



НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал. Свідоцтво про державну реєстрацію серія KB №18106-6906P від 2.09.2011 р.
Видається з 2011 р.

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

Рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №893 від 04.07.2013 р. видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт.

Наказом Міністерства освіти і науки України від 15.01.2018 р. за №32, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 06.01.2018 р. за № 148/31600, видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, категорія "В", строком на два роки.

Наказом Міністерства освіти і науки України від 17.03.2020 р. № 409, зареєстрованим 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».

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 3 15.05.2022 року журнал включений до тестової версії БД Scopus.

НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА медицинский научно-практический журнал

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
medical scientific journal

Key title: Neonatologîâ, hirurgiâ ta perinatal'na medicina (Online)
Abbreviated key title: Neonatol. hir. perinat. med. (Online)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Бойчук Тарас Миколайович – д.мед.н., професор, Голова Вченої Ради Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», Заслужений лікар України, спеціальність «Неонатологія» (м. Київ, Україна)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Заступники головного редактора:

Годованець Юлія Дмитрівна – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Неонатологія" (м. Чернівці, Україна)

Андрієць Оксана Анатоліївна – д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології, в.о. ректора закладу вищої освіти Буковинський державний медичний університет МОЗ України, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Чернівці, Україна)

Горбатьок Ольга Михайлівна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри дитячої хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Київ, Україна)

Наукові консультанти:

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

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

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

Похилько В.І. - д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», спеціальність "Дитяча анестезіологія" (м. Полтава, Україна)

Нечитайло Ю.М. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Педіатрія" (м.Чернівці, Україна)

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

Наукові редактори розділів журналу:

неонатологія – Клименко Т.М., д.мед.н., професор (м. Харків, Україна)

медична генетика – Горовенко Н.Г., член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор (м. Київ, Україна)

неонатальна хірургія – Лосєв О.О., д.мед.н., професор (м. Одеса, Україна)

педіатрія – Сорокман Т.В., д.мед.н., професор (м.Чернівці, Україна)

акушерство та гінекологія – Юзько О.М., д.мед.н., професор (м.Чернівці, Україна)

перинатальна діагностика – Лук'янова І.С., д.мед.н., професор (м.Київ, Україна)

Відповідальний редактор журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина"

Бабінцева А.Г. - д.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

Відповідальний редактор електронної версії журналу в системі Open Journal Systems (OJS):

Годованець О.С. - к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

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

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Бабуч С.І. (м. Кишинев, Молдова)
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гулів Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Конопільський В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Левицька С.А. (м. Чернівці, Україна)

Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микиєв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Рибальченко В.Ф. (м. Київ, Україна)
Руденко С.О. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Андрієць О.А. (м. Чернівці, Україна)
Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)
Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)
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)
Макарчук 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)
Борисова Т.П. (м. Дніпро, Україна)
Бойченко А.Д. (м. Харків, Україна)
Боконбаєва С.Д. (м. Бішкек, Киргизія)
Годованець О.І. (м. Чернівці, 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)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кіані М. (м. Машхад, Іран)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Починюк Т.В. (м. Київ, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету
Протокол №1 від 30 серпня 2022 року*

НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ

Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРПОУ 02010971

Керівник відділу - Волошенюк Ірина Олексіївна

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

e-mail: print@bsmu.edu.ua

ВИДАВЕЦЬ

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

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

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор видавництва - Кушнір Віталій Миколайович

Контактні телефони: +380673270800

e-mail: v.kushnir1111@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

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

Контактний телефон: +38(050)6189959

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

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

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

Електронна версія журналу представлена:

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

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

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

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

Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки,
державні установи та вищі медичні навчальні заклади України.

Публікаційна етика журналу відповідає положенням «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали,
підготовці та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів
(International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>)

Редакція журналу підтримує міжнародні принципи наукових публікацій згідно рекомендацій Комітету з етики публікацій (COPE),
Довіднику журналів відкритого доступу (DOAJ), Асоціації наукових видавців відкритого доступу (OASPA)
та Всесвітньої асоціації медичних редакторів (WAME)



АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ

<i>О.М. Ковальова, С.В. Дудник, О.А. Андрієць</i> ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УМОВАХ ВОЄННОГО ЧАСУ.....	4
--	---

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

<i>В.О. Юзько, О. М. Юзько, Т.А. Юзько, І.В. Чемьоркіна, О.А. Андрієць</i> ЕМБРІОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА ЧАСТОТА НАСТАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПІЛДІАМ В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ МЕЛАТОНІНУ.....	15
<i>О.В. Кравченко, В.М. Соловей</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГЕСТАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ, ПОЛОГІВ ТА СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНИХ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В РАННІ ТЕРМІНИ.....	22
<i>І.В.Каліновська, К.М. Лісова, О.М.Козар</i> УЛЬТРАЗВУКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ.....	29
<i>Д.Г. Романюк</i> РІВЕНЬ САНІТАРНО-ГІГІЄНИЧНИХ ЗНАТЬ ВАГІТНИХ ЖІНОК ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	36
<i>Г.А. Павлишин, І.М. Сарапук, У.В. Сатурська</i> МАТЕРИНСЬКИЙ СТРЕС У ВІТН ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19.....	42
<i>Ю.В. Дудеріна, С.М. Келихевич, Д.О. Говсєєв, В.О. Галаган</i> МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ТА ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРУ У ПОРОДІЛЬ З ІЗОЛЮВАНИМИ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ У НОВОНАРОДЖЕНОГО.....	48
<i>А.Ж. Хамраєв, С.Ш. Джораєв</i> ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕМОРОЮ У ДІТЕЙ.....	55
<i>Ю.М. Бондаренко, Т.Д. Задорожна</i> МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МАРКЕРІВ СТРЕСУ В ПЛАЦЕНТІ.....	60

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

<i>Т.К. Мавропуло, К.К. Годяцька</i> ДОБРОЯКІСНЕ РОЗШИРЕННЯ СУБАРАХНОЇДАЛЬНИХ ПРОСТОРІВ У НЕМОВЛЯТ.....	65
<i>Ю.І. Чернявська, В.І. Похилько, З.І. Россоха, С.М. Цвіренко, Н.І. Гасюк</i> ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ СУРФАКТАНТ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ COVID-19- ІНДУКОВАНОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМУ У ДІТЕЙ.....	71
<i>М.М. Кісельова, А.В. Комар</i> ВПЛИВ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ЧИННИКІВ РИЗИКУ НА РОЗВИТОК СИНДРОМУ АСПІРАЦІЇ МЕКОНІЮ В НОВОНАРОДЖЕНИХ: ВАЖЛИВЕ В РУТИННІЙ РОБОТІ ЛІКАРЯ-НЕОНАТОЛОГА.....	77

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>О.О. Нечехова, В.В. Павлюченко, Ю.А. Батман</i> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ ВРОДЖЕНОЇ ГЕРПЕС-ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНОГО, ВНАСЛІДОК БЕЗСИМПТОМНОГО ПЕРВИННОГО ІНФІКУВАННЯ МАТЕРІ HSV 2 ТИПУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ.....	85
<i>О.Г. Мазур, О.С. Рубіна, К.Т. Беріун, Р.О. Гомон, К.І. Сліпчук</i> ОСОБЛИВОСТІ МУКОВІСЦИДОЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ.....	90

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАВАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ.....	98
--	----

CURRENT ISSUES OF NEONATOLOGY AND PERINATAL MEDICINE IN UKRAINE

<i>O.M. Kovaliova, S.V. Dudnik, O.A. Andriets</i> FEATURES OF PERINATAL CARE IN WARTIME CONDITIONS.....	4
---	---

RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

<i>V.O. Yuzko, O. M. Yuzko, T.A. Yuzko, I.V. Chemiorkina, O.A. Andriets</i> EMBRYOLOGICAL INDICATORS AND INCIDENCE OF PREGNANCY IN WOMEN WITH INFERTILITY UNDERGOING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS WITH THE USE OF MELATONIN.....	15
<i>O.V. Kravchenko, V.M. Solovej</i> CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF THE GESTATION PERIOD, CHILDBIRTH AND NEWBORN CONDITION IN PATIENTS AT THREAT OF PREGNANCY TERMINATION IN EARLY TERMS.....	22
<i>I.V.Kalinovska, K.M. Lisova, O.M. Kozar</i> ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF THE DEVELOPMENT OF THE FETOPLACENTARY COMPLEX IN PREMIER PREGNANCY.....	29
<i>D.H. Romaniuk</i> PREGNANT WOMEN'S LEVEL OF SANITARY AND HYGIENIC KNOWLEDGE ON THE DENTAL DISEASES PREVENTION.....	36
<i>H.A.Pavlyshyn, I.M.Sarapuk, U.V.Saturska</i> MATERNAL STRESS IN NICU DURING THE COVID-19 PANDEMIC.....	42
<i>Y.V. Dudierina, S.M. Kelykhevych, D.O. Govseev, V.O. Galagan</i> MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF PLACENTA AND PLACENTAL FACTOR IN WOMEN WITH ISOLATED CONGENITAL HEART DEFECTS IN NEWBORN.....	48
<i>A.Zh. Hamraev, S.Sh.Jorayev</i> FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND COMPLEX TREATMENT OF HEMORRHOIDS IN CHILDREN.....	55
<i>Yu.M. Bondarenko, T.D. Zadorozhna</i> MORPHOLOGICAL FEATURES OF STRESS MARKERS IN PLACENTA.....	60

ANALYTICAL REVIEWS

<i>T.K. Mavropulo, K.K. Hodiatska</i> BENIGN ENLARGEMENT OF SUBARACHNOID SPACES IN INFANTS.....	65
<i>Yu.I. Chernyavska, V.I. Pokhylko, Z.I. Rossokha, S.M. Tsvirenko, N.I. Hasiuk</i> THE OUTLOOKS FOR THE SURFACTANT REPLACEMENT THERAPY OF COVID-19 INDUCED RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN CHILDREN.....	71
<i>M.M.Kiselova, O.S.Moshuk, L.V. Grygorenko, O.L.Shlemkevych</i> THE INFLUENCE OF PERINATAL RISK FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF MECONIUM ASPIRATION SYNDROME IN NEWBORN: IMPORTANT IN THE ROUTINE PRACTICE OF DOCTOR-NEONATOLOGIST.....	77

CASES FROM PRACTICE

<i>O.A. Nechekhova, V.V. Pavlyuchenko, Yu.A. Batman</i> THE CLINICAL CASE OF GENERALIZED CONGENITAL HERPESVIRUS INFECTION IN NEWBORNS, AS A RESULT OF PRIMARY ASYMPTOMATIC INFECTION OF THE MOTHER WITH HSV TYPE 2 DURING PREGNANCY.....	85
<i>O.H. Mazur, O.S.Rubina, K.T. Bertsun, R.O. Homon, K.I. Slipchuk</i> PECULIARITIES OF CYSTIC FIBROSIS IN NEWBORN ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE.....	90

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS.....	98
--	----

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ / CURRENT ISSUES OF THE ORGANIZATION OF NEONATOLOGY AND PERINATAL MEDICINE IN UKRAINE

УДК: 618.2/.3+618.4/.5]-082-083:355.01
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.1

*О.М. Ковальова, С.В. Дудник,
О.А. Андрієць**

ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ
В УМОВАХ ВОЄННОГО ЧАСУ

Національна служба здоров'я України
(м.Київ, Україна),
Буковинський державний медичний університет
МОЗ України* (м.Чернівці, Україна)

Резюме. Майбутнє суспільства і людства перебуває в прямій залежності від стану здоров'я жіночого та дитячого населення, тому підтримка здоров'я жінок та дітей є ключовим завданням та важливою умовою успішного економічного розвитку держави, а охорона здоров'я жінок належить до однієї з найактуальніших і найбільш значущих проблем охорони здоров'я, держави й суспільства. Наразі в умовах прогнозованого подальшого зниження чисельності населення України, міграції жіночого та дитячого населення, несприятливої негативної динаміки його вікової структури і зростання економічного навантаження на працездатне населення, найважливішою проблемою демографічної політики і необхідною умовою забезпечення національної безпеки країни є підвищення репродуктивного потенціалу жінок та збереження здоров'я покоління, що народжується.

