації стану пацієнта може бути перехід на пероральні антибіотики [23, 24].

Симптоматично для зменшення лихоманки та болювого синдрому застосовують нестероїдні протизапальні засоби, такі як ібупрофен або парацетамол. Для відновлення водно-електролітного балансу використовують заходи для корекції дефіциту рідини та електролітів з метою запобігання зневодненню та забезпечення нормальної роботи органів, зокрема шляхом внутрішньовенного введення розчинів. У випадках, коли дитина не може отримувати достатнє харчування у звичайний спосіб, при необхідності призначаються спеціальні дієти або парентеральне харчування.

Періодичні повторні лабораторні аналізи проводяться для моніторингу запального процесу та коригування лікування.

Хірургічне лікування апендикулярного абсцесу у дітей включає декілька ключових методів, які залежать від стану дитини та стадії хвороби: дренивання абсцесу – на першому етапі часто виконують дренивання для видалення гною та зниження запалення [25]; черешкірне (перкутанне) дре-

нування апендикулярного абсцесу – це малоінвазивний та ефективний метод, що виконується під контролем УЗД або КТ, для видалення гнійного вмісту [26]. Ця процедура зазвичай призначається при апендикулярних абсцесах як альтернатива інвазивнішим хірургічним втручанням.

Етапи проведення процедури: Підготовка пацієнта. Перед процедурою проводиться діагностика за допомогою УЗД або КТ для точного визначення розташування та розмірів абсцесу. Операційне поле дезінфікується, а пацієнт перебуває у положенні, що забезпечує доступ до абсцесу. Введення голки та катетеру. Під контролем УЗД або КТ хірург вводить голку в порожнину абсцесу. Через голку вставляється провідник, який допомагає під час встановлення дренажного катетера. Канал через шкіру розширюється за допомогою спеціальних інструментів (дилаторів), після чого вводиться дренажний катетер. Часто використовуються катетери типу «pig-tail», які надійно фіксуються у порожнині абсцесу завдяки закрученому кінцю. Катетер фіксується на шкірі та забезпечує постійний відтік гнійного вмісту у збірний пакет. Після встановлення катетера регулярно проводиться УЗД або КТ для оцінки ефективності дренивання. Пацієнту призначають антибіотики для запобігання рецидивам інфекції. Катетер видаляється після повного випорожнення абсцесу, зазвичай, через кілька днів, залежно від розміру абсцесу та об'єму гною.

Переваги та можливі ускладнення. Метод є мінімально інвазивним, має низький рівень ускладнень та дозволяє уникнути відкритої хірургії. Однак можливі ускладнення, такі як рецидив абсцесу або інфекція у місці введення катетеру [27]. Перкутанне дренивання є стандартною процедурою у випадках, коли необхідно швидко зменшити ризик сепсису або перитоніту без проведення відкритої операції. Лапароскопічне дренивання апендикулярного абсцесу є щадною процедурою, що дозволяє отримати доступ до черевної порожнини через малі розрізи на шкірі [28]. Метод має значні переваги порівняно з традиційними хірургічними втручаннями: зменшення ризику ускладнень, скорочення перебування в стаціонарі та швидше відновлення пацієнта [29].

Опис етапів операції.

Мініінвазивний спосіб лікування виконується під загальним наркозом, що забезпечує безболісність та нерухомість пацієнта. Його розташовують на спині з легким підняттям голови для поліпшення огляду черевної порожнини. Перший невеликий розріз (1-2 см) використовується для введення головного троакара, через який вводиться лапароскоп. Інструмент оснащений камерою, що передає зображення на екран. Потім черевну порожнину наповнюють вуглекислим газом для розширення простору. Додаткові троакари встановлюються через 2-3 розрізи для хірургічних інструментів. Лапароскопія дає можливість лікарю оглянути внутрішні органи та виявити абсцес, що виглядає як заповнена гноем порожнина. Оцінка стану апендикса та тканин допомагає визначити подальші дії. За допомогою інструментів лікар розкриває абсцес і видаляє гній. Для промивання порожнини використовують стерильні розчини, щоб знизити ризик повторного інфікування. У порожнину абсцесу вводиться трубка для видалення залишків гною, яка виводиться назовні через один із розрізів. Дренивання продовжується в післяопераційний період. Після

встановлення дренажу троакари видаляються, а розрізи зашиваються або заклеюються спеціальними стрічками. Проводиться фінальний огляд черевної порожнини. Пацієнт перебуває під наглядом, йому призначають курс антибіотиків для профілактики інфекційних ускладнень. Дренаж видаляється після повного спорожнення абсцесу. Пацієнти після лапароскопії відновлюються швидше, ніж після традиційних операцій. Зменшується ризик утворення рубців і післяопераційних ускладнень [30].

Процедура відкритого дренування апендикулярного абсцесу з використанням лапаротомії є хірургічним втручанням, яке застосовується при великих або складних абсцесах, коли менш інвазивні методи не дають бажаного результату. Лапаротомія надає прямий доступ до абсцесу через розріз на черевній стінці [31].

Процес включає наступні етапи:

Операція здійснюється під загальним наркозом для забезпечення комфортного стану та нерухомості пацієнта. Пацієнт знаходиться на спині на операційному столі. Хірург виконує серединний розріз у правому нижньому квадранті черевної стінки, щоб отримати доступ до абсцесу, який може бути візуалізований як гнійна капсула. Після виявлення абсцесу хірург робить розріз на капсулі та за допомогою спеціалізованих інструментів видаляє гній. Порожнина абсцесу промивається розчинами для видалення інфекційних матеріалів, що залишилися. Для цього встановлюється дренажна трубка, яка забезпечує відтік гною і запобігає повторному утворенню абсцесу. Після завершення дренування черевна порожнина закривається поетапно. На завершення накладається стерильна пов'язка. Пацієнт перебуває під наглядом медичного персоналу, який контролює його стан та забезпечує регулярний догляд за дренажем. Коли виділення гною припиняться, видаляють дренажну трубку, а місце установки обробляється антисептиками. Додаткові дослідження, такі як УЗД чи КТ, проводяться з метою оцінки ефективності лікування.

Потенційні ускладнення можуть включати інфекції, залишкові абсцеси та ризики, пов'язані з ушкодженням сусідніх органів.

Відкладена апендектомія: Після стабілізації стану та контролю інфекції проводиться видалення апендикса. Зазвичай це відбувається за кілька тижнів після дренування, щоб зменшити ризик ускладнень [32, 33].

Негайна апендектомія проводиться у випадках, коли абсцес не піддається лікуванню або існує загроза поширення інфекції; проводять екстрену апендектомію спільно з дренуванням. Є певні виключення – діти до 3-х років всі піддаються оперативному лікуванню в зв'язку з анатомічними та функціональними особливостями шлунково-кишкового тракту та імунної системи [34].

На базі клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова було проведено дослідження в період з 2015 по 2024 рр., в якому взяли участь 232 дитини, які перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. За результатами дослідження було встановлено, що найбільш часто ускладнений перебіг гострого апендициту у вигляді абсцесу трапляється у підлітковому віці 88 дітей (37,9%). На нашу думку, значна кількість апендикулярних абсцесів пов'язана із значним рівнем захворюваності на гострий апендицит у даному

віці вцілому, так як у підлітків апендикс має довгу вузьку структуру, яка легко обтурується каловими конкрементами. У інших вікових групах рівень ускладнень у вигляді абсцесів був значно нижчим. У віці 0-1 років відмічався 1 випадок (0,43%) апендикулярного абсцесу, у віці 2-3 років – 18 випадків (7,8%), у віці 4-7 років – 50 дітей (21,6%), у віці 8-11 років – 57 пацієнтів (24,6%).

Що до гендерного розподілу, у дослідженні переважали дівчата – 131 випадок апендикулярного абсцесу, у хлопчиків було зареєстровано тільки 101 випадок. Такий розподіл з переважанням ускладнень у пацієнтів жіночої статі пов'язаний з багатьма причинами. У підлітковому віці рівень естрогенів підвищує проліферацію лімфатичної тканини, яка теж міститься в апендиксу, що спричиняє більшу частоту захворювань у даний часовий проміжок життя. Також вагому роль у розвитку ускладнень має місце пізнє звернення до лікувальних закладів в зв'язку із наявністю альгоменореї, що має схожі симптоми із гострим апендицитом. Помилкова діагностика і, як наслідок – призначення лікування запальних захворювань придатків матки, клініка яких теж часто схожа з гострим апендицитом, часто призводить до формування апендикулярних абсцесів. Слід також відзначити наявність поєднаної патології у вигляді апендикулярно-генітального синдрому, коли запальний процес переміщується з придатків матки на апендикс внаслідок близького розташування. У випадку такого комбінованого запалення апендиксу й придатків матки можна легко пропустити початок апендициту та продовжити консервативне лікування.

Щодо пори року – найбільше було діагностовано та проліковано апендикулярних абсцесів у літньо-осінній період. Влітку було проліковано 55 дітей (23,7%), восени – 83 дитини (35,8%), взимку – 44 пацієнта (19%), навесні – 50 дітей (21,6%). Переважання частоти апендикулярних абсцесів саме у літньо-осінній період, на нашу думку, пов'язано зі зниженням імунітету на тлі надмірної інсоляції, змінами клімату влітку та частими переохолодженнями восени.