За даними ВООЗ дієва система з оптимізації медичної допомоги в області охорони материнства і дитинства повинна ґрунтуватися на комплексному аналізі стану здоров'я і репродуктивних наслідках для жінки і потомства, що народжується, існуючих особливостях та стану надання перинатальної допомоги [3,4,5]. Моніторинг показників, що характеризують стан надання акушерської допомоги, мають важливе значення для розроблення тактичних та стратегічних управлінських рішень, особливо в період воєнного стану. Основними проблемами клініко-організаційного характеру за пакетом «Медична допомога при пологах» в Україні у поточному році є: 1. Зниження за 6 місяців 2022 року кількості пологів на 19,6%, що зумовлено, насамперед, військовими діями в Україні, на тлі сталої частки пологів (95,2%), що відбулися в закладах, законтракованих за пакетом «Пологи»; сталою медіанною показника кількості пологів на один заклад. 2. Достовірне підвищення за період воєнного стану середнього значення тривалості перебування жінки під час пологів в незаконтракованих закладах та достовірне зменшення в законтракованих закладах. 3. Стала частка пологів, яка відбувається шляхом кесарського розтину, зі значними варіаціями в окремих адміністративних територіях, що потребує аналізу та з'ясування причини таких відмінностей. 4. Мінімальна кількість вагінальних пологів зі знеболенням як в цілому по країні, так і в окремих областях. 5. Некоректна інформація в ЕСОЗ щодо кількості діагнозів та процедур, які є індикаторами якості та безпеки, оскільки з однієї сторони лікарі можуть просто не кодувати ці діагнози та інтервенції, а з іншої – навмисно приховувати важкі акушерські ускладнення, що підтверджується суттєвими відмінностями між окремими адміністративними територіями в таких показниках, як частка застосування допоміжних інструментальних технологій, кількість кровотеч, середня тривалість перебування жінки в акушерському стаціонарі під час пологів, кількість жінок, які переводяться в інший заклад як зі статусом переведено, так і зі статусом виписано, але з госпіталізацією в той самий день в рамках нового пакету.

Ключові слова: перинатальна допомога, воєнний час; Україна

Майбутнє суспільства і людства перебуває в прямій залежності від стану здоров'я жіночого та дитячого населення, тому підтримка здоров'я жінок та дітей є ключовим завданням та важливою умовою успішного економічного розвитку держави, а охорона здоров'я жінок належить до однієї з найактуальніших і найбільш значущих проблем охорони здоров'я, держави й суспільства. Наразі в умовах прогнозованого подальшого зниження чисельності населення України, міграції жіночого та дитячого населення, несприятливої негативної динаміки його вікової структури і зростання економічного навантаження на працездатне населення, найважливішою проблемою демографічної політики і необхідною умовою забезпечення національної безпеки країни є підвищення репродуктивного потенціалу жінок та збереження здоров'я покоління, що народжується [1,2].

За даними ВООЗ дієва система з оптимізації медичної допомоги в області охорони материнства

і дитинства повинна ґрунтуватися на комплексному аналізі стану здоров'я і репродуктивних наслідках для жінки і потомства, що народжується, існуючих особливостях та стану надання перинатальної допомоги [3,4,5]. Моніторинг показників, що характеризують стан надання акушерської допомоги, мають важливе значення для розроблення тактичних та стратегічних управлінських рішень, особливо в період воєнного стану.

Мета дослідження – проаналізувати основні показники, що характеризують стан надання акушерської допомоги в Україні, в умовах воєнного стану.

Матеріали та методи

Проведено епідеміологічне дослідження, в яке включено усі пологи (n=99 113), що були внесені в електронну систему охорони здоров'я (ЕСОЗ) упродовж січня-червня 2022 року. Предметом до-

слідження стали: динаміка кількості пологів, у т.ч. з розрахунку на один заклад, тривалість перебування жінки у стаціонарі, кількість жінок, які були переведені в інший заклад після пологів, кількість операції кесаревого розтину, кількість знеболень під час вагінальних пологів, кількість пологів із застосуванням інструментальних технологій та кількість кровотеч. Аналіз проводився окремо за закладами, які мають контракт з Національною службою здоров'я України (НСЗУ) на пакет «Медична допомога при пологах» (законтрактовані заклади) і за закладами, які не мають такого контракту (незаконтрактовані заклади). Показники, що включені в цей аналіз, мають першорядне значення для національного моніторингу, але, як і будь-який середній показник, вони маскують відмінності та нерівність усередині країни, тому їх аналіз проводився, у тому числі, і за окремими адміністративними територіями.

Статистичну обробку одержаних результатів виконано за допомогою пакета прикладної програми STATA (США). Використовували середнє значення (M), стандартну похибку середнього значення (m). Гіпотези щодо рівності генеральних середніх перевіряли з використанням двостороннього t-критерію Стьюдента. За ненормального розподілу використовували медіану (Me) і квартилі (Q1-Q3). Відносні величини порівнювали за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат). Значення $p < 0,05$ розглядалось як достовірне.

Основна частина. За 6 місяців 2022 року в ЕСОЗ було зареєстровано 99 113 пологів, при цьому 95,2% з них відбулися в закладах, законтрактованих за пакетом «Пологи», а решта 4,8% – в незаконтрактованих закладах (табл.1). Відзначено несуттєве зниження частки пологів, що відбулися в закладах, законтрактованих за пакетом «Пологи», у березні, квітні та поступове відновлення їх частки в травні, червні.

Таблиця 1

Таксономія когнітивної поведінки

Місяці	Законтрактовані заклади		Незаконтрактовані заклади		Усі заклади	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Усього	94 344	95.2	4 769	4.8	99 113	100
2022-01	18 586	95.5	866	4.5	19 452	100
2022-02	17 950	96.0	740	4.0	18 690	100
2022-03	15 684	94.0	1 005	6.0	16 689	100
2022-04	12 809	94.3	770	5.7	13 579	100
2022-05	14 363	95.4	697	4.6	15 060	100
2022-06	14 952	95.6	691	4.4	15 643	100

За період воєнного стану в Україні кількість пологів зменшилась на 19,6%, у законтрактованих закладах – на 19,6%, в незаконтрактованих – на 20,2%.

Якщо аналізувати динаміку кількості пологів за окремими адміністративними територіями, то їх кількість серед законтрактованих закладів збільшилась у Вінницькій, Івано-Франківській, Кіровоградській, Черкаській та Чернівецькій областях, а серед незаконтрактованих – у Житомирській, За-

карпатській, Київській, Львівській, Миколаївській, Харківській, Хмельницькій, Чернігівській областях та м. Києві (табл.2). Але в більшості областей кількість пологів зменшилась.

Серед незаконтрактованих закладів кількість пологів збільшилась в Житомирській, Закарпатській, Київській, Харківській, Хмельницькій областях, проте, слід відмітити, що кількість пологів в цих закладах була невеликою.

Таблиця 2

Динаміка кількості пологів за січень-червень 2022 р. за окремими адміністративними територіями

Адміністративні території	Законтрактовані заклади			Незаконтрактовані заклади			Усі заклади		
	Січ.	Черв.	Динаміка (%)	Січ.	Черв.	Динаміка (%)	Січ.	Черв.	Динаміка (%)
Вінницька	675	820	21.5	65	22	-66.2	740	842	13.78
Волинська	720	705	-2.1	24	16	-33.3	744	721	-3.09
Дніпропетровська	1364	1222	-10.4	28	8	-71.4	1392	1230	-11.64
Донецька	675	76	-88.7	26	2	-92.3	701	78	-88.87
Житомирська	566	544	-3.9	30	43	43.3	596	587	-1.51
Закарпатська	885	844	-4.6	5	7	40.0	890	851	-4.38
Запорізька	720	293	-59.3	15	10	-33.3	735	303	-58.78
Івано-Франківська	690	760	10.1	47	46	-2.1	737	806	9.36
Київська	511	454	-11.2	35	70	100.0	546	524	-4.03
Кіровоградська	322	344	6.8	61	67	9.8	383	411	7.31
Луганська	196	0	-100.0	18	0	-100.0	214	0	-100.00
Львівська	1292	1294	0.2	110	154	40.0	1402	1448	3.28

м.Київ	2085	1446	-30.6	21	28	33.3	2106	1474	-30.01
Миколаївська	481	256	-46.8	7	22	214.3	488	278	-43.03
Одеська	1388	1078	-22.3	68	24	-64.7	1456	1102	-24.31
Полтавська	668	624	-6.6	132	4	-97.0	800	628	-21.50
Рівненська	860	815	-5.2	8	6	-25.0	868	821	-5.41
Сумська	430	366	-14.9	5	2	-60.0	435	368	-15.40
Тернопільська	500	505	1.0	38	10	-73.7	538	515	-4.28
Харківська	1089	383	-64.8	34	56	64.7	1123	439	-60.91
Херсонська	499	116	-76.8	13	1	-92.3	512	117	-77.15
Хмельницька	610	632	3.6	33	42	27.3	643	674	4.82
Черкаська	482	518	7.5	16	15	-6.3	498	533	7.03
Чернівецька	509	546	7.3	21	22	4.8	530	568	7.17
Чернігівська	369	311	-15.7	6	14	133.3	375	325	-13.33

Аналіз розподілу закладів за кількістю пологів в місяць показав, що в половині законтракованих закладів кількість пологів (з розрахунку на один заклад) в січні становила 28 та менше (медіана), а в червні – 27 та менше (табл.3). При цьому, в 10% закладів кількість пологів становила 18 та менше і в січні, і в червні. У той же час, дещо зменшилося значення 75 та 90 перцентилі, що свідчить про зменшення кіль-

кості пологів саме в більш потужних закладах. У незаконтракованих закладах, на тлі сталого значення медіанного показника кількості пологів на 1 заклад, відбулось незначне підвищення значень 75 та 90 перцентилі. Отже, отримані дані свідчать про відсутність суттєвого впливу воєнного стану на розподіл закладів за кількістю пологів в місяць і в незаконтракованих закладах кількість пологів не збільшилась.

Таблиця 3

Розподіл закладів за кількістю пологів в місяць

Тип закладу/місяць	Перцентилі				
	10	25	50	75	90
Законтраковані заклади					
січень	13	18	28	78	154
червень	12	18	27	56	131
Незаконтраковані заклади					
січень	1	1	2	7	14
червень	1	1	2	10	17

Важливим з точки зору розрахунків тарифів є аналіз такого показника як тривалість перебування жінки в акушерському стаціонарі під час пологів. За період воєнного стану в законтрак-

тованих закладах середнє значення тривалості перебування достовірно зменшилось, проте в незаконтракованих закладах достовірно підвищилось (табл.4).

Таблиця 4

Динаміка середнього значення показника тривалості перебування в акушерському стаціонарі під час пологів

Місяці	Законтраковані заклади	Незаконтраковані заклади	Усього
	діб	діб	діб
2022-01	5.73	6.45	5.84
2022-02	4.59	6.07	4.78
2022-03	4.18	3.93	4.13
2022-04	4.71	5.06	4.77
2022-05	4.76	8.06	5.26
2022-06	5,34	7.11	5.58
Р червень відносно січня	<0,001	<0,001	0,0003

Якщо аналізувати середню тривалість перебування жінки під час пологів в акушерських стаціонарах окремих адміністративних територій, то медіанне значення відрізняється від 4,17 діб у Волинській області до 6,97 діб у Чернігівській області та 8,09 діб у Луганській області (табл.5). Такі ж значні варіації мають і максимальні значення тривалості перебування, які ми розглядаємо з точ-

ки зору правдивості наданої інформації, оскільки значення, які майже не відрізняються від медіани, свідчать про відсутність жінок у тяжкому стані, оскільки саме вони потребують більш тривалого лікування. На нашу думку, це може свідчити про ймовірні маніпуляції з випискою жінок та госпіталізацією їх в той самий день в інший заклад/відділення, але вже рамках іншого пакету.

Таблиця 5

Середня тривалість лікування в законтракованих закладах

Райони	Середнє (діб)	Медіана (діб)	Мінімум (діб)	Максимум (діб)
Вінницька	4.68	4.60	3.56	6.20
Волинська	4.27	4.17	3.00	5.87
Дніпропетровська	5.58	4.95	3.44	10.18
Донецька	5.95	6.11	3.83	8.64
Житомирська	5.60	5.18	3.55	8.03
Закарпатська	5.53	5.19	3.84	8.14
Запорізька	5.82	5.68	4.26	8.73
Івано-Франківська	6.00	4.61	2.89	17.12
Київська	5.28	4.77	2.85	11.12
Кіровоградська	7.89	5.50	4.30	20.05
Луганська	7.67	8.09	4.05	9.53
Львівська	4.59	4.37	3.45	7.13
м.Київ	4.30	3.94	3.19	6.90
Миколаївська	6.61	5.54	3.55	15.50
Одеська	7.35	5.39	3.74	26.66
Полтавська	5.54	5.39	4.12	7.71
Рівненська	4.82	5.04	3.31	7.22
Сумська	4.82	4.60	4.08	6.68
Тернопільська	7.30	4.52	3.40	30.37
Харківська	5.27	5.24	3.68	8.97
Херсонська	4.72	4.52	3.26	7.64
Хмельницька	5.19	4.74	3.15	8.05
Черкаська	5.72	5.04	3.00	11.63
Чернівецька	6.01	4.39	3.47	21.69
Чернігівська	7.46	6.97	2.59	16.44

Важливим показником якості надання перинатальної допомоги є показник, що характеризує кількість жінок, які переводяться в інший заклад після пологів. Згідно принципів регіоналізації перинатальної допомоги жінки з важкою акушерською патологією, що виникла вже під час або після пологів, повинні переводитись у заклади третього рівня. Але, як свідчать дані, представлені в табл. 6, кількість жінок, які переводяться, є мінімальною, лише 0,18%. Цілком логічно, що

частка таких жінок в незаконтракованих закладах є вищою, ніж в законтракованих закладах. Звертає увагу зниження упродовж 6 місяців 2022 року кількості жінок, які переводяться в інший заклад в законтракованих закладах (з 0,14% до 0,005%, $p < 0,001$) і збільшення таких жінок упродовж березня-травня в незаконтракованих закладах, що може опосередковано свідчити й про збільшення кількості жінок з ускладненим перебігом вагітності та пологів в незаконтракованих закладах.

Таблиця 6

Динаміка частки жінок, які переводяться в інший заклад після пологів

Місяці	Законтраковані заклади		Незаконтраковані заклади		Усього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Усього	66	0.06	8	0.45	74	0.18
2022-01	32	0.14	-	0.00	32	0.10
2022-02	18	0.09	2	0.03	20	0.07
2022-03	2	0.01	3	0.36	5	0.12
2022-04	5	0.04	2	1.55	7	0.50
2022-05	5	0.05	1	0.78	6	0.27
2022-06	4	0.05	-	0.00	4	0.04

Зважаючи на таку малу кількість жінок, які переводяться в інший заклад, було проаналізовано такий показник як кількість пролікованих випадків, коли жінка виписувалась з акушерського стаціонару в рамках пакету «Пологи» і той самий день госпіталізувалась в інший заклад/відділення в рамках терапевтичного або хірургічного пакету. Як свідчать дані, представлені у табл.7, кількість таких випадків є вже значно більшою, ніж кількість офіційно переведених жінок, зокрема в законтр-

актованих закладах 416 жінок проти 66 офіційно переведених та в незаконтракованих закладах 65 проти 8 жінок. Проте, слід відмітити, що частка жінок, коли жінка в той самий день виписувалась з акушерського стаціонару в рамках пакету «Пологи» і госпіталізувалась в інший заклад/відділення в рамках терапевтичного або хірургічного пакету, в законтракованих закладах за період воєнного стану зменшилась, проте як в незаконтракованих закладах залишається сталою.

Таблиця 7

Динаміка частки жінок, які були виписані зі стаціонару в рамках пакету «Пологи» і в той самий день госпіталізовані в рамках терапевтичного/хірургічного пакету в законтракованих та незаконтракованих закладах

Місяці	Законтраковані заклади		Незаконтраковані заклади		Усього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Усього	416	0.44	65	1.36	481	0.49
2022-01	131	0.70	5	0.58	136	0.70
2022-02	157	0.87	23	3.11	180	0.96
2022-03	36	0.23	14	1.39	50	0.30
2022-04	26	0.20	7	0.91	33	0.24
2022-05	32	0.22	9	1.29	41	0.27
2022-06	34	0.23	7	1.01	41	0.26

Як і для інших показників, виявлено суттєві ва-ріації даного показника за окремими адміністративними територіями. Наприклад, за 6 місяців частка жінок, коли жінка в той самий день виписувалась з акушерського стаціонару в рамках пакету «Пологи» і госпіталізувалась в інший заклад/відділення в рам-

ках терапевтичного або хірургічного пакету, у Житомирській області становила 0,15%, а в Кіровоградській - 1,32% (табл.8). Отже, за цими даними можна знати про фактичну кількість жінок, у яких під час пологів відбулося погіршення їх стану, що потребувало госпіталізації їх в інше відділення або заклад.

Таблиця 8

Динаміка кількості жінок, які були виписані зі стаціонару в рамках пакету «Пологи» і в той самий день госпіталізовані в інший заклад/відділення в рамках терапевтичного/хірургічного пакету, за адміністративними територіями

Адміністративні території	Усього випадків	Частка за 6 місяців	У т.ч. за місяцями						Динаміка
			січ.	лют.	бер.	квіт.	трав.	черв.	
Вінницька	40	0.85	0.8	2.0	1.5	0.6	0.0	0.4	-56.06
Волинська	19	0.46	0.3	0.5	0.3	0.7	0.5	0.6	106.38
Дніпропетровська	32	0.42	0.6	1.0	0.2	0.0	0.4	0.3	-43.41
Донецька	16	0.85	0.7	1.6	0.5	0.0	0.0	0.0	-100.00
Житомирська	5	0.15	0.3	0.3	0.2	0.0	0.0	0.0	-100.00
Закарпатська	23	0.45	0.3	1.3	0.4	0.0	0.2	0.5	39.44
Запорізька	19	0.69	0.7	1.9	0.2	0.0	0.3	0.0	-100.00
Івано-Франківська	18	0.38	0.7	0.7	0.0	0.7	0.1	0.1	-81.71
Київська	9	0.27	0.9	0.2	0.1	0.2	0.2	0.0	-100.00
Кіровоградська	33	1.35	0.8	1.7	1.7	0.8	1.8	1.2	55.31
Луганська	4	0.91	0.5	1.8	0.0				-100.00
Львівська	30	0.35	1.1	0.5	0.2	0.2	0.0	0.2	-80.64
м.Київ	26	0.32	0.3	0.3	0.1	0.1	0.7	0.3	27.3
Миколаївська	22	1.00	1.2	2.9	0.0	0.7	0.0	0.0	-100.00
Одеська	14	0.20	0.3	0.4	0.0	0.1	0.2	0.1	-73.58
Полтавська	17	0.43	0.6	0.6	0.0	0.5	0.5	0.3	-49.04
Рівненська	20	0.42	0.3	1.4	0.1	0.0	0.4	0.2	-29.52
Сумська	7	0.34	0.5	0.5	0.7	0.0	0.0	0.3	-40.90
Тернопільська	4	0.13	0.6	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	-100.00
Харківська	30	0.72	0.9	1.0	0.1	0.5	0.4	0.9	2.32
Херсонська	9	0.52	0.8	0.4	0.6	0.5	0.0	0.0	-100.00
Хмельницька	45	1.12	2.3	3.8	0.3	0.2	0.1	0.0	-100.00

Черкаська	10	0.30	0.8	0.4	0.0	0.2	0.0	0.6	-29.92
Чернівецька	24	0.69	2.3	1.1	0.6	0.3	0.0	0.0	-100.00
Чернігівська	5	0.25	0.3	0.2	0.5	0.0	0.4	0.0	-100.00

Відомо, що надмірне використання кесаревого розтину (тобто без медичних показань) може призвести до розвитку несприятливих інцидентів та збільшенню витрат фінансових ресурсів [6,7].

За 6 місяців 2022 року 28,7% пологів (за даними ЕСОЗ) відбулися за допомогою операції кесаревого розтину, при цьому слід відмітити, що в законтра-

тованих закладах ця частка є достовірно більшою, ніж у незаконтракованих закладах (29,0% проти 23,3%, $p < 0,001$). Упродовж воєнного стану частка таких операцій залишається сталою, як в цілому по Україні з 29,5% до 28,4% ($p = 0,107$), так і в законтракованих закладах ($p = 0,187$) і незаконтракованих закладах ($p = 0,831$) (табл.9).