Більшість пацієнтів із апендикулярними абсцесами проживали у районах області – 172 дитини (74,1%), інші 60 дітей (25,9%) були міськими жителями. Щодо географічного розподілу проживання пацієнтів, на нашу думку, найбільш вагомим чинником є доступність лікарської допомоги загалом. Пацієнтам, які проживають у містах, більш доступним є отримання консультацій та своєчасне обстеження у вузьких спеціалістів, що відповідно прямо впливає на швидкість постановки діагнозу.

Для демонстрації особливостей перебігу, діагностики та лікування наводимо клінічний випадок пацієнта із апендикулярним абсцесом після проведеної апендектомії.

Клінічний випадок.

Пацієнт Т., 17 р., доставлений швидкою медичною допомогою в одну з центральних районних лікарень з клінікою післяопераційного абсцесу на 13 день після проведеного лікування гангренозного апендициту. Була виконана апендектомія відкритим методом – з дренуванням черевної порожнини через рану.

У ЗАК відмічався лейкоцитоз, за даними УЗД органів черевної порожнини було знайдено ознаки абсцесу правої клубової ділянки. Також було виконано КТ органів черевної порожнини – відзначалась картина парацекального абсцесу (рис. 3).

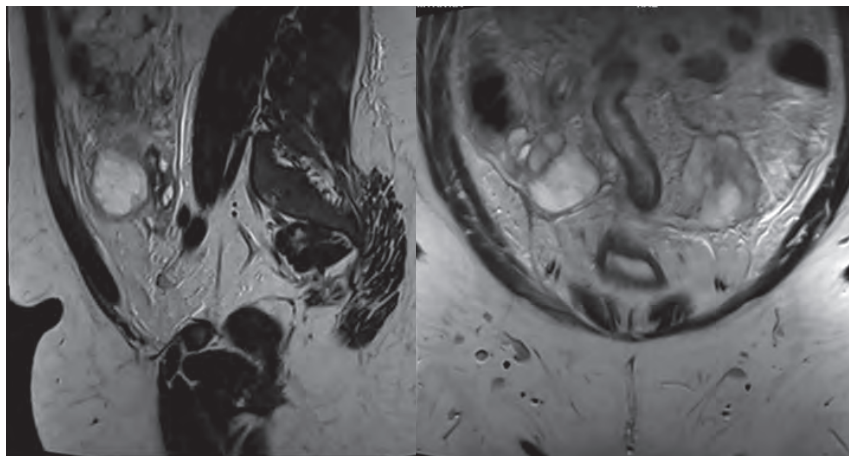


Рис. 3. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням. Апендикулярний абсцес, що розташовується в правій здухвинній ділянці.

Для подальшого лікування пацієнт направлений до Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. На момент огляду у приймальному відділенні у пацієнта були скарги на біль в ділянці післяопераційної рани, підвищення температури до 38°C. При пальпації живота відмічався нечіткий дефанс м'язів передньої черевної стінки, позитивні симптоми подразнення очеревини. Дитині було проведено оперативне лікування після короткої передопераційної підготовки. Було виконано розкриття та дренивання абсцесу відкритим методом у ділянці попереднього доступу для апендектомії. У післяопераційному періоді було призначено: інфузійну терапію об'ємом 900-1400 мл впродовж 5 діб, антибіотикотерапію – «Цефотаксим» протягом 7 діб, «Метронідазол» протягом 3 діб, «Парацетамол» для знеболення за потребою. За даними бактеріологічного дослідження вмісту порожнини абсцесу було виділено *Escherichia coli*, чутливої до призначеної антибіотикотерапії. Дренаж з черевної порожнини було видалено на 8 добу. Післяопераційний період перебігав без особливостей. Даний клінічний випадок яскраво демонструє типовий перебіг абсцесу черевної порожнини, як наслідку перенесеного гострого апендициту.

Висновки

Апендикулярний абсцес у дітей є небезпечним ускладненням гострого апендициту, що потребує швидкої діагностики та лікування. Найбільш часто ускладнення апендициту у вигляді апендикулярного абсцесу трапляються у підлітковому віці у дівчат, що має мультифакторіальну природу. При цьому слід зазначити, що

низька частота випадків гострого апендициту у періоді раннього дитинства може призвести до діагностичних помилок як наслідок відсутності настороженості, що призводить до формування ускладнень. Результати дослідження свідчать, що причиною розвитку патології зазвичай є бактеріальні інфекції, що проникають в апендикс. Симптоми можуть включати біль у правому нижньому квадранті, гіпертермію та ознаки інтоксикації. Для діагностики важливими є ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія, що дозволяють виявити утворення, рідину та запальний процес. Швидка діагностика абсцесу є критично важливою, оскільки несвоєчасне лікування може призвести до серйозних ускладнень, таких як перфорація або сепсис.

При виборі методу лікування апендикулярного абсцесу у дітей необхідно враховувати аналіз ризиків і переваг кожного з варіантів, а також індивідуальні особливості пацієнта. Лапароскопія та черезшкірне дренивання показали свою ефективність, але в складних випадках може знадобитися проведення відкритої операції. У деяких ситуаціях доцільними є рання та інтервальна апендектомія, враховуючи потенційні ризики та переваги для дитини. Ключову роль щодо успішного результату має уважне спостереження пацієнта та підтримка після лікування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без фінансової підтримки.

Список використаної літератури:

1. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW, et al. The Global Incidence of Appendicitis: A Systematic Review of Population-based Studies. *Ann Surg.* 2017;266(2):237-41. DOI: <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002188> PMID: 28288060.
2. Sulu B, Günerhan Y, Palanci Y, İşler B, Çağlayan K. Epidemiological and demographic features of appendicitis and influences of several environmental factors. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2010;16(1):38-42. PMID: 20209394.
3. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths By Cause, Age, Sex, By Country And By Region, 2000-2016. Geneva, WHO; 2018. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
4. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol.* 1990;132(5):910-25. DOI: <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115734> PMID: 2239906.
5. Lee JH, Park YS, Choi JS. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in South Korea: national registry data. *J Epidemiol.* 2010;20(2):97-105. DOI: <http://doi.org/10.2188/jea.je20090011> PMID: 20023368; PMCID: PMC3900807.
6. Hsu YJ, Fu YW, Chin T. Seasonal variations in the occurrence of acute appendicitis and their relationship with the presence of fecaliths in children. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):443. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12887-019-1824-9> PMID: 31731890; PMCID: PMC6858696.
7. Hardin DM Jr. Acute appendicitis: review and update. *Am Fam Physician.* 1999;60(7):2027-34. PMID: 10569505.