Таблиця 9

Динаміка кількості операцій кесаревого розтину в законтракованих та незаконтракованих закладах

Місяці	Законтраковані заклади		Незаконтраковані заклади		Усього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Усього	27 361	29.0	1 109	23.3	28 470	28.7
2022-01	5 513	29.7	223	25.8	5 736	29.5
2022-02	5 332	29.7	173	23.4	5 505	29.5
2022-03	4 362	27.8	221	22.0	4 583	27.5
2022-04	3 662	28.6	186	24.2	3 848	28.3
2022-05	4 190	29.2	161	23.1	4 351	28.9
2022-06	4 302	28.8	145	21.0	4 447	28.4

Аналіз вказаного показника за окремими адміністративними територіями (табл.10) засвідчив, що в законтракованих закладах частка операцій кесаревого розтину у червні місяці перевищувала 30% у 10 областях (Житомирській, Кіровоградській, Закарпатській, Запорізькій та інших

областях). При цьому в Кіровоградській області за 6 місяців він навіть підвищився до 35,5%, хоча, наприклад в Рівненській області упродовж цього періоду він був сталим на рівні 21%. Безперечно такі відмінності потребують аналізу та з'ясування причини такої ситуації.

Таблиця 10

Середня тривалість лікування в законтракованих закладах

Адміністративні території	Законтраковані заклади			Незаконтраковані заклади			Усі заклади		
	Січ.	Черв.	Динаміка	Січ.	Черв.	Динаміка	Січ.	Черв.	Динаміка
Вінницька	23.9	23.4	-1.8	23.9	12.3	-48.6	23.6	23.4	-1.1
Волинська	26.9	27.0	0.0	26.7	15.0	-43.8	26.5	26.4	-0.5
Дніпропетровська	29.2	29.2	0.1	20.0	36.4	81.8	29.0	29.0	0.0
Донецька	29.9	19.7	-34.0	50.0	25.3	-49.3	30.4	19.2	-36.7
Житомирська	31.4	32.9	4.6	24.1	15.4	-36.3	30.7	32.2	4.9
Закарпатська	28.2	30.1	6.5	22.2	14.7	-33.8	28.3	29.8	5.4
Запорізька	30.4	30.7	1.0	12.5	21.8	74.6	30.5	29.7	-2.5
Івано-Франківська	34.6	31.4	-9.2	22.6	20.7	-8.5	34.1	30.6	-10.0
Київська	27.2	31.1	14.2	10.3	17.2	67.8	28.0	28.6	2.2
Кіровоградська	31.1	35.5	14.2	19.4	22.9	18.1	28.5	31.9	12.0
Луганська	28.1	0.0		28.6	0	0	26.6	0	
Львівська	32.7	30.7	-6.3	32.7	33.8	3.2	32.7	31.0	-5.3
м.Київ	29.2	30.0	2.8	33.3	25.0	-25.0	29.2	29.9	2.3
Миколаївська	25.4	19.9	-21.5	28.6	13.6	-52.3	25.4	19.4	-23.6
Одеська	34.1	33.7	-1.2	7.4	8.3	13.3	32.8	33.1	0.9
Полтавська	31.0	29.8	-3.8	37.9	0.0	-100.0	32.1	29.6	-7.8
Рівненська	21.0	21.8	3.8	12.5	33.3	166.7	21.0	21.9	4.6
Сумська	26.0	26.2	0.7	20.0	0.0	-100.0	26.0	26.1	0.4
Тернопільська	32.6	23.6	-27.7	26.3	0.0	-100.0	32.2	23.1	-28.1
Харківська	33.2	35.0	5.3	23.5	28.6	21.4	32.9	34.2	3.7
Херсонська	33.7	25.0	-25.7	38.5	0.0	-100.0	33.8	24.8	-26.6
Хмельницька	30.5	28.2	-7.6	33.3	31.0	-7.1	30.6	28.3	-7.5
Черкаська	24.9	25.7	3.1	6.3	13.3	113.3	24.3	25.3	4.2
Чернівецька	27.3	26.4	-3.4	14.3	13.6	-4.5	26.8	25.9	-3.4
Чернігівська	30.6	26.0	-15.0	0.0	28.6	0	30.1	26.2	-13.2

За даними науковців, які вивчали частоту застосування операцій на глобальному рівні, рівень КС продовжує зростати в країнах з високим, середнім і низьким доходом. У всьому світі 21,1% жінок народжують за допомогою КС, у той же час прогнози науковців свідчать про те, що за поточних темпів зростання до 2030 року 28,5% жінок у всьому світі народжуватимуть шляхом КС, коливаючись від 7,1% у Південній Африці до 63,4% у Східній Азії [8]. Автори роблять висновок, що за відсутності глобальних ефективних втручань буде збільшуватися захворюваність і смертність, яких можна уникнути, та виснажуватися економічні ресурси країн [8]. Таким чином, оптимізація використання КС є глобальною проблемою та проблемою для громадського здоров'я [9,10], а постійний моніторинг частки КС на на-

ціональному рівні має залишатися пріоритетом для підвищення обізнаності як спеціалістів, так і громадськості з метою промоції відповідного, заснованого на доказах, та шанобливого догляду під час вагітності та пологів.

Сучасні нейроаксильні методи є золотим стандартом оптимального знеболення пологів і при належному менеджменті є безпечними як для матері, так і для плода/новонародженого [11]. Як показано у табл.11, частка вагінальних пологів зі знеболенням є мінімальною, і в цілому по Україні становить 3,8%, в законтракованих закладах – 5,4% і в незаконтракованих закладах – 0,20%. Слід відмітити, що за 6 місяців 2022 року цей показник в законтракованих та незаконтракованих закладах майже не змінився (відповідно $p=0,328$ та $p=0,065$).

Таблиця 11

Динаміка частки вагінальних пологів зі знеболенням в акушерських стаціонарах в законтракованих та незаконтракованих закладах

Місяці	Законтраковані заклади		Незаконтраковані заклади		Усього	
	Вагінальні пологи зі знеболенням	%	Вагінальні пологи зі знеболенням	%	Вагінальні пологи зі знеболенням	%
Усього	8 349	5.4	38	0.20	8 387	3.8
2022-01	1 738	5.3	1	0.09	1 739	3.6
2022-02	1 603	5.3	10	0.69	1 613	3.9
2022-03	1 166	5.1	8	0.09	1 174	3.4
2022-04	1 100	5.7	9	0.12	1 109	4.0
2022-05	1 292	5.6	5	0.12	1 297	3.9
2022-06	1 450	5.5	5	0.07	1 455	4.1

Але частка вагінальних пологів зі знеболенням відрізняється в окремих адміністративних територіях, зокрема від 31,1% в Одеській області до 0,3%

в Закарпатській області (табл.12). Хоча не можна виключити, що в закладах останньої області знеболення вагінальних пологів лікарями не кодується.

Таблиця 12

Динаміка частки вагінальних пологів зі знеболенням за січень-червень 2022 р. в законтракованих та незаконтракованих закладах за окремими адміністративними територіями

Адміністративні території	Законтраковані заклади			Незаконтраковані заклади		
	вагінальні пологи	з них зі знеболенням		вагінальні пологи	з них зі знеболенням	
		абс.	%		абс.	%
Вінницька	3449	572	16.6	199	0	0.0
Волинська	2889	374	12.9	92	0	0.0
Дніпропетровська	5288	913	17.3	50	0	0.0
Донецька	1328	40	3.0	20	0	0.0
Житомирська	2043	120	5.9	223	0	0.0
Закарпатська	3477	11	0.3	44	0	0.0
Запорізька	1847	176	9.5	57	0	0.0
Івано-Франківська	2960	482	16.3	198	0	0.0
Київська	1981	7	0.4	386	0	0.0
Кіровоградська	1339	47	3.5	349	0	0.0
Луганська	293	0	0.0	37	0	0.0
Львівська	5279	748	14.2	551	34	6.2
м.Київ	5389	1676	31.1	101	3	3.0
Миколаївська	1584	154	9.7	107	0	0.0
Одеська	4649	840	18.1	163	0	0.0
Полтавська	2625	471	17.9	175	0	0.0
Рівненська	3613	556	15.4	36	0	0.0

Сумська	1505	62	4.1	18	0	0.0
Тернопільська	2232	355	15.9	79	0	0.0
Харківська	2608	298	11.4	236	1	0.4
Херсонська	1189	89	7.5	21	0	0.0
Хмельницька	2615	118	4.5	180	0	0.0
Черкаська	2350	80	3.4	93	0	0.0
Чернівецька	2540	151	5.9	115	0	0.0
Чернігівська	1341	9	0.7	114	0	0.0

Застосування допоміжних технологій при вагінальних пологах (вакуум-екстракція, щипці тощо) є фактором ризику розвитку ускладнень як у жінки, так і у її дитини. Такі ускладнення підвищують вартість лікування жінки, оскільки це може потребувати застосування антибіотиків, компонентів

крові тощо. За даними ЕСОЗ допоміжні інструментальні технології при вагінальних пологах застосовуються в 1,6% випадках в законтракованих закладах та в 1,0% випадках – в незаконтракованих закладах, при цьому частка їх використання упродовж воєнного часу залишається сталою (табл.13).

Таблиця 13

Динаміка частки вагінальних пологів із застосуванням допоміжних інструментальних технологій (вакуум-екстракція, щипці тощо) в акушерських стаціонарах в законтракованих та незаконтракованих закладах

Місяці	Законтраковані заклади		Незаконтраковані заклади		Усього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Усього	1 546	1.6%	48	1.0%	1 594	1.4%
2022-01	342	1.7%	11	1.5%	353	1.7%
2022-02	313	1.6%	9	1.1%	322	1.5%
2022-03	236	1.8%	12	1.2%	248	1.6%
2022-04	210	1.7%	5	0.4%	215	1.3%
2022-05	185	1.2%	4	0.3%	189	0.9%
2022-06	260	1.7%	7	1.4%	267	1.6%

Якщо аналізувати частку вагінальних пологів із застосуванням допоміжних інструментальних технологій (вакуум-екстракція, щипці тощо) за окремими адміністративними територіями, то вона ко-

ливається від 5,1% в м. Києві до 0,3% в Рівненській області серед законтракованих закладів і від 10,0% в Дніпропетровській області до 0 в низці областей серед незаконтракованих закладів (табл. 14).

Таблиця 14

Динаміка частки вагінальних пологів зі знеболенням за січень-червень 2022 р. в законтракованих та незаконтракованих закладах за окремими адміністративними територіями

Адміністративні території	Законтраковані заклади			Незаконтраковані заклади		
	вагінальні пологи	у т.ч. з допоміжними технологіями		вагінальні пологи	у т.ч. з допоміжними технологіями	
		абс.	%		абс.	%
Вінницька	3449	56	1.6	199	1	0.5
Волинська	2889	51	1.8	92	0	0.0
Дніпропетровська	5288	110	2.1	50	5	10.0
Донецька	1328	27	2.0	20	0	0.0
Житомирська	2043	27	1.3	223	6	2.7
Закарпатська	3477	72	2.1	44	0	0.0
Запорізька	1847	89	4.8	57	0	0.0
Івано-Франківська	2960	114	3.9	198	2	1.0
Київська	1981	42	2.1	386	5	1.3
Кіровоградська	1339	6	0.4	349	3	0.9
Луганська	293	0	0.0	37	0	0.0
Львівська	5279	76	1.4	551	2	0.4
м.Київ	5389	277	5.1	101	2	2.0
Миколаївська	1584	35	2.2	107	2	1.9
Одеська	4649	88	1.9	163	1	0.6
Полтавська	2625	93	3.5	175	4	2.3

Рівненська	3613	11	0.3	36	0	0.0
Сумська	1505	42	2.8	18	0	0.0
Тернопільська	2232	45	2.0	79	1	1.3
Харківська	2608	39	1.5	236	4	1.7
Херсонська	1189	25	2.1	21	0	0.0
Хмельницька	2615	82	3.1	180	1	0.6
Черкаська	2350	44	1.9	93	7	7.5
Чернівецька	2540	65	2.6	115	2	1.7
Чернігівська	1341	30	2.2	114	0	0.0

Безперечно, на даний показник впливає бажання лікарів кодувати застосування допоміжних інструментальних технологій при вагінальних пологах, оскільки ця інтервенція є індикатором якості ведення вагінальних пологів і може розцінюватись як ускладнення. Припускаємо, що саме в тих областях, в яких даний показник є найнижчим, застосування допоміжних інструментальних технологій при вагінальних пологах можливо не кодується, тому справжня частота даних інтервенцій залишається невідомою.

Кровотеча під час пологів є стан потенційно загрозливий для життя жінки, тому моніторинг кількості кровотеч є індикатором безпеки надання медичної допомоги і відноситься до так званої категорії «near-miss» (підподії) – проксі-індикатору якості медичних послуг, який допомагає швидше встановити недоліки системи охорони здоров'я, пов'язані з акушерською допомогою, ніж показник материнської смертності [12,13].

Для з'ясування справжньої частоти кровотеч застосовувався такий підхід – вибиралися не тільки діагнози «кровотеча» в додатковому діагнозі, але й коди інтервенцій, які застосовуються при зупинці кровотечі при пологах, оскільки при попередньому аналізі були виявлені ситуації, коли, наприклад, у

пролікованому випадку була закодована інтервенція «96228-00 Компресійний шов на матці при післяпологовій кровотечі», а код діагнозу, що асоціюється з кровотечею, був відсутній. Тому до кровотеч було включено поліковані випадки, у яких в додаткових діагнозах стояв щонайменше один код за МКХ-10 АМ з перелічених нижче: О72 Післяпологова кровотеча, О44.1 Передлежання плаценти з кровотечею, О45 Передчасне відшарування плаценти, О46 Допологова кровотеча, не класифікована в інших рубриках, О67 Пологи та розродження, ускладнені кровотечею під час пологів, не класифіковані в інших рубриках та/або щонайменше один код з перелічених нижче інтервенцій: 96228-00 Компресійний шов на матці при післяпологовій кровотечі; 13706-01 Введення цільної крові; 13706-02 Введення еритроцитарної маси; 13706-03 Введення тромбоцитарної маси; 92062-00 Введення іншої сироватки; 16567-00 Інші заходи щодо зупинки післяпологової кровотечі (за національним класифікатором медичних інтервенцій) [14].

Як свідчать результати табл.15, за 6 місяців частота кровотеч під час пологів майже не змінилася як в законтрактованих (p=0,134), так і в незаконтрактованих закладах (p=0,919).

Таблиця 15

Динаміка кількості кровотеч в акушерських стаціонарах в законтрактованих та незаконтрактованих закладах

Місяці	Законтрактовані заклади		Незаконтрактовані заклади		Усього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Усього	2 007	2.2%	71	0.7%	2 078	1.8%
2022-01	422	2.3%	12	0.6%	434	1.8%
2022-02	349	2.0%	8	0.4%	357	1.5%
2022-03	341	2.1%	17	0.7%	358	1.6%
2022-04	278	2.5%	11	0.7%	289	1.9%
2022-05	314	2.5%	13	1.1%	327	2.1%
2022-06	303	2.1%	10	0.6%	313	1.7%

В окремих адміністративних територіях цей показник відрізняється від 0,9% у Черкаській області до 5,6% в Чернігівській області в законтрактованих закладах та від 0 в низці областей до 8,0% в Харківській області в незаконтрактованих закладах (табл.16). Отже, наявність суттєвих відмінностей даного показника між окремими, але схожими адміністративними територіями, підтверджує нашу думку щодо штучного заниження показника внаслідок некодуювання певних станів.

Висновки

Отже, проведений аналіз дозволив виявити основні проблеми клініко-організаційного ха-

рактеру за пакетом «Медична допомога при пологах», основними з яких є:

1. Зниження за 6 місяців 2022 року кількості пологів на 19,6%, що зумовлено, насамперед, військовими діями в Україні, на тлі:

- сталої частки пологів (95,2%), що відбулися в закладах, законтрактованих за пакетом «Пологи»,
- сталого медіанного показника кількості пологів на один заклад.

2. Достовірне підвищення за період воєнного стану середнього значення тривалості перебування жінки під час пологів в незаконтрактованих закладах та достовірне зменшення в законтрактованих закладах.

Таблиця 16

Динаміка частки кровотеч в акушерських стаціонарах в законтракованих та незаконтракованих закладах за окремими адміністративними територіями

Адміністративні території	Законтраковані заклади			Незаконтраковані заклади		
	Кількість пологів	Кількість кровотеч	%	Кількість пологів	Кількість кровотеч	%
Вінницька	4470	79	1.8	252	2	0.8
Волинська	4038	110	2.7	106	3	2.8
Дніпропетровська	7545	224	3.0	60	0	0.0
Донецька	1851	62	3.3	33	0	0.0
Житомирська	2981	31	1.0	304	8	2.6
Закарпатська	5032	48	1.0	52	0	0.0
Запорізька	2671	62	2.3	68	0	0.0
Івано-Франківська	4431	93	2.1	252	4	1.6
Київська	2813	35	1.2	484	22	4.5
Кіровоградська	2019	22	1.1	430	6	1.4
Луганська	391	9	2.3	48	1	2.1
Львівська	7633	93	1.2	823	6	0.7
м.Київ	8110	183	2.3	143	2	1.4
Миколаївська	2090	50	2.4	120	2	1.7
Одеська	6901	175	2.5	182	1	0.5
Полтавська	3743	180	4.8	252	0	0.0
Рівненська	4754	92	1.9	45	0	0.0
Сумська	2024	29	1.4	25	2	8.0
Тернопільська	3102	48	1.5	93	2	2.2
Харківська	3852	133	3.5	331	4	1.2
Херсонська	1695	25	1.5	28	0	0.0
Хмельницька	3765	49	1.3	248	1	0.4
Черкаська	3196	30	0.9	113	3	2.7
Чернівецька	3363	40	1.2	133	0	0.0
Чернігівська	1874	105	5.6	144	2	1.4

3. Стала частка пологів, яка відбувається шляхом кесарського розтину, зі значними варіаціями в окремих адміністративних територіях, що потребує аналізу та з'ясування причини таких відмінностей.

4. Мінімальна кількість вагінальних пологів зі знеболенням як в цілому по країні, так і в окремих областях.

5. Некоректна інформація в ЕСОЗ щодо кількості діагнозів та процедур, які є індикаторами якості та безпеки, оскільки з однієї сторони лікарі можуть просто не кодувати ці діагнози та інтер-

венції, а з іншої – навмисно приховувати важкі акушерські ускладнення, що підтверджується суттєвими відмінностями між окремими адміністративними територіями в таких показниках, як частка застосування допоміжних інструментальних технологій, кількість кровотеч, середня тривалість перебування жінки в акушерському стаціонарі під час пологів, кількість жінок, які переводяться в інший заклад як зі статусом переведено, так і зі статусом виписано, але з госпіталізацією в той самий день в рамках нового пакету.

FEATURES OF PERINATAL CARE IN WARTIME CONDITIONS

*O.M. Kovaliova, S.V. Dudnik, O.A. Andriiets**

National Health Service of Ukraine (Kyiv, Ukraine),
Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine*
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

The future of society and mankind is in direct dependence on the health status of the female and child population, therefore support for women's and children's health is a key task and an important condition for successful economic development of the state; and women's health care is among the most urgent and most important problems of health care, the state and society. Under the conditions of the projected further decrease of Ukraine's population, migration of the female and child population, unfavourable negative dynamics of its age structure and growth of economic burden on the able-bodied population, the most important problem of demographic policy and a necessary condition for ensuring national security is increasing the reproductive potential of women and preserving the health of the emerging generation.

According to WHO, an effective optimized system of maternal and child health care should be based on a comprehensive analysis of the health and reproductive outcomes for women and their offspring, the existing features and status of perinatal care [3,4,5]. Monitoring of indicators characterizing the state of obstetric care is important for the development of tactical and strategic management decisions, especially during wartime. The main problems of clinical and organizational nature in the maternity care package in Ukraine this year are: 1. A 19.6% decrease in the number of births in the first six months of 2022, which is primarily due to military operations in Ukraine, against a constant share (95.2%) of births performed in facilities contracted under the 'Childbirth' package; the established median number of births per facility. 2. A significant increase during the martial law period in the average length of stay of women during childbirth in non-contracted facilities and a significant decrease in contracted facilities. 3. An invariable share of births that take place by caesarean section, with significant variations in individual administrative territories, which requires analysis and clarification of the reasons for such differences. 4. Minimum number of vaginal deliveries with anaesthesia both in the country as a whole and in individual areas. 5. Incorrect information in the EHCS on the number of diagnoses and procedures, which are indicators of quality and safety. On the one hand, doctors may simply not code these diagnoses and interventions and, on the other hand, they may deliberately conceal severe obstetric complications, which is confirmed by significant differences between individual administrative areas in indicators such as the proportion of use of assisted instrumentation, the number of bleeding, the average length of stay of a woman in the obstetric hospital during childbirth, the number of women who are transferred to another facility both with the status of transferred and with the status of discharged, but with hospitalization on the same day within the new package.