8. Williams N, Kapila L. Acute appendicitis in the preschool child. *Arch Dis Child*. 1991;66(11):1270-2. DOI: <http://doi.org/10.1136/adc.66.11.1270> PMID: 1755634; PMCID: PMC1793301.
9. Ergul E. Heredity and familial tendency of acute appendicitis. *Scand J Surg*. 2007;96(4):290-2. DOI: <http://doi.org/10.1177/145749690709600405> PMID: 18265855.
10. Ponsky TA, Huang ZJ, Kittle K, Eichelberger MR, Gilbert JC, Brody F, et al. Hospital- and patient-level characteristics and the risk of appendiceal rupture and negative appendectomy in children. *JAMA*. 2004;292(16):1977-82. DOI: <http://doi.org/10.1001/jama.292.16.1977> PMID: 15507583.
11. Omiling E, Salö M, Saluja S, Bergbrant S, Olsson L, Persson A, et al. Nationwide study of appendicitis in children. *Br J Surg*. 2019;106(12):1623-31. DOI: <http://doi.org/10.1002/bjs.11298> PMID: 31386195; PMCID: PMC6852580.
12. Rentea RM, St Peter SD. Pediatric Appendicitis. *Surg Clin North Am*. 2017;97(1):93-112. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.suc.2016.08.009> PMID: 27894435.
13. Aneiros B, Cano I, García A, Yuste P, Ferrero E, Gómez A. Pediatric appendicitis: age does make a difference. *Rev Paul Pediatr*. 2019;37(3):318-24. DOI: <http://doi.org/10.1590/1984-0462/2019/37/3/00019> PMID: 31241690; PMCID: PMC6868550.
14. Kharbanda AB, Cosme Y, Liu K, Spitalnik SL, Dayan PS. Discriminative accuracy of novel and traditional biomarkers in children with suspected appendicitis adjusted for duration of abdominal pain. *Acad Emerg Med*. 2011;18(6):567-74. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01095.x> PMID: 21676053; PMCID: PMC3117273.
15. Almaramhy HH. Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):15. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13052-017-0335-2> PMID: 28257658; PMCID: PMC5347837.
16. Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med*. 2000;36(1):39-51. DOI: <http://doi.org/10.1067/mem.2000.105658> PMID: 10874234.
17. Nance ML, Adamson WT, Hedrick HL. Appendicitis in the young child: a continuing diagnostic challenge. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16(3):160-2. DOI: <http://doi.org/10.1097/00006565-200006000-00005> PMID: 10888451.
18. Parulekar SG. Ultrasonographic findings in diseases of the appendix. *J Ultrasound Med*. 1983;2(2):59-64. DOI: <http://doi.org/10.7863/jum.1983.2.2.59> PMID: 6842659.
19. Deutsch A, Leopold GR. Ultrasonic demonstration of the inflamed appendix: case report. *Radiology*. 1981;140(1):163-4. DOI: <http://doi.org/10.1148/radiology.140.1.6941334> PMID: 6941334.
20. van den Broek WT, Bijnen BB, Rijbroek B, Gouma DJ. Scoring and diagnostic laparoscopy for suspected appendicitis. *Eur J Surg*. 2002;168(6):349-54. DOI: <http://doi.org/10.1080/11024150260284860> PMID: 12428873.
21. Aprahamian CJ, Barnhart DC, Bledsoe SE, Vaid Y, Harmon CM. Failure in the nonoperative management of pediatric ruptured appendicitis: predictors and consequences. *J Pediatr Surg*. 2007;42(6):934-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.01.024> PMID: 17560197.
22. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(3):195-283. DOI: <http://doi.org/10.2146/ajhp120568> PMID: 23327981.
23. Hurst AL, Olson D, Somme S, Child J, Pyle L, Ranade D, et al. Once-Daily Ceftriaxone Plus Metronidazole Versus Ertapenem and/or Cefoxitin for Pediatric Appendicitis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(1):57-64. DOI: <http://doi.org/10.1093/jpids/piv082> PMID: 26703242.
24. St Peter SD, Little DC, Calkins CM, Murphy JP, Andrews WS, Holcomb GW 3rd, et al. A simple and more cost-effective antibiotic regimen for perforated appendicitis. *J Pediatr Surg*. 2006;41(5):1020-4. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.12.054> PMID: 16677904.
25. Brown CV, Abrishami M, Muller M, Velmahos GC. Appendiceal abscess: immediate operation or percutaneous drainage? *Am Surg*. 2003;69(10):829-32. PMID: 14570357.
26. Debnath J, Kumar R, Mathur A, Sharma P, Kumar N, Shridhar N, et al. On the Role of Ultrasonography and CT Scan in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Indian J Surg*. 2015;77(Suppl 2):221-6. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12262-012-0772-5> PMID: 26729997; PMCID: PMC4692863.
27. Bulut MD, Yavuz A, Bora A, Batur A, Beyazal M, Avcu S. Ultrasound-guided percutaneous treatment of abscess foci in different localizations of the body: Results of three year-experience. *Eastern J Med*. 2015;20(4): 182-6. Available from: https://jag.journalagent.com/ejm/pdfs/EJM_20_4_182_186.pdf
28. Kulaylat AN, Podany AB, Hollenbeak CS, Santos MC, Rocourt DV. Transumbilical laparoscopic-assisted appendectomy is associated with lower costs compared to multiport laparoscopic appendectomy. *J Pediatr Surg*. 2014;49(10):1508-12. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.03.016> PMID: 25280657.
29. Reddy LM, Bai VR, Lakshmi VV. A study on need of emergency laparoscopic appendectomy for appendiceal masses. *IJCMSR*. 2020;5(1):228. DOI: <https://doi.org/10.21276/ijcmsr.2020.5.1.49>
30. Shindholimath VV, Thinakaran K, Rao TN, Veerappa YV. Laparoscopic management of appendicular mass. *J Minim Access Surg*. 2011;7(2):136-40. DOI: <http://doi.org/10.4103/0972-9941.78345> PMID: 21523236; PMCID: PMC3078476.
31. Ali R, Anwar M, Akhtar J. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a randomized controlled trial from a developing country. *J Pediatr Surg*. 2018;53(2):247-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.11.022> PMID: 29223666.
32. Blakely ML, Williams R, Dassinger MS, Eubanks JW 3rd, Fischer P, Huang EY, et al. Early vs interval appendectomy for children with perforated appendicitis. *Arch Surg*. 2011;146(6):660-5. DOI: <http://doi.org/10.1001/archsurg.2011.6> PMID: 21339413.
33. Perez KS, Allen SR. Complicated appendicitis and considerations for interval appendectomy. *JAAPA*. 2018;31(9):35-41. DOI: <http://doi.org/10.1097/01.JAA.0000544304.30954.40> PMID: 30153202.
34. Kim M, Kim SJ, Cho HJ. Effect of surgical timing and outcomes for appendicitis severity. *Ann Surg Treat Res*. 2016;91(2):85-9. DOI: <http://doi.org/10.4174/astr.2016.91.2.85> PMID: 27478814; PMCID: PMC4961891.

APPENDICULAR ABSCESS IN CHILDREN (LIYERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATION)

V. S. Konoplytskiy, Yu. Ye. Korobko, A. S. Dub, O. O. Lukiianets, O. V. Pasichnyk

**National Pirogov Memorial Medical University
(Vinnytsia, Ukraine)**

Complications of appendicitis in children can manifest themselves in the form of such dangerous conditions as rupture of the appendix, peritonitis, the formation of abscesses and the development of sepsis. These conditions occur more often in the case of delayed diagnosis, which is especially typical for children under the age of five, as their symptoms are often subtle and complex. In this age group, up to 90% of cases of

appendicitis may be accompanied by perforation of the appendix at the time of diagnosis, which significantly increases the risk of abscess and other serious complications. The incidence of appendiceal abscess in children varies greatly depending on the level of development, medical infrastructure and speed of diagnosis. In countries where access to medical care may be limited, up to 50% of appendicitis cases are complicated by abscesses, which are associated with delays in seeking medical care and late diagnosis. In contrast, in developed countries such as the United States and South Korea, this rate is much lower, between 2% and 10% of cases, thanks to earlier diagnosis and access to advanced treatments.

The aim is to highlight the features of the clinical course of appendicular abscess, demonstrate diagnostic and treatment methods based on personal experience and data from literature sources.

Materials and methods. The analysis and generalization of the results of scientific research for the years 1983-2024, selected on the basis of information search in scientometric databases Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar using the keywords «appendicitis», «appendicular abscess», «acute abdomen», «complicated appendicitis», «peritonitis», «drainage»; bacteriological research was carried out. A retrospective analysis of the medical records of inpatients of 232 children with the diagnosis of appendicular abscess who were treated in the Vinnytsia Regional Pediatric Clinical Hospital during the last 10 years. According to the results of the study, it was established that the most frequent complicated course of acute appendicitis in the form of an abscess occurs in adolescence in 88 children (37.9%). Regarding the gender distribution, the female gender predominated in the study – 131 cases of appendicular abscess, only 101 cases were registered in boys. Regarding the season, most appendicular abscesses were diagnosed and treated in the summer-autumn period. 55 children (23.7%) were treated in summer, 83 children (35.8%) in fall, 44 patients (19%) in winter, 50 children (21.6%) in spring. The majority of patients with appendicular abscess lived in the regions of the region, 172 children (74.1%). The remaining 60 children (25.9%) were city dwellers. To demonstrate the characteristics of the course, diagnosis and treatment, the article presents a clinical case of a patient with appendicular abscess after appendectomy.

Conclusions. Appendicular abscess in children is a dangerous complication of acute appendicitis that requires prompt diagnosis and treatment. Complications of appendicitis in the form of appendicular abscess most often occur in teenage girls, which is multifactorial in nature. At the same time, it should be noted that the low incidence of acute appendicitis in early childhood can lead to diagnostic errors due to lack of vigilance, which leads to the formation of complications.

Keywords: Appendicular Abscess; Acute Appendicitis; Peritonitis; Children; Diagnosis; Operative Treatment; Drainage.

Контактна інформація:

Коноплицький Віктор Сергійович – д.мед.н., проф., завідувач кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: vkonoplytsky@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57189007905>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/CAG-6400-2022>

Коробко Юрій Євгенійович – доктор філософії, асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: lundqist747@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57494294800>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ADI-7843-2021>

Дуб Анастасія Сергіївна – студентка 6 курсу Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: anastasiadub2002@gmail.com

Пасічник Олег Вадимович – доктор філософії, асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: Zedmaxstorm7@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8302-3520>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57491353800>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZK-9932-2022>

Лукіянець Олег Олександрович – доктор філософії, доцент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: fang.vin@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8811-080X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57565022900>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZK-8110-2022>

Contact Information:

Viktor Konoplytskyi – MD, Doctor of Medical Science, Professor of the pediatric surgery department of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine).

e-mail: vkonoplytsky@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57189007905>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/CAG-6400-2022>

Yurii Korobko – PhD, assistant of the pediatric surgery department of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine).

e-mail: lundqist747@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57494294800>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ADI-7843-2021>

Anastasiia Dub – student of 6th course of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine).

e-mail: anastasiadub2002@gmail.com

Oleh Pasichnyk – PhD, assistant of the pediatric surgery department of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine).

e-mail: Zedmaxstorm7@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8302-3520>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57491353800>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZK-9932-2022>

Oleh Lukianets – PhD, associate professor at the department of pediatric surgery of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine).

e-mail: fang.vin@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8811-080X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57565022900>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZK-8110-2022>



Надійшло до редакції 21.01.2024 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК 616.831-005-06:616.133-007.271]-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.27

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ХВОРОБИ МОЯМОЯ
У ДИТИНИ

**М. Л. Аряєв¹, Л. Є. Капліна¹,
Л. О. Виходченко²,**

Л. І. Сеньківська¹, Д. В. Усенко¹, Н. Г. Лотиш¹,
О. К. Кліманова¹
Одеський національний медичний університет¹,
КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР²
(м. Одеса, Україна)

Резюме

Актуальність проблеми полягає у високому ступені інвалідизації і можливого летального наслідку у дітей з хворобою моямою, яка проявляється ішемічним або геморагічним інсультом і має рецидивуючий перебіг. Відсутність ефективного консервативного лікування потребує своєчасної хірургічної корекції спадкової артеріопатії головного мозку у дитини.