Key words: perinatal care, wartime, Ukraine

Контактна інформація:

Ковальова Олена Михайлівна – д.мед.н., професор, головний спеціаліст відділу стратегічного розвитку програми медичних гарантій управління розробки медичних гарантій Департаменту стратегії універсального охоплення населення медичними послугами Національної служби здоров'я України, м. Київ, Україна.

e-mail: kovalova.olena@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4007-1749>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com3341238>

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

Дудник Світлана Валеріївна - д.мед.н., начальниця відділу взаємодії із зовнішніми експертами управління фінансових гарантій медичного обслуговування Департаменту замовлення медичних послуг та лікарських засобів Національної служби здоров'я України, м. Київ, Україна.

e-mail: sv.dudnik@ukr.net

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

Андрієць Оксана Анатоліївна – д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології, в.о. ректора закладу вищої освіти «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

e-mail: oandriiets@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-8546>

Researcher ID: <http://www.researcherid.comAAP-9746-2021>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57221797595>

Contact Information:

Olena Kovalova – MD, Doctor of Medical Science, Professor, Chief Specialist of the Strategic Development Program of the Medical Guarantees Program of the Medical Guarantees Development Department of the Universal Medical Services Coverage Strategy Department, National Health Service of Ukraine, Kyiv, Ukraine

e-mail: kovalova.olena@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4007-1749>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com3341238>

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

Svitlana Dudnyk - MD, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Interaction with External Experts of the Department of Financial Guarantees of Medical Care, Department of Ordering Medical Services and Medicines of the National Health Service of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Oksana Andriiets, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Rector of Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, specialty "Obstetrics and Gynecology", "Pediatric Gynecologist", Chernivtsi, Ukraine

e-mail: oandriiets@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-8546>

Researcher ID: <http://www.researcherid.comAAP-9746-2021>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57221797595>

© O.M. Kovaliova, S.V. Dudnik, O.A. Andriiets, 2022

© O.M. Kovalova, S.V. Dudnyk, O.A. Andriiets, 2022



Надійшло до редакції 12.07.2022 р.
Підписано до друку 15.08.2022 р.

RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH / РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

UDC: 618.177-089.888.11:618.179:615.357
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.2

EMBRYOLOGICAL INDICATORS AND
INCIDENCE OF PREGNANCY IN WOMEN
WITH INFERTILITY UNDERGOING
ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY
PROGRAMS WITH THE USE OF MELATONIN

V. Yuzko^{1,2}, O. Yuzko^{1,2}, T. Yuzko²,
I. Chemiorkina², O. Andriets¹

Bukovinian State Medical University¹,
Medical Center of Infertility Treatment²
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Introduction. The technology of intracytoplasmic sperm injection into the egg cell (ICSI) has taken the main place among assisted reproductive technologies (ART) in the treatment of infertility.

Improving the effectiveness of ART remains a complex medical problem. To a large extent, the success of ICSI depends on the quality of the oocytes, which, in its turn, depends on the number of follicles, which is determined by the ovarian reserve (OV) and effective preparation of patients for ART. The markers of OV are well known, and attention has been drawn to melatonin as a possible prognostic factor for the effectiveness of ART and OV in the last ten years. The indicators of melatonin content in the follicular fluid of stimulated ovaries have not been studied. At the same time, the assessment of embryological indicators of fertilization when using the medication melatonin for the preparation of patients and the effectiveness of ART programs in general can be useful for the further development of treatment algorithms for patients with infertility.

The objective of the study. Evaluation of embryological indicators, the effectiveness of ICSI programs and the incidence of pregnancy in women with infertility during their preparation with melatonin.

Materials and methods. 67 women with various infertility factors participated in the prospective study. All patients were prepared for controlled ovarian stimulation (COS), and subsequently for follicular puncture, oocyte retrieval and fertilization by ICSI. All obtained blastocysts were cryopreserved, stored in liquid Nitrogen and thawed when embryo transfer was necessary. Embryological indicators, the number of transfers and the effectiveness of pregnancy incidence were evaluated. According to the purpose of the task, the patients were divided into two groups by the method of even-odd numbers: group 1 – 29 patients with infertility, who received the preparation "Vita-melatonin" 3 mg orally before bedtime, during one month before the follicles puncture, group 2 – 38 patients with infertility, who did not receive this medicine. Statistical processing of the obtained results was carried out using the licensed programs "Microsoft Excel" and "Statistica".

The research design and all the methods we used in this prospective study were reviewed and approved by the bioethics commission of the higher education institution "Bukovinian State Medical University" (protocol No. 7 dated 04/21/2022). SRW "Preservation and restoration of reproductive health of women and girls with obstetric and gynecological pathology" (state registration number 0121U110020. Implementation period – 01.2021-12.2025).

Results of the research. The incidence of pregnancy after thawing of blastocysts and embryo transfers in general in women who received melatonin was significantly ($p < 0.05$) higher compared to women who did not receive melatonin, respectively, $86.2 \pm 6.41\%$ and $76.3 \pm 6.95\%$. For all performed embryo transfers, the incidence of pregnancy was $56.8 \pm 8.24\%$ and $52.8 \pm 7.62\%$ ($p > 0.05$), respectively, for the first embryo transfer $58.1 \pm 8.85\%$ and $55.3 \pm 8.15\%$ ($p > 0.05$), for the second - $43.5 \pm 16.53\%$ and $33.3 \pm 21.14\%$ ($p > 0.05$), for the third – $100.0 \pm 7.00\%$ and $80.0 \pm 17.95\%$ ($p > 0.05$).

When assessing embryological indicators, it was found that in women who received melatonin, the number of mature oocytes was $83.4 \pm 6.94\%$, and in women who did not receive melatonin, $81.5 \pm 6.36\%$, but there was no significant ($p > 0.05$) difference. Out of mature oocytes in the process of incubation after the ICSI technology, $49.5 \pm 9.54\%$ and $47.2 \pm 8.72\%$ ($p > 0.05$) blastocysts were formed, respectively, and from them blastocysts of class I – $48.6 \pm 9.36\%$ and $46.4 \pm 8.17\%$ ($p > 0.05$), class II – $36.8 \pm 8.94\%$ and $44.4 \pm 8.13\%$ ($p > 0.05$), class III – $14.6 \pm 6.67\%$ and $9.3 \pm 4.78\%$ ($p > 0.05$).

Conclusion. The use of melatonin in the preparation of women with infertility for the use of assisted reproductive technologies has shown its effectiveness in terms of pregnancy incidence.

Key words: infertility; assisted reproductive technologies; melatonin; pregnancy.

Introduction

More than 50,000 cases of infertile couples are registered annually in Ukraine [1]. The main method of their treatment is assisted reproductive technology (ART), in particular, fertilization by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) [2]. In order to improve the effectiveness of ART, the issue of preparing infertile

couples remains relevant [3]. At the same time, the success of oocyte fertilization depends on their quality, which was assessed by the effectiveness of additional therapy [4]. The effectiveness of fertilization during the ICSI procedure directly depends on the number and quality of the obtained oocytes, and the cultivation of blastocysts depends on

satisfactory conditions and the optimal composition of the chemical environment. The maximum reduction of the impact of unpredictable negative factors should be given consideration to [2].

Excessive activation of the body's antioxidant system, follicles, and oocytes can negatively affect fertilization efficiency and embryo development. Recent literature data testify to the positive role of balanced antioxidant action in media for the cultivation of oocytes and blastocysts [5].

The scientific search for the positive effect of certain body hormones, in particular melatonin, on the process of in vitro oocyte fertilization and blastocyst development was initially conducted on animals. At the same time, it should be noted that the level of melatonin in these environments differs significantly among certain species of animals [6, 7, 8, 9]. Scientific researches proved that melatonin has a significant effect on the maturation of follicles, the state of the oocyte and, in fact, the process of ovulation. In some works, it was emphasized that the content of this hormone in follicular fluid exceeds its level in blood. That is, it was concluded that the ovarian follicle itself synthesizes it or absorbs it from the blood of the host in larger quantities and plays an important physiological role in the maturation of follicles and oocytes, the process of ovulation and fertilization, the development of blastocysts and embryos in the early stages [10, 11, 12, 13].

The results of the use of melatonin preparations were published after a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Women with infertility received melatonin in a dose of 16 mg per day for 7 days, and subsequently the number of oocytes obtained, their quality and the incidence of pregnancy were analyzed. In parallel, melatonin concentration in blood serum and indicators of oxidant stress were studied. The onset of pregnancy in groups with melatonin was higher. Other researchers showed that the level of melatonin in blood serum of women with infertility in the process of preparing for ovarian puncture after their controlled stimulation, was probably higher compared to the control group, and in the follicular fluid it was half as much. It was concluded that follicles and oocytes actively absorb exogenous melatonin.

Melatonin is synthesized from the amino acid tryptophan and is a derivative of the biological amine serotonin in the pineal gland. Synthesis takes place mainly in the evening and at night. At the same time, it is known that melatonin can be synthesized in other human organs: ovaries and testicles, gastrointestinal tract, thymus, and connective tissue. Melatonin is an antioxidant and free radical blocker, immunomodulator [14]. This hormone has a significant impact on the formation of the reproductive system and menstrual function [15, 16]. The mechanism of action of the hormone melatonin at the molecular level is not sufficiently studied. It is believed that it regulates the synthesis of pituitary hormones and the reproductive system through pituitary receptors [17, 18, 19].

Taking into consideration the great interest of scientists in studying the role of melatonin in reproductive medicine, many issues are not sufficiently covered and researched, in particular,

the use of melatonin preparations to increase the effectiveness of infertility treatment in women in ART programs [3].

The objective of this study was to evaluate embryological indicators, the effectiveness of programs of intracytoplasmic injection of spermatozoa into oocytes, and the incidence of pregnancy in women with infertility receiving melatonin.

Materials and methods of the research

67 women with various forms of infertility participated in the prospective study, which was performed on the basis of the Municipal Health Care Facility (MHCF) «Medical Center of Infertility Treatment» (Chernivtsi). According to the aim and the task, the patients were divided into two groups by the method of even-odd numbers: group 1 – 29 patients with infertility, who received the preparation "Vita-melatonin" 3 mg orally before bedtime for one month before follicle puncture, group 2 – 38 patients with infertility, who did not receive this medication. The average age of the patients in group 1 was 31.4 ± 1.3 years, and in group 2 – 32.3 ± 1.1 years. There were no women who worked at night among the patients.

Stimulation of the ovaries was carried out in a protocol using gonadotropin-releasing hormone antagonists on the 2nd – 3rd day of the menstrual cycle with the use of recombinant and/or urinary gonadotropins at a daily dose of 150-300 IU. Ovulation was initiated by the introduction of recombinant chorionic gonadotropin at a dose of 6500 IU. Oocytes were obtained as a result of transvaginal puncture of follicles under ultrasound control 34-36 hours after administration of the ovulatory dose of the ovulation trigger. Follicle puncture was performed under intravenous anesthesia.

Motile spermatozoa were selected by treatment in a 2-step density gradient in Sil-Selectpeus medium («FertiPro», Belgium), after that the «swimup» method was used to select spermatozoa.

The ICSI procedure was used to fertilize the oocytes. Cumulus cells were removed by gentle pipetting (FlexipetCook) 3-4 hours after oocyte collection, using a hyaluronidase solution (Hyaluronidasein Fercult Fluhing Medium, Belgium). The ICSI procedure was performed 1-2 hours after denudation on a Nikon Eclipse Ti inverted microscope («Wild Leitz GmbH», Germany) using a Hoffman modulation contrast system and a set of Narishige micromanipulators («Narishige», Japan).

Cultivation of embryos was carried out in a CO₂ incubator at a temperature of 37°C in a humidified atmosphere with 5.8% CO₂. Sib embryos were cultured in Global medium ("Life Global Group", Belgium). Embryos were cultured individually in microdrops under a layer of mineral oil. On the 3rd day after fertilization, the medium was replaced with a similar fresh one. The incidence of embryos development to the 4-8 cell stage, compaction, and blastocyst formation was evaluated in the period from the 2nd to the 6th day of embryonic development. Zygotes and embryos were individually assessed under a microscope 18, 45, 72, and 96 hours after fertilization to evaluate their development and

quality. On the 5th - 6th day of development, the quality of the formed blastocysts was assessed according to D. Gardner [20].

Cryopreservation of embryos in all compared groups was performed using the Vitrification Media kit (Kitazato Corporation, Japan), and thawing was performed using the Thawing Media kit (Kitazato Corporation, Japan). Procedures were performed according to the manufacturer's protocols.

Thawing of cryopreserved embryos was performed directly on the day of embryo transfer (ET). Clinical pregnancy was determined by ultrasound examination in the 5th week after ET, with the presence of a fertilized egg in the uterine cavity, coccygeal-parietal size of the fetus of 2-4 mm, and recording of the heartbeat.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the licensed software "Microsoft Excel" and "Statistica".

The research design and all the methods we used in this prospective study were reviewed and approved by the bioethics commission of the higher education institution "Bukovinian State Medical University" (protocol No. 7 dated 04/21/2022). That is, they meet the requirements of the Helsinki Declaration.

Results of the research and their discussion

It is known that increasing the effectiveness of fertilization cycles during ART in the treatment of infertility is a complicated medical task and is ensured by a whole complex of components: factors of infertility [2], ovarian reserve, quality and quantity of oocytes, embryos [21].

The search for schemes to increase the effectiveness of ART programs continues [3]. Melatonin attracted the attention of scientists. It is believed to be a mediator that transmits environmental stimuli to oocytes and ensures interactions between environmental factors and the epigenetic system of heredity [9, 12].

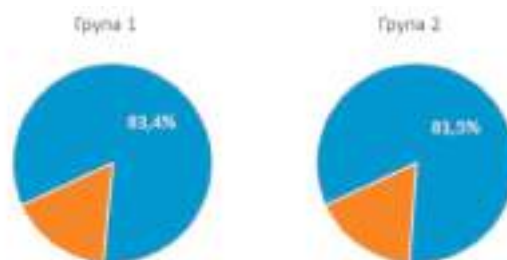


Fig.1. Maturity of the obtained oocytes

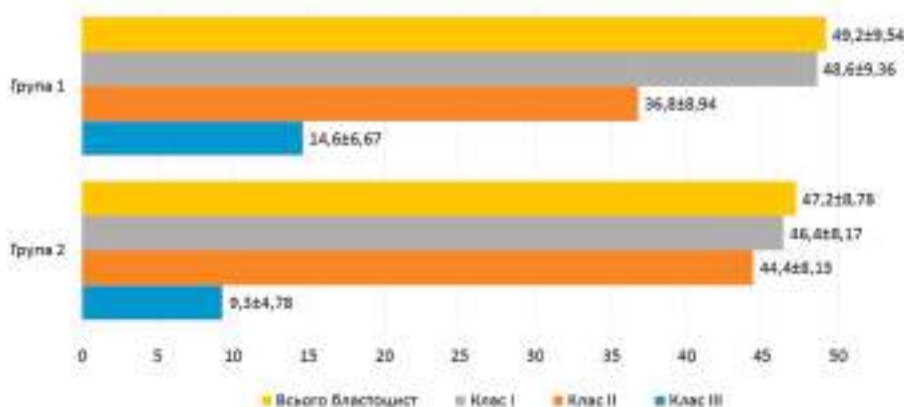


Fig. 2. Number and quality of the obtained blastocysts

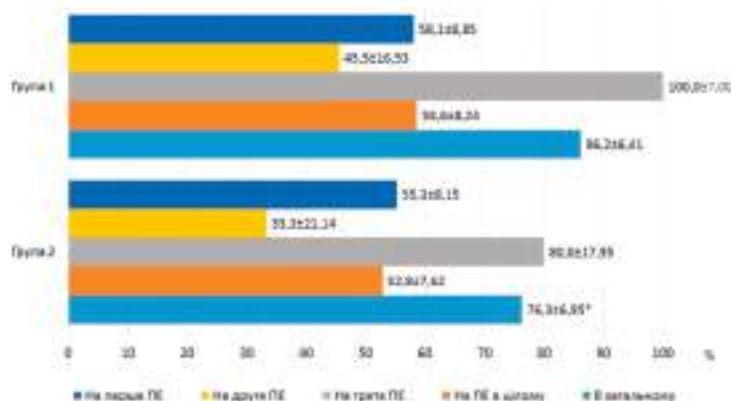


Fig. 3. Incidence of pregnancy for embryo transfer (ET) according to their sequence and in general, as well as pregnancy in general

Note: * - probable difference, $p < 0,05$.

After the follicle puncture in the patients of the first group, we received 451 oocytes, and in the second group - 616. The results of the study of their maturity are shown in Fig. 1. According to the obtained data, the number of mature oocytes in the patients of the first group was $83.4 \pm 6.9\%$ of all obtained, and in the patients of the second group - $81.5 \pm 6.3\%$, which is slightly less, but we do not see a probable difference found ($p > 0.05$). Fig. 2 presents the results of the study of the obtained mature oocytes. Thus, in the process of incubation, a total of 185 blastocysts were formed in the patients of the first group, which amounted to $49.2 \pm 9.5\%$, and in the patients of the second group - 237 ($47.2 \pm 8.7\%$), which is slightly less compared to the group one, but we did not find a significant difference ($p > 0.05$). If we consider the quality of blastocysts obtained from all mature oocytes by class, the picture is as follows: in the patients of the first group, class I was $48.6 \pm 9.3\%$, and in the patients of the second group - $46.4 \pm 8.1\%$, that is, slightly less, but there was no significant difference ($p > 0.05$), respectively, class II - $36.8 \pm 8.9\%$ and $44.4 \pm 8.1\%$, class III - $14.6 \pm 6.6\%$ and $9, 3 \pm 4.7\%$. That is, in the patients of the first group, slightly fewer blastocysts of class II, but more of class III, were formed compared to patients of the second group, but the difference was not significant ($p > 0.05$).

The results of the study on the incidence of pregnancy are shown in Fig. 3. So, the incidence of pregnancy for the first embryo transfer in the first group patients was $56.1 \pm 8.85\%$, which is slightly higher compared to this indicator in the patients of the second group ($55.3 \pm 8.15\%$), but the difference was not reliable ($p > 0.05$). A similar situation was observed with the incidence of pregnancy for the second embryo transfer (respectively, $45.5 \pm 16.53\%$ and $33.3 \pm 21.14\%$) and the third - $100.0 \pm 7.00\%$ and $80.0 \pm 17, 95\%$, although within all three embryo transfers we could not detect the probability of a difference between groups ($p > 0.05$). The incidence of pregnancy for all embryo transfers in the first group was $56.8 \pm 8.24\%$, and in the second - $52.8 \pm 7.62\%$, which is slightly lower but without significant difference ($p > 0.05$). But as for the general incidence of pregnancy, in the first group it was $86.2 \pm 6.41\%$, which is probably ($p < 0.05$) more compared to this indicator in the second group ($76.3 \pm 6.95\%$).

Thus, the results of our research on the number of mature oocytes and quality blastocysts obtained from them it should be recognized that the use of melatonin can be useful for improving embryological indicators in ART programs in the treatment of infertility. The maturation of oocytes in the follicular fluid is accompanied by the activation of oxidative processes, and during the induction of superovulation, the peroxidation of lipids and proteins increases tenfold. The oxidative stress (OS)

itself has a destructive cytotoxic effect and activates apoptosis [22].

Natural antioxidants are traditionally successfully used in medicine [23]. Melatonin (from Latin melas - black) is a local antioxidant that is synthesized in mitochondria. In fact, it is a photoperiodic hormone produced mainly at night. Melatonin is a powerful endogenous adaptogen that has immunomodulatory and membrane-stabilizing effect, it normalizes the permeability of the vessel wall, improves microcirculation of endothelium, and normalizes hemodynamic processes [24, 25].

In recent decades, the role of melatonin as a direct inhibitor of free radicals in reproductive physiology has been actively studied. It was reported that during superovulation stimulation, the content of melatonin in follicular fluid is several times higher than its level in blood serum. That is, we are talking about the protective effect on the maturing oocyte due to the reduction of OS, probably due to the neutralization of free radicals [11], since the antioxidant properties of the hormone are superior to other antioxidants such as glutathione, mannitol, and vitamin E. Melatonin is an effective neutralizer of free radicals, toxic reagents based on oxygen, hydroxyl radicals and nitrogenous compounds, it increases the efficiency of electron transfer between mitochondrial respiratory complexes, which are the main producers of free radicals. Melatonin has an indirect effect by stimulating the formation of antioxidant enzymes and glutathione as an important intracellular antioxidant. Several melatonin metabolites, which are formed in the process of damaging agents' neutralization, are themselves free radical acceptors [10, 26].

And although the evidence base for the effectiveness of melatonin is only being formed, the positive results of protecting oocytes from free radicals to preserve their quality are known [27, 28, 29]. The analysis of pregnancy incidence in patients receiving melatonin also showed that it was higher. This correlates with the results of research conducted by other authors [3, 30].

Conclusion

The use of melatonin in preparing women with infertility for the use of assisted reproductive technologies has shown its effectiveness in terms of pregnancy onset.

Prospects for further research

In the future, it is planned to continue to clarify the place and role of melatonin in modern human reproduction.