Мета роботи. Опис клінічного випадку хвороби моямою у дитини, яка маніфестувала проявами ішемічного інсульту.

Матеріал та методи. Клінічне, неврологічне, біохімічне, нейровізуалізаційне обстеження дитини.

Результати. Обстежено дитину, яка надійшла на відновне лікування через 5 місяців після перенесеного ішемічного інсульту. Мультидетекторна комп'ютерна томографія головного мозку виявила в лівій тім'яній області ділянку маляції внаслідок артеріальних інфарктів. За даними безконтрастної магніторезонансної ангіографії головного мозку ліва середньомозкова артерія значно звужена, її дистальні відділи зменшені у порівнянні з контралатеральною стороною. Діагностовано хворобу моямою. Проведено операційне втручання. Встановлено екстра-інтракраніальний анастомоз з використанням зовнішньої скроневої артерії. Через 6 місяців після операції відбулося повне відновлення моторних функцій.

Висновки. Порушення мозкового кровообігу у дітей потребує ретельної диференційної діагностики, в тому числі з хворобою моямою. Своєчасна діагностика та хірургічне лікування хвороби тоуатоуа запобігають несприятливим наслідкам, інвалідності і навіть смерті дитини.

Ключові слова: хвороба моя-моя; спадкова вада розвитку; ішемічний інсульт; діти.

Вступ

Хвороба моямою (ХММ) є рідкісною патологією, в основі якої полягає спадкова артеріопатія базальних відділів головного мозку з порушенням кровоплину і розвитком дрібних колатералей, які нагадують «клубок диму». Найчастіше звужуються сонні, передні, середні та задні мозкові, базилярні артерії мозку. Хвороба притаманна мешканцям азіатського регіону світу, вперше була описана в Японії, в європейських країнах зустрічається рідко [1]. На спадковий характер захворювання вказує наявність гену RNF213 з аутосомно-домінантним неповним пенетрантним типом успадкування, розміщеним у 17q25.3 який кодує нетрадиційну убіквітинлігазу E3. Діагностований в останні роки поліморфізм гену pR4810K, який замінює аргінін на залишок лізину, і зміни у деяких алелях системи HLA, зокрема HLA-B35, HLA-B51, виявлені у дітей з ХММ Східноазіатського регіону, а також поєднання проявів ХММ з іншими генетичними синдромами. Існує два різновиди патології: хвороба моямою, яка є основним захворюванням у пацієнта, і синдром моямою, коли відповідна артеріопатія реєструється у дитини з іншою спадковою хворобою (Дауна, Реклінгаузена). Описані різновиди ХММ із залученням деяких хромосом (3p; 17q25; 8q23; 10q23; 4q32; X). Серед хворих інших регіонів світу виявлені мутації DIAPH1. Мутації в генах призводять до надмірного росту та втрати нормальної скорочувальної функції гладких м'язів артерій, проліферації ендотелію і подальшого звуження судин

[1,2,3,4,5]. Однією з ланок патогенезу розглядається незвична імунна відповідь на інфекцію, яка стає тригером маніфестації ХММ [5]. Зазвичай ХММ у дітей маніфестує ішемічним інсультом або транзиторними ішемічними атаками, іноді захворювання починається з судомного нападу. Частота інсультів у дітей становить 2-3 випадки на 100 000 народжених живими [6, 7, 8, 9]. У клінічній картині спостерігаються скарги на головний біль, порушення свідомості та зору, судоми, мимовільні рухи кінцівок, втрату рівноваги та координації, когнітивні та сенсорні розлади. На тлі інсульту виникають парези та паралічі. Хвороба має проградієнтний характер. Для діагностики ХММ використовують засоби нейровізуалізації (комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, ангіографія, перфузія), генетичні дослідження. Визнаним стандартом в діагностиці захворювання залишається ангіографія судин головного мозку [1, 2, 9]. У лікуванні застосовують антитромботичні, протисудомні, нейропротекторні засоби та хірургічне лікування. Хірургічні методи включають пряму або непряму реваскуляризацію для покращення кровообігу в ішемізованій ділянці головного мозку [2,9, 10, 11].

Мета роботи: опис клінічного випадку ХММ у дитини, яка маніфестувала проявами ішемічного інсульту.

Матеріали та методи: клінічне, неврологічне, біохімічне, нейровізуалізаційне обстеження дитини.

Результати

До відділення медичної та фізичної реабілітації КНП «ООДКЛ» ООР було спрямовано дитину 7 років на відновлювальне лікування через 5 місяців після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу на тлі грипу А. Скарги при поступленні на незграбність під час рухів у кінцівках праворуч та роздратованість. Захворів раптово, коли з'явилися лихоманка, втрата свідомості, геміпарез праворуч, з наступним відновленням функцій протягом двох тижнів від початку захворювання.

З анамнезу відомо: народився на 38 тижні гестації шляхом кесарева розтину. Закричав відразу після народження. Прикладений до грудей матері на першу добу життя. Ріс і розвивався відповідно до віку. Травм та операцій не було. Сімейний анамнез не обтяжений.

Дані об'єктивного обстеження: очні щілини симетричні, рухи очей повні, обличчя симетричне, язик розташований по середній лінії, ковтання не порушене, тонус м'язів фізіологічний, сухожилкові рефлексі симетричні, в позі Ромберга стійкий, ходить самостійно.

Спостерігається гіперактивна поведінка, дратівливість, емоційна лабільність, моторна незграбність праворуч, дислалія. Менінгеальні знаки відсутні. Судом немає.

У загальному аналізі крові, сечі, біохімічних дослідженнях показники в межах вікової норми. Офтальмологічне дослідження дна ока – патологічних змін не виявило, констатовано міопію слабого ступеня та складний міопічний астигматизм. На мультидетекторній комп'ютерній томографії (МДКТ) головного мозку ліворуч у тім'яній області діагностовано неправильної форми ділянку порушення диференціювання мозку зі зниженням щільності (+11+15 од. Х), розміром 20x7x7 мм, ділянки маляції внаслідок артеріальних інфарктів у басейні лівої середньої мозкової артерії (рис. 1, 2, 3).

Під час проведення безконтрастної магніторезонансної ангіографії головного мозку ліва середньомозкова артерія М1 значно звужена і представлена змінами, при-
таманими ХММ, дистальні відділи зменшені порівняно з контрлатеральною стороною (рис. 4).

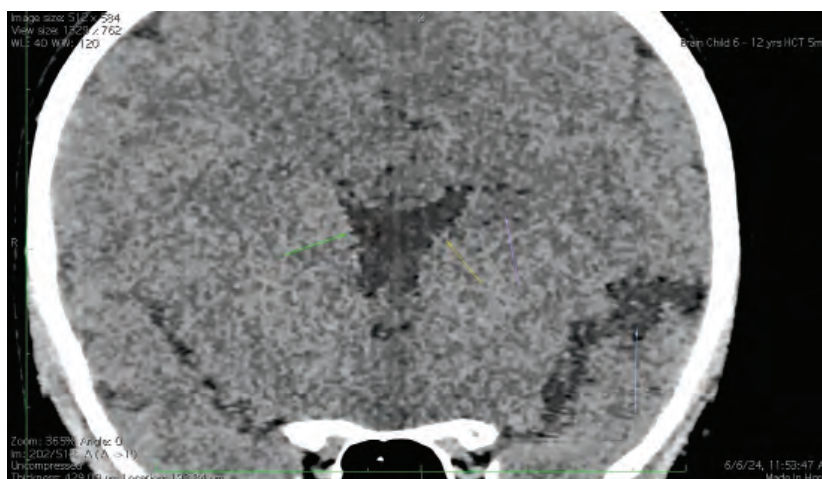


Рис. 1. Мультидетекторна комп'ютерна томографія головного мозку. Ділянки маляції внаслідок артеріальних інфарктів в басейні середньої мозкової артерії, помічені стрілками.

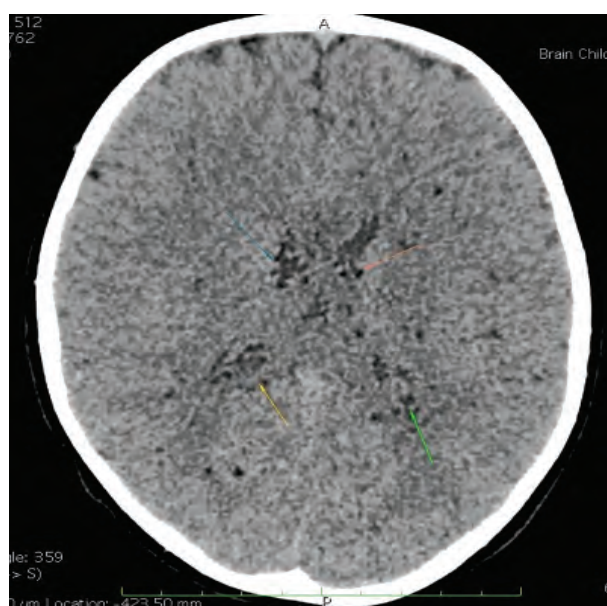


Рис. 2. Мультидетекторна комп'ютерна томографія головного мозку. Дрібні ділянки артеріальних інфарктів в басейні середньої мозкової артерії, помічені стрілками.

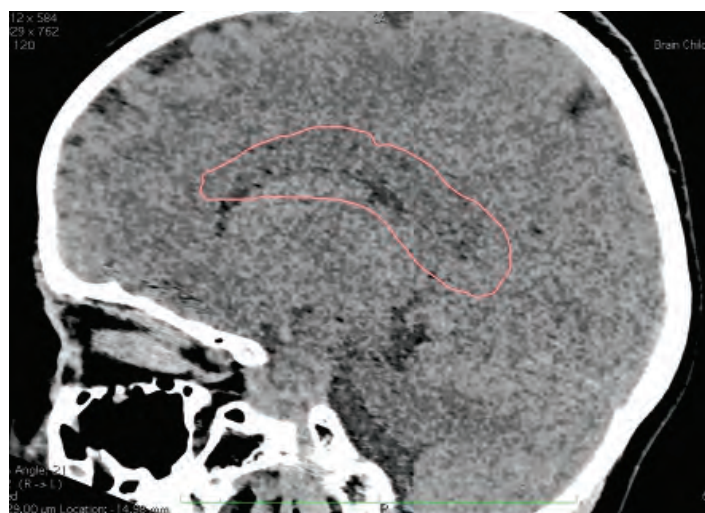


Рис. 3. Мультидетекторна комп'ютерна томографія головного мозку. Ділянки маляції внаслідок артеріальних інфарктів паравентрикулярно на рівні даху бокового шлуночка, обведені маркером.

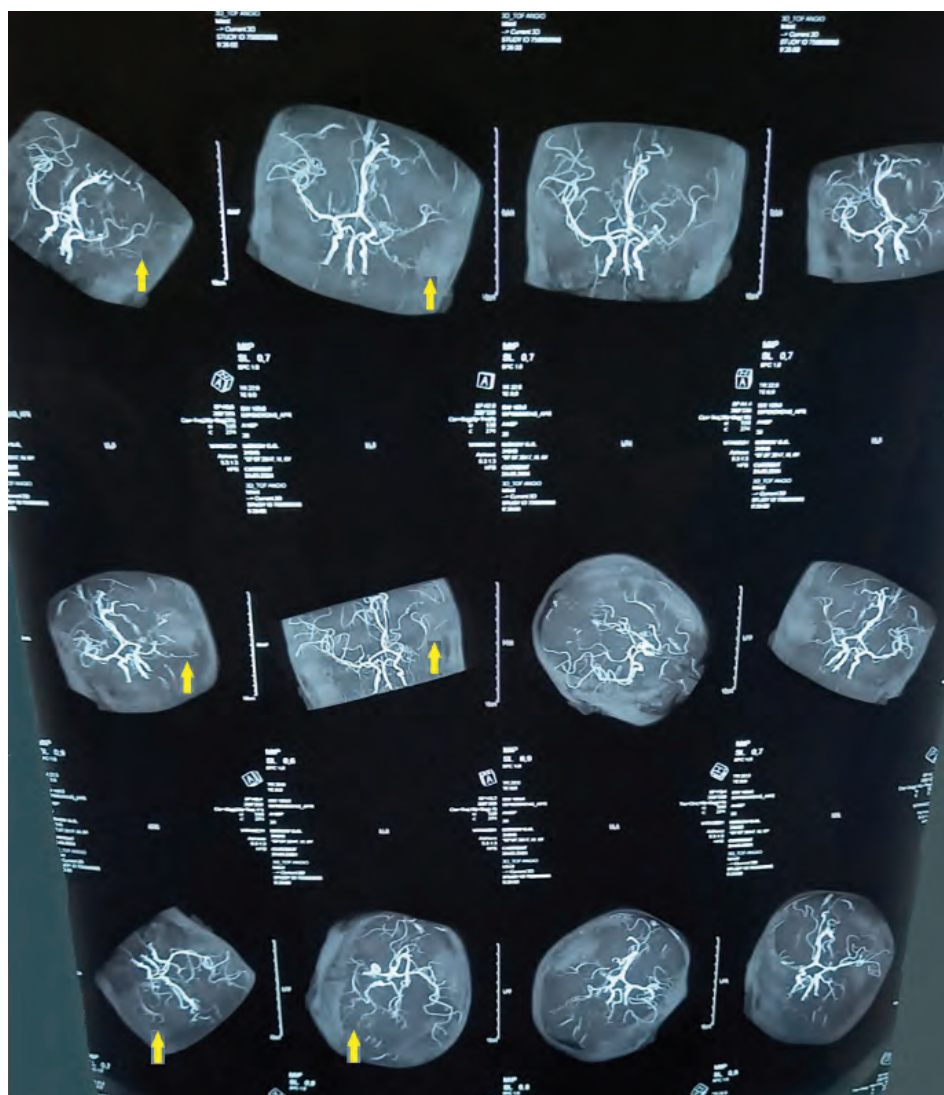


Рис. 4. Безконтрастна магніторезонансна ангіографія головного мозку. Ліва середньомозкова артерія М1 значно звужена і представлена змінами, притаманними ХММ (помічені стрілками), дистальні відділи зменшені порівняно з контралатеральною стороною.

Під час проведення МДКТ-перфузії встановлено гліомезодермальний рубець 3x22 мм паравентрикулярно

на рівні даху бокового шлуночка. Значне зростання показників CBV, CBF та MTT на рівні ураження з посту-

повим нівелюванням відмінностей на більш базальних рівнях. Явища феномену обкрадання лобно-полусної та задньо-тім'яної ділянок зліва.

На електроенцефалограмі зареєстровані одинарні пік-хвилі з осередком, що проявляється ліворуч у лобно-скронево-тім'яних відведеннях, ближче до конвексимальної поверхні. Проведено оперативне втручання. Встановлено екстра-інтракраніальний анастомоз з використанням зовнішньої скроневої артерії. Через 6 місяців після операції спостерігалось повне відновлення моторних функцій, періодичний головний біль, емоційна лабільність, порушення сну.

Висновки

Порушення мозкового кровообігу у дітей потребує ретельної диференційної діагностики, у тому числі, з ХММ. Своєчасна діагностика та оперативне лікування

ХММ запобігають несприятливим наслідкам, інвалідності і навіть смерті дитини.

Перспективи подальших досліджень. Оскільки ХММ належить до групи церебральних артеріопатій у дітей з найбільш загрозливим фенотипом і великим ризиком рецидиву артеріального ішемічного інсульту, усіх дітей з транзиторними ішемічними атаками або ішемічним інсультом доцільно ретельно обстежувати для своєчасної діагностики і лікування цього спадкового захворювання.

Принципи біоетики повністю дотримані. При написанні статті враховані всі етичні норми та стандарти клінічних досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори не мають будь-якого конфлікту інтересів.

Джерело фінансування: стаття підготовлена для публікації без сторонньої, будь-якої фінансової підтримки.

Література:

1. Rupareliya C, Lui F. Moyamoya Disease. 2023 Jun 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535455/> PMID: 30571076
2. Ihara M, Yamamoto Y, Hattori Y, Liu W, Kobayashi H, Ishiyama H, et al. Moyamoya disease: diagnosis and interventions. *Lancet Neurol.* 2022;21(8):747-58. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00165-X PMID: 35605621
3. McCrea N, Fullerton HJ, Ganesan V. Genetic and Environmental Associations With Pediatric Cerebral Arteriopathy. *Stroke.* 2019;50(2):257-65. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020479 PMID: 30661495
4. Ostrem BEL, Godfrey D, Caruso PA, Musolino PL. Monogenic Causes of Cerebrovascular Disease in Childhood: A Case Series. *Pediatr Neurol.* 2023;149:39-43. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.08.026 PMID: 37776659
5. Asselman C, Hemelsoet D, Eggermont D, Dermaut B, Impens F. Moyamoya disease emerging as an immune-related angiopathy. *Trends Mol Med.* 2022;28(11):939-50. DOI:10.1016/j.molmed.2022.08.009 PMID: 36115805
6. Felling RJ, Sun LR, Maxwell EC, Goldenberg N, Bernard T. Pediatric arterial ischemic stroke: Epidemiology, risk factors, and management. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;67:23-33. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.03.003 PMID: 28336156
7. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, Yager JY, Wirrell EC, et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol.* 2017;69:58-70. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016 PMID: 28254555
8. Slavova N, Shojai MP, Everts R, Wiest R, Steinlin M, Grunt S. Is Asymmetry of the Pons Associated with Hand Function and Manual Ability after Arterial Ischemic Stroke in Children? *Neuropediatrics.* 2019;50(3):138-45. DOI:10.1055/s-0039-1678610 PMID: 30722076
9. Steiner L, Federspiel A, Slavova N, Wiest R, Grunt S, Steinlin M, Everts R. Cognitive outcome is related to functional thalamo-cortical connectivity after paediatric stroke. *Brain Commun* [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 31];4(3): fcac110. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9122536/pdf/fcac110.pdf> DOI: 10.1093/braincomms/fcac110 PMID: 35611308; PMCID: PMC9122536
10. Zhang H, Zheng L, Feng L. Epidemiology, diagnosis and treatment of moyamoya disease. *Exp Ther Med.* 2019;17(3):1977-84. DOI: 10.3892/etm.2019.7198 PMID: 30867689; PMCID: PMC6395994
11. Kahle KT, Duran D, Smith ER. Increasing precision in the management of pediatric neurosurgical cerebrovascular diseases with molecular genetics. *J Neurosurg Pediatr.* 2023;31(3):228-37. DOI: 10.3171/2022.12.PEDS22332 PMID: 36609371

CLINICAL CASE OF MOYAMOYA DISEASE IN A CHILD

M. Aryayev¹, L. Kaplina¹, L. Vykhodchenko², L. Senkivska¹, D. Usenko¹, N. Lotysh¹, O. Klymanova¹

*Odesa National Medical University¹,
CNE «Odesa Regional Children's Clinical Hospital» ORC²
(Odesa, Ukraine)*

Summary.

The critical nature of Moyamoya disease poses a high risk of disability and potentially fatal outcomes in children, as it can result in ischemic or hemorrhagic strokes and may lead to recurrent strokes. The lack of effective conservative treatment necessitates early surgical correction of hereditary cerebral arteriopathy in children.

Aim. To describe a clinical case of Moyamoya disease in a child presenting with ischemic stroke.

Materials and Methods. Clinical, neurological, biochemical, and neuroimaging examination of the child.

The results. A child with ischemic stroke was admitted for rehabilitation 5 months after the event. Multidetector computed tomography of the brain showed areas of malacia in the left parietal region resulting from arterial infarcts. Non-contrast magnetic resonance imaging of the brain showed significant narrowing of the left middle cerebral artery, with a reduction in its distal segments compared to the contralateral side. This led to the diagnosis of Moyamoya disease. Surgery was performed to create an extra-intracranial anastomosis using the external temporal artery. Six months after surgery, the child's motor function was fully recovered.

Conclusions. Cerebral vascular disease in children requires careful differential diagnosis, including MMD. Early diagnosis and surgical treatment of Moyamoya disease can prevent adverse outcomes, disability, and even death in children.

Keywords: Moyamoya Disease; Hereditary Malformation of Cerebral; Ischemic Stroke; Children.

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 ID: <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 ID: <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>

Виходченко Лариса Олександрівна – завідувачка відділенням медичної фізичної реабілітаційної допомоги КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООП (м. Одеса, Україна)

e-mail: l.vykhodchenko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5823-607X>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZH-1747-2022>

Сеньківська Людмила Іванівна – к.мед.н., доцент, доцентка кафедри педіатрії Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

e-mail: eyrena20@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0098-9317>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201997341>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GQI-4002-2022>

Усенко Дар'я Вячеславівна – доктор філософії, доцентка кафедри педіатрії Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

e-mail: dariav.usenko@gmail.com

ORCID ID: <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-4041-2021>

Лотиш Надія Григорівна – к.мед.н., доцент, доцентка кафедри педіатрії Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

e-mail: nglotysh@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/orcid-search/search?searchQuery=0000-0002-0569-5855>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58915505300>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JUF-8843-2023>

Кліманова Олена Кемалівна – студентка 4 курсу 8 групи Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

e-mail: elena.klymanova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2011-7147>

Contact information:

Mykola Aryayev – Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine)

e-mail: aryayev.nl@gmail.com

ORCID ID: <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>

Larysa Kaplina – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine)

e-mail: lkaplina@ukr.net

ORCID ID: <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>

Larysa Vykhodchenko – Head of the Medical Physical Rehabilitation Department of the CNE «Odesa Regional Children's Clinical Hospital» ORC (Odesa, Ukraine)

e-mail: l.vykhodchenko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5823-607X>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZH-1747-2022>

Liudmyla Senkivska – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine)

e-mail: eyrena20@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0098-9317>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201997341>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GQI-4002-2022>

Daria Usenko – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine)

e-mail: dariav.usenko@gmail.com

ORCID ID: <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-4041-2021>

Nadiia Lotysh – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine)

e-mail: nglotysh@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/orcid-search/search?searchQuery=0000-0002-0569-5855>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58915505300>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JUF-8843-2023>

Olena Klymanova – student of the 4th year of the 8th group, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine)

e-mail: elena.klymanova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2011-7147>



Надійшло до редакції 07.02.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.

УДК: 617.555-089.87:616-053.34

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.28

О. М. Горбатюк¹, К. Т. Берцун², О. С. Рубіна³,
А. І. Сасюк³, О. О. Лукіянець³, О. Г. Мазур³,
К. І. Сліпчук²

Національний університет охорони здоров'я України ім.
П. Л. Шупика¹ (м. Київ, Україна),
КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» ВОР²
(м. Вінниця, Україна),
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова³ (м. Вінниця, Україна)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНОГО З ОМФАЛОЦЕЛЕ ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ

Резюме

Лікування новонароджених дітей з вродженими вадами розвитку, незважаючи на сучасні досягнення хірургії, інтенсивної терапії новонароджених, залишається однією з найбільш актуальних проблем медичної науки. До їх числа відноситься така вроджена вада розвитку передньої черевної стінки, як омфалоцеле.

Мета роботи: поділитися досвідом консервативного лікування омфалоцеле великих розмірів у новонародженої дитини.

Матеріали і методи. Обстеження дитини в стаціонарі полягало в клінічному дослідженні пацієнта в динаміці; лабораторному обстеженні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні дослідження крові); рентгенологічному обстеженні (рентгенографія органів грудної та черевної порожнини, а при необхідності, з використанням контрастних речовин); УЗД (ультрасонографія головного мозку, серця, органів черевної порожнини та нирок, плевральних порожнин та легень); бактеріологічному дослідженні (аналіз калу на патогенну флору, бактеріологічні висіви з очей, носу, зів, пупкового залишку); проводилася консультація лікаря-генетика.

Результати дослідження. У зв'язку з великими розмірами омфалоцеле та вираженою вісцеро-абдомінальною диспропорцією хірургічна корекція даної патології була неможливою. Був застосований консервативний метод лікування. Згідно протоколів лікування, дитина була комплексно обстежена. Основні напрямки лікування: режим реанімаційного столика з моніторингом життєво важливих показників, інфузійна терапія з частковим парентеральним харчуванням, ентеральне харчування, антибактеріальна терапія, хірургічний догляд за грижовим мішком. Дитина перебувала в умовах стаціонару протягом 83 ліжко-днів. В результаті лікування у дитини відбулася епітелізація грижового мішка, відновилася функція шлунково-кишкового тракту. На ентеральному харчуванні дитина виписана додому з позитивними показниками прибавки маси тіла.

Висновки. Консервативний метод лікування дітей з омфалоцеле великих розмірів та вираженою вісцеро-абдомінальною диспропорцією є методом вибору у лікуванні таких пацієнтів. Успіх консервативного лікування даної патології неможливий без застосування адекватного парентерального харчування. Прогностично сприятливим чинником одужання дитини є ранній початок ентерального харчування та набір ваги.

Ключові слова: омфалоцеле; новонароджена дитина; консервативне лікування.

Вступ

Лікування новонароджених дітей з вродженими вадами розвитку (ВВР), незважаючи на сучасні досягнення хірургії, інтенсивної терапії новонароджених, залишається однією з найбільш актуальних проблем медичної науки. До їх числа відноситься така вроджена вада розвитку передньої черевної стінки, як омфалоцеле (ОЦ). Основним методом лікування даної патології є хірургічна корекція. У випадку омфалоцеле великих розмірів радикальна хірургічна корекція неможлива у зв'язку з наявністю вираженої вісцеро-абдомінальної диспропорції [1]. Альтернативним методом є консервативне лікування.

Проблема лікування новонароджених з ВВР передньої черевної стінки (ПЧС) залишається актуальною завдяки успішному виходжуванню дітей з 22 тижнів гестації та масою тіла від 500 г. [2, 3, 8, 12].

Особливістю і відмінною рисою хірургії ВВР ПЧС є те, що хірург має пацієнтів високого летального ризику, що обумовлений низкою супутніх патологічних процесів і фонових станів, ігнорування яких призводить до несприятливих післяопераційних наслідків навіть при успішно виконаному хірургічному втручанні [4].

Хірургічні втручання при ВВР ПЧС зазвичай проводяться на несприятливому фоні (недоношеність, гіпоксичні ураження, вісцеро-абдомінальна диспропорція, інтраабдомінальна і легенева гіпертензія тощо), що негативно впливає на перед-, інтра- та післяопераційний перебіг патології і може стати причиною післяопераційних ускладнень та летальності [5, 6, 13, 14]. До негативних чинників, що обумовлюють незадовільні наслідки лікування новонароджених з ОЦ, належать також поєднання омфалоцеле з вродженими вадами розвитку інших органів і систем.

Відомо, що однією з причин розвитку поліорганної недостатності в невідкладній абдомінальній хірургії є інтраабдомінальна гіпертензія (ІАГ). Підвищення рівня внутрішньочеревного тиску є передбачуваним після хірургічної корекції та визначається багатьма чинниками, серед яких найчастішими є парез кишечника, набряк тканин та вихід рідини у вільну черевну порожнину за рахунок екстравазації, компресія органів черевної та грудної порожнини, дихальна та ренальна дисфункція тощо [4, 7, 8, 9, 10].

Не викликає сумніву, що оперативне втручання, усуваючи хірургічну патологію, у свою чергу індукує значні порушення: з боку дихальної системи – порушення ме-

ханічних властивостей легень (зменшення комплайнсу, зростання резистентності); гемодинамічні – зменшення серцевого викиду; також відбувається порушення вісцеральної перфузії, які є наслідком розвитку синдрому ІАГ. Через вікову морфо-функціональну незрілість новонародженого, зниження компенсаторно-приспосувальних резервів у післяопераційному періоді, а також розвитку синдрому ІАГ, виникають порушення серцево-судинної, дихальної, сечовидільної та інших систем організму [6, 11].

За величиною грижового вип'ячування ОЦ поділяють на:

- малі – з діаметром до 5,0 см (у передчасно народжених – до 3,0 см);
- середні – з розміром вип'ячування 5,0-10,0 см (у передчасно народжених – 3,0-5,0 см);
- великі – більше 10,0 см (у передчасно народжених – більше 5,0 см).

На сьогодні ефективних схем комплексного лікування новонароджених дітей з ОЦ в умовах синдрому ІАГ немає. Недостатньо вивченими залишаються питання діагностики і лікування перед- та післяопераційних розладів гемодинаміки й дихання у новонароджених з ВВР передньої черевної стінки, що перебігають з підвищенням внутрішньочеревного тиску і розвитком синдрому ІАГ. Занурення органів черевної порожнини в недорозвинену черевну порожнину при ОЦ також призводить до розвитку синдрому ІАГ [12]. Хірургічне втручання дозволяє провести корекцію вади, але відразу не усуває комплекс патологічних змін, пов'язаних з синдромом ІАГ. Нині відсутня чітка клінічна інтерпретація показників дихальної та серцево-судинної системи для визначення ступеню готовності дитини до проведення оперативного втручання. Немає розробок щодо обґрунтованої тривалості передопераційної підготовки у новонароджених з такими складними вадами, як омфалоцеле на тлі синдрому ІАГ. Нарешті, відсутні алгоритми лікування цієї патології на різних етапах корекції вісцеро-абдомінальної диспропорції в умовах синдрому ІАГ [13, 14]. Тому оптимізація корекції розладів гемодинаміки, дихання, метаболічних та імунологічних порушень у дітей з ВВР передньої черевної стінки потребує подальшої розробки.

Мета роботи: поділитися досвідом консервативного лікування омфалоцеле великих розмірів у новонародженої дитини.

Матеріали і методи. Обстеження дитини в стаціонарі полягало в клінічному дослідженні пацієнта в динаміці; лабораторному обстеженні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні дослідження крові); рентгенологічному обстеженні (рентгенографія органів грудної та черевної порожнини); УЗД (ультрасонографія головного мозку, серця, органів черевної порожнини та нирок, плевральних порожнин та легень); бактеріологічному дослідженні (аналіз калу на патогенну флору, бактеріологічні висіви з очей, носу, зіву). Обстеження були проведені в умовах двох відділень КНП ВОДКЛ ВОР (м. Вінниця, Україна) – відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, відділення патології новонароджених та недоношених дітей. Принципи біоетики дотримані. Стаття написана з урахуванням існуючих етичних норм і стандартів проведення клінічних досліджень.

Клінічний випадок.

Дитина К. народилася від другої вагітності, других пологів, у терміні гестації 37-38 тижнів, з масою тіла 2600 г, довжиною тіла 46 см, оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів на 1/5 хв. Під час пренатального УЗД у 22 тижні діагностовано ВВР – омфалоцеле. Дана патологія підтверджена при УЗД на 26 тижні та 36 тижні вагітності. Рекомендовано пологи в перинатальному центрі. Пологи відбулися в домашніх умовах. Зі слів лікаря швидкої медичної допомоги, навколоплідні води були прозорими, чистими. Реанімаційних заходів дитина не потребувала. Новонародженого було транспортовано до пологового відділення районного центру. Того ж дня виїзною неонатологічною бригадою невідкладної допомоги дитина була транспортована та госпіталізована до відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні у віці 6 годин від народження (рис. 1) з діагнозом: Вроджена вада розвитку передньої черевної стінки – омфалоцеле. Розміри даного утворення становили 10 сантиметрів у діаметрі, що згідно класифікації відповідає омфалоцеле великих розмірів. Оболонки без пошкоджень. У зв'язку з вираженою вісцеро-абдомінальною диспропорцією радикальне оперативне втручання виконати було неможливим. Було розпочато та проведено консервативне лікування даного пацієнта. Згідно протоколів лікування дитина була комплексно обстежена.



Рис. 1. Дитина К. у віці 6 годин після народження з омфалоцеле великих розмірів.

Основні напрямки лікування:

1. Режим реанімаційного столика з моніторингом життєво важливих показників.
2. Парентеральне харчування із щоденним розрахунком нутрієнтів: білків у вигляді препарату «Аміновен інфант» 10%, жирів у вигляді препарату «Смофліпід» 20%, вуглеводів у вигляді розчину глюкози 10%, 15%, 20%, з корекцією концентрації глюкози згідно з енергетичною потребою дитини; застосування вітамінних комплексів: «Віталіпід», «Солувіт».
3. Антибактеріальна терапія відповідно антибіотикограми.
4. Хірургічний догляд за гризовим мішком: обробка декасаном оболонок, обгортання харчовою плівкою (рис. 2)

5. Ентеральне харчування: з 8-ї доби життя дитини розпочато ентеральне харчування спеціальною гідролізованою сумішшю з метою адекватного забезпечення усіма необхідними нутрієнтами, враховуючи відсутність лактації у матері дитини.

6. Після визначення толерантності суміші дитина переведена на годування сумішшю для передчасно народжених дітей з метою посиленої дотації протеїну.

7. Дитина перебувала в умовах стаціонару протягом 83 ліжко-днів. В результаті лікування у дитини відбулася епітелізація гризового мішка, відновлена функція шлунково-кишкового тракту. На ентеральному харчуванні дитина виписана додому з позитивними показниками в прибавці маси тіла. (рис. 3, 4.)



Рис 2. Дитина К. на етапі хірургічного догляду за оболонками омфалоцеле.



Рис. 3 та 4. Дитина К. напередодні виписки.

Висновки

1. Консервативний метод лікування дітей з омфалоцеле великих розмірів та вираженою вісцеро-абдомінальною диспропорцією є методом вибору в лікуванні таких пацієнтів.

2. Успіх консервативного лікування даної патології неможливий без застосування адекватного парентерального харчування.

3. Прогностично сприятливим чинником одужання дитини є ранній початок ентерального харчування та набір ваги.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерело фінансування: стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Література

1. Gorbatyuk OM, Bertsun KT, Palamarchuk YuP, Fomin OO. Хірургічна корекція гастрошизісу і омфалоцеле у новонароджених з урахуванням ступеня внутрішньочеревного тиску. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(1(23)):34-9. doi: 10.24061/2413-4260.vii.1.23.2017.6
2. Conner P, Vejde JH, Burgos CM. Accuracy and impact of prenatal diagnosis in infants with omphalocele. *Pediatr Surg Int*. 2018;34(6):629-33. doi: 10.1007/s00383-018-4265-x PMID: 29637257; PMCID: PMC5954074
3. Akinkuotu AC, Sheikh F, Olutoye OO, Lee TC, Fernandes CJ, Welty SE, et al. Giant omphaloceles: surgical management and perinatal outcomes. *J Surg Res*. 2015;198(2):388-92. doi: 10.1016/j.jss.2015.03.060 PMID: 25918004
4. Bielicki IN, Somme S, Frongia G, Holland-Cunz SG, Vuille-Dit-Bille RN. Abdominal Wall Defects-Current Treatments. *Children (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2025 Feb 12];8(2):170. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7926339/> doi: 10.3390/children8020170 PMID: 33672248; PMCID: PMC7926339
5. Roux N, Jakubowicz D, Salomon L, Grangé G, Giuseppi A, Rousseau V, et al. Early surgical management for giant omphalocele: Results and prognostic factors. *J Pediatr Surg*. 2018;53(10):1908-13. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.04.036 PMID: 29803304
6. Abdelhafeez AH, Schultz JA, Ertl A, Cassidy LD, Wagner AJ. The risk of volvulus in abdominal wall defects. *J Pediatr Surg*. 2015;50(4):570-2. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.12.017 PMID: 25840065
7. Baerg JE, Munoz AN. Long term complications and outcomes in omphalocele. *Semin Pediatr Surg*. 2019;28(2):118-21. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2019.04.004 PMID: 31072460
8. Skarsgard ED. Immediate versus staged repair of omphaloceles. *Semin Pediatr Surg*. 2019;28(2):89-94. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2019.04.010 PMID: 31072464
9. Raymond SL, Downard CD, St Peter SD, Baerg J, Qureshi FG, Bruch SW, et al. Outcomes in omphalocele correlate with size of defect. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2019[cited 2025 Feb 14];54(8):1546-1550. Available from: [https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468\(18\)30670-5/abstract](https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(18)30670-5/abstract) doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.047 PMID: 30414688
10. Hijkoop A, Peters NCJ, Lechner RL, van Bever Y, van Gils-Frijters APJM, Tibboel D, et al. Omphalocele: from diagnosis to growth and development at 2 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(1): F18-23. doi: 10.1136/archdischild-2017-314700 PMID: 29563149
11. Țarcă E, Cojocaru E, Trandafir LM, Luca AC, Tiutiucă RC, Butnariu LI, et al. Current Challenges in the Treatment of the Omphalocele-Experience of a Tertiary Center from Romania. *J Clin Med* [Internet]. 2022[cited 2025 Jan 31];11(19):5711. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9573750/pdf/jcm-11-05711.pdf> doi: 10.3390/jcm11195711 PMID: 36233585; PMCID: PMC9573750
12. Saxena AK, Raicevic M. Predictors of mortality in neonates with giant omphaloceles. *Minerva Pediatr*. 2018;70(3):289-95. doi: 10.23736/S0026-4946.17.05109-X PMID: 29160639
13. Linnaus ME, Donato B, McMahon L, Chambliss L, Notrica DM. A case of traumatic rupture of a giant omphalocele and liver injury associated with transverse lie and preterm labor. *J Pediatr Surg Case Reps*. 2016;14:4-7. doi: 10.1016/j.epsc.2016.08.003
14. Bertsun K, Gorbatyuk O. Післяопераційні ускладнення вроджених вад розвитку передньої черевної стінки у новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(3(29)):34-8. doi: 10.24061/2413-4260.viii.3.29.2018.6

CLINICAL CASE OF CONSERVATIVE TREATMENT OF A NEWBORN WITH LARGE OMPHALOCELE

O. Gorbatyuk¹, K. Bertsun², O. Rubina³, A. Sasiuk, O. Lukiianets³, O. Mazur³, K. Slipchuk²

**Shupyk National University of Healthcare of Ukraine¹ (Kyiv, Ukraine),
Vinnitsia Regional Children's Clinical Hospital² (Vinnitsia, Ukraine),
Pirogov Vinnitsia National Medical University³ (Vinnitsia, Ukraine)**

Summary.

The treatment of newborns with congenital malformations, despite the latest advances in surgery and neonatal intensive care, remains one of the most pressing problems in medical science. Among them is such a congenital malformation of the anterior abdominal wall as omphalocele.

The aim: the aim of this work was to share the experience of conservative treatment for large omphalocele in a newborn.

Materials and methods: The examination of the infant in the hospital included clinical monitoring of the patient over time, laboratory tests (general blood analysis, general urine analysis, biochemical blood tests), radiological examination (X-rays of the chest and abdominal organs, if necessary with contrast medium), ultrasound (ultrasound of the brain, heart, abdominal organs, kidneys, pleural cavities, and lungs), bacteriological tests (stool analysis for pathogenic flora), ultrasound of the brain, heart, abdominal organs, kidneys, pleural cavity and lungs), bacteriological tests (stool analysis for pathogenic flora, bacterial cultures from the eyes, nose, throat and umbilical stump) and genetic counseling.

Results: Due to the large size of the omphalocele and the pronounced visceral-abdominal disproportion, surgical correction of this pathology was not feasible. A conservative treatment approach was implemented. According to the treatment protocols, the infant underwent a comprehensive evaluation. Major treatment steps included: maintenance on a resuscitation table with monitoring of vital signs, infusion therapy with partial parenteral nutrition, enteral feeding, antibiotic therapy, and surgical management of the hernia sac.

The infant remained in the hospital for 83 bed days. As a result of treatment, the hernia sac was epithelialized and gastrointestinal function was restored. The infant was discharged home on enteral nutrition with positive weight gain.

Conclusions: Conservative treatment is the method of choice for the management of large omphalocele with pronounced visceral-abdominal disproportion in the newborn. The success of conservative treatment of this pathology is impossible without adequate parenteral nutrition. Early initiation of enteral feeding and weight gain are favorable prognostic factors for the child's recovery.

Key words: Omphalocele; Newborn; Conservative Treatment.

Контактна інформація:

Горбатюк Ольга Михайлівна – д.мед.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика (м. Київ, Україна).
e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3970-8797>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602182209>

Берцун Костянтин Тихонович – к. мед. н., доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: bercunkonstantin@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2612-3709>
Рубіна Оксана Семенівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: rubinaox46@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4410-7910>

Сасюк Анатолій Іванович – доктор філософії, доцент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: spchirurg1976@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7454-2986>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57695245700>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZK-3306-2022>

Лукинець Олег Олександрович – доктор філософії, доцент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: fang.vin@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8811-080X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57565022900>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZG-8110-2022>

Мазур Олена Геннадіївна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету (м. Вінниця, Україна)
e-mail: fang.vin@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8811-080X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57565022900>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZG-8110-2022>

Сліпчук Костянтин Іванович – лікар хірург відділення патології новонароджених та недоношених дітей КНП «ВОДКЛ ВОР» (м. Вінниця, Україна)
e-mail: konstantin.slipchuk@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9835-1314>

Contact information:

Olga Gorbatyuk – MD, Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Traumatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).
e-mail: ol.gorbatyuk@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3970-8797>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602182209>

Kostiantyn Bertsun – PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine)
e-mail: bercunkonstantin@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2612-3709>

Oksana Rubina – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 1, National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine)
e-mail: rubinaox46@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4410-7910>

Anatolii Sasiuk – PhD, Associate Professor at the Pediatric Surgery Department, National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine)
e-mail: spchirurg1976@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7454-2986>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57695245700>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZK-3306-2022>

Oleh Lukiianets – PhD, Associate Professor at the Pediatric Surgery Department, Vinnitsa National Pirogov Medical Memorial University (Vinnytsya, Ukraine)
e-mail: fang.vin@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8811-080X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57565022900>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZG-8110-2022>

Olena Mazur – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Vinnytsya, Ukraine)
e-mail: fang.vin@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8811-080X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57565022900>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZG-8110-2022>

Konstantin Slipchuk – Surgeon for Detection of Pathologies of Newborn and Premature Babies Vinnitsa Regional Children Clinical Hospital (Vinnytsya, Ukraine)
e-mail: konstantin.slipchuk@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9835-1314>



Надійшло до редакції 08.02.2025 р.
Підписано до друку 20.03.2025 р.

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»
2025 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 десятиковий 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.slovyk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийняту назву організації, де виконана робота.

2. Розширене резюме: українською, англійською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

Важливо! Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід 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 (SI). 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 зазначати скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

• англomовні: <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, Flanagan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщиков КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politehnika; 1992. 552 s.

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: MAKHC; 2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33. Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&template=#toc DOI: 10.1036/0737302658 Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'BRIEN KA. THE PHILOSOPHICAL AND EMPIRICAL INTERSECTIONS OF CHINESE MEDICINE AND WESTERN MEDICINE [DISSERTATION]. MELBOURNE, AU; MONASH UNIVERSITY; 2006. 439 p. ШВАЧКА МТ. ВЛАСТИВОСТІ РОЗВ'ЯЗКІВ СТОХАСТИЧНИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РІВНЯНЬ З НЕСКІНЧЕННОЮ ПІСЛЯДІЄЮ [ДИСЕРТАЦІЯ]. ЧЕРНІВЦІ: ЧЕРНІВ. НАЦ. УН-Т; 2014. 68 с. SHVACHKA MT. VLASTYVISTI ROZVIAZKIV SKHOLASTYCHNYKH DYFERENTSIALNO-FUNKTSIONALNYKH RIVNIAN Z NESKINCHENOIU PISLIADIEIU [DYSERTATSIIA]. CHERNIVTSI: CHERNIV. NATS. UN-T; 2014. 68 s.
Автореферат (онлайн) чи дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0 Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: http://www.disslib.org/analitichni-ta-statystichni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал. або Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50. Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проєктів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20. Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998. Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД. або Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.	Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/3721 0 Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/
електронний ресурс (веб-сайт)	Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL	Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/ Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.urau.ua/
Урядові та технічні звіти (друк)	Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.	Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4. Нелін ЄН. Високочастотні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п. Nelin YeN. Vysokovyribni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI	Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376 Нелін ЄН. Високочастотні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753
Патент	Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації. *вказати країну	Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1. Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10. Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsk botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.

Автор-укладач: Марія Федорець

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
2025**

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.slovnnyk.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.slovnyk.ua/srvi/ces/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

Regulations concerning copyright

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted

to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

Electronic version of the journal available on the official web-site: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua.

Contact phone number of the editor-in-chief of web-site: +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

Correspondence concerning publishing activities:

Mailing address:

Yuliya Hodovanets, MD, Professor
Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
Bukovinian State Medical University
2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Contact phone: +38 (050) 6189959

Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»: 89773.

Коректор літературного тексту – Стахова Т. С.
Редагування бібліографічних посилань – Торак Т. О.
Редагування англійського тексту – Джус І. В.
Дизайн – Воронцов О. Ю.
Комп'ютерна верстка – Воронцов О. Ю.
Усі статті рецензовані.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу правовласників

Підписано до друку 31.03.2025 р.

Формат 64X90/9.

Папір офсетний Гарнітура Times New Roman.
Друк офсетний. Ум-друк. арк. 22,2 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