Conflict of interest: none

Sources of funding: self-financing

References

1. Yuzko O. M, Yuzko T. A, Rudenko N. G. Assisted reproductive technologies in Ukraine. *Zhinochyi likar*. 2021;3(95):22-26. (in Ukrainian)
2. Li MC, Mínguez-Alarcón L, Arvizu M, Chiu YH, Ford JB, Williams PL, et al. Waist circumference in relation to outcomes of infertility treatment with assisted reproductive technologies. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019[cited 2021 Dec 17];220(6):578. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6545132/pdf/nihms-1521268.pdf> doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.013
3. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2021 Dec 12];21(3):1135. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7036809/pdf/ijms-21-01135.pdf> doi: 10.3390/ijms21031135
4. Wei D, Zhang C, Xie J, Song X, Yin B, Liu Q, Hu L, Hao H, Geng J, Wang P. Supplementation with low concentrations of

- melatonin improves nuclear maturation of human oocytes in vitro. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2013;30:933-938. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0021-2>
5. Lin X, Dai Y, Tong X, Xu W, Huang Q, Jin X, et al. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility. *Redox Biol* [Internet]. 2020[cited 2022 Feb 14];30:101431. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231719314995> doi: 10.1016/j.redox.2020.101431
 6. Ishizuka B, Kuribayashi Y, Murai K, Amemiya A, Itoh M. The effect of melatonin on in vitro fertilisation and embryo development in mice. *Journal of Pineal Research*. 2000;28:48-51. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2000.280107.x>
 7. Papis K, Poleszczuk O, Wenta-Muchalska E, Modlinski J. Melatonin effect on bovine embryo development in vitro in relation to oxygen concentration. *Journal of Pineal Research*. 2007;43:321-326. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00479.x>
 8. Rodriguez-Osorio N, Kim I, Wang H, Kaya A, Memili E. Melatonin increases cleavage rate of porcine preimplantation embryos in vitro. *Journal of Pineal Research*. 2007;43:283-288. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00475.x>
 9. Yong W, Ma H, Na M, Gao T, Zhang Y, Hao L, et al. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 17];144:112001. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221007848?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.biopha.2021.112001
 10. Bhattacharya K, Sengupta P, Dutta S. Role of melatonin in male reproduction. *Asian Pac J Reprod*. 2019;8:211-9. doi: 10.4103/2305-0500.268142
 11. Espino J, Macedo M, Lozano G, Ortiz Á, Rodríguez C, Rodríguez AB, et al. Impact of Melatonin Supplementation in Women with Unexplained Infertility Undergoing Fertility Treatment. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 17];8(9):338. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769719/pdf/antioxidants-08-00338.pdf> doi: 10.3390/antiox8090338
 12. Genario R, Morello E, Bueno AA, Santos HO. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. *Pharmacol Res* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 3];147:104337. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661819302889> doi: 10.1016/j.phrs.2019.104337
 13. Ivanov D, Mazzocchi G, Anderson G, Linkova N, Dyatlova A, Mironova E, et al. Melatonin, Its Beneficial Effects on Embryogenesis from Mitigating Oxidative Stress to Regulating Gene Expression. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2022 Feb 28];22(11):5885. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8198864/pdf/ijms-22-05885.pdf> doi: 10.3390/ijms22115885
 14. Cruz MH, Leal CL, Cruz JF, Tan DX, Reiter RJ. Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage. *Theriogenology*. 2014;82(7): 925-32. doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.07.011.
 15. Tamura H, Kawamoto M, Sato S, Tamura I, Maekawa R, Taketani T, Aasada H, Takaki E, Nakai A, Reiter RJ, Sugino N. Long-term melatonin treatment delays ovarian aging. *J. Pineal. Res.* 2017;62(2):e12381. doi: 10.1111/jpi.12381.
 16. Seko LM, Moroni RM, Leitao VM, Teixeira DM, Nastro CO, Martins WP. Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2014;101:154-61; doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.036.
 17. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, Tamura I, Maekawa R, Asada H, Yamagata Y, Sugino N. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr. J.* 2013;60(1):1-13. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0263
 18. Qing He, Lifang Gu, Qingyin Lin, Yi Ma, Chunlian Liu, Xiuying Pei, P Andy Li, Yanzhou Yang. The Imp21 Mutation Causes Ovarian Aging Through ROS-Wnt/ β -Catenin-Estrogen Pathway: Preventive Effect of Melatonin. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa119. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa119>.
 19. Jamilian M, Foroozanfard F, Mirhosseini N, Kavossian, E. Effects of melatonin supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol*. 2019;10:273. doi: 10.3389/fendo.2019.00273.
 20. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*. 2000;73(6):1155-1158. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00518-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00518-5)
 21. Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, Ortiz-Esquinas I, Hernández-Martínez A. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(12):2435-45. doi: 10.1007/s10815-019-01631-6
 22. Yang L, Xu H, Chen Y, Miao C, Zhao Y, Xing Y, et al. Melatonin: Multi-Target Mechanism Against Diminished Ovarian Reserve Based on Network Pharmacology. *Front Endocrinol* [Internet]. 2021[cited 2022 Feb 11];12:630504. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8095380/pdf/fendo-12-630504.pdf> doi: 10.3389/fendo.2021.630504
 23. Turner KA, Rambhatla A, Schon S, Agarwal A, Krawetz SA, Dupree JM, et al. Male Infertility is a Women's Health Issue- Research and Clinical Evaluation of Male Infertility Is Needed. *Cells* [Internet]. 2020[cited 2021 Dec 28];9(4):990. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226946/pdf/cells-09-00990.pdf> doi: 10.3390/cells9040990
 24. Fernando S, Biggs SN, Horne RSC, Vollenhoven B, Lolatgis N, Hope N, Wong M, et al. The impact of melatonin on the sleep patterns of women undergoing IVF: a double blind RCT. *Hum Reprod Open* [Internet]. 2018[cited 2022 Feb 17];2017(4):hox027. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276665/pdf/hox027.pdf> doi: 10.1093/hropen/hox027
 25. Fernando S, Wallace EM, Vollenhoven B, Lolatgis N, Hope N, Wong M, et al. Melatonin in Assisted Reproductive Technology: A Pilot Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Front Endocrinol* [Internet]. 2018[cited 2022 Jan 5];9:545. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6157331/pdf/fendo-09-00545.pdf> doi: 10.3389/fendo.2018.00545
 26. Da Broi MG, Jordão AA Jr, Ferriani RA, Navarro PA. Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility. *Mol Reprod Dev*. 2018;85(2):128-36. doi: 10.1002/mrd.22943
 27. Christianson MS, Bellver J. Innovations in assisted reproductive technologies: impact on contemporary donor egg practice and future advances. *Fertil Steril*. 2018;110(6):994-1002. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.09.020
 28. La Rosa VL, Barra F, Chiofalo B, Platania A, Di Guardo F, Conway F, et al. An overview on the relationship between endometriosis and infertility: the impact on sexuality and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2020;41(2):93-7. doi: 10.1080/0167482X.2019.1659775
 29. Levi-Setti PE, Cirillo F, Scolaro V, Morengi E, Heilbron F, Girardello D, et al. Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted reproductive technology program. *Fertil Steril*. 2018;109(6):1038-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.002
 30. Suslikova LV, Kaminskyi VV, Chayka KV, Kaminskyi AV, Serbeniuk AV, Zhykharskyi RV, et al. Effect of endometrial injection scratching in cycles of treatment by assisted reproductive technology methods. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020;3:49-54. doi: 10.18370/2309-4117.2020.53.49-54

**ЕМБРІОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА ЧАСТОТА НАСТАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ
В ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ
ПРИ ЗАСТОСУВАННІ МЕЛАТОНІНУ**

В.О. Юзько^{1,2}, О. М. Юзько^{1,2}, Т.А. Юзько, І.В. Чемьоркіна², О.А. Андрієць¹

**Буковинський державний медичний університет І МОЗ України,
КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя»²
(м. Чернівці, Україна)**

Резюме

Вступ. Технологія інтрацитоплазматичного введення сперматозоїда в яйцеклітину (ICSI) посіла основне місце серед допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) при лікуванні безпліддя. Підвищення ефективності ДРТ залишається складною медичною проблемою. У великій мірі успіх ICSI залежить від якості яйцеклітин, яка, в свою чергу, залежить від кількості фолікулів, що обумовлено овуляторним резервом (ОВ) та ефективною підготовкою пацієнток до ДРТ. Маркери ОВ добре відомі, а на мелатонін як можливий прогностичний чинник ефективності ДРТ та ОВ, увагу звернули в останні десять років. Не вивчені показники вмісту мелатоніну в фолікулярній рідині стимульованих яєчників. У той же час оцінка ембріологічних показників запліднення при застосуванні препарату мелатоніну для підготовки пацієнток та результативність програм ДРТ в цілому може бути корисною для подальшої розробки алгоритмів лікування пацієнток із безпліддям.

Мета дослідження. Оцінка ембріологічних показників, результативності програм ICSI та частоти настання вагітності у жінок із безпліддям при підготовці їх препаратом мелатоніну.

Матеріал та методи. У проспективному дослідженні брало участь 67 жінок із різними факторами безпліддя. Всі пацієнтки готувались до проведення контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ), а в подальшому до пункції фолікулів, забору яйцеклітин та їх запліднення шляхом ICSI. Всі отримані бластоцисти були криоконсервовані, зберігались в рідкому азоті та розморожувались за необхідності проведення ембріотрансферу. Оцінювались ембріологічні показники, кількість трансферів та ефективність настання вагітності. Згідно мети та завдання пацієнтки були розподілені на дві групи методом парних-непарних чисел: група 1 – 29 пацієнток із безпліддям, які впродовж місяця до пункції фолікулів отримували препарат «Віта-мелатонін» по 3 мг всередину на ніч, група 2 – 38 пацієнток із безпліддям, які не отримували даний препарат. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням ліцензійних програм «Microsoft Excel» і «Statistica».

Дизайн дослідження та всі методики, які були нами використані в даному проспективному дослідженні, розглянуті та схвалені комісією з біоетики закладу вищої освіти «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 7 від 21.04.2022). НДР «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській та гінекологічній патології» (державний реєстраційний номер 0121U110020. Термін виконання – 01.2021-12.2025 рр.).

Результати дослідження. Настання вагітності після розморожування бластоцист та ембріотрансферів в цілому у жінок, які отримували мелатонін, було вірогідно ($p < 0,05$) вищим в порівнянні з жінками, які не отримували мелатонін, відповідно, $86,2 \pm 6,41\%$ та $76,3 \pm 6,95\%$. На всі проведені ембріотрансфери частота настання вагітності склала, відповідно, $56,8 \pm 8,24\%$ та $52,8 \pm 7,62\%$ ($p > 0,05$), на перший ембріотрансфер $58,1 \pm 8,85\%$ та $55,3 \pm 8,15\%$ ($p > 0,05$), на другий – $43,5 \pm 16,53\%$ та $33,3 \pm 21,14\%$ ($p > 0,05$), на третій – $100,0 \pm 7,00\%$ та $80,0 \pm 17,95\%$ ($p > 0,05$).

При оцінці ембріологічних показників констатували, що у жінок, які отримували мелатонін, зрілих яйцеклітин було $83,4 \pm 6,94\%$, а в жінок, які не отримували мелатонін, $81,5 \pm 6,36\%$, але вірогідної ($p > 0,05$) різниці не було. Із зрілих яйцеклітин в процесі інкубації після технології ICSI утворилось, відповідно, $49,5 \pm 9,54\%$ та $47,2 \pm 8,72\%$ ($p > 0,05$) бластоцист, а з них бластоцист класу I – $48,6 \pm 9,36\%$ та $46,4 \pm 8,17\%$ ($p > 0,05$), класу II – $36,8 \pm 8,94\%$ та $44,4 \pm 8,13\%$ ($p > 0,05$), класу III – $14,6 \pm 6,67\%$ та $9,3 \pm 4,78\%$ ($p > 0,05$).

Висновок. Використання мелатоніну при підготовці жінок із безпліддям до застосування допоміжних репродуктивних технологій показало свою ефективність щодо настання вагітності.

Ключові слова: безпліддя; допоміжні репродуктивні технології; мелатонін; вагітність.

Contact Information:

Victoria Yuzko – postgraduate student of Bukovinian State Medical University, obstetrician-gynecologist of the Medical Center of Infertility Treatment, Chernivtsi, Ukraine
 yuzkoviktoriiia@gmail.com, +38951299075
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2793-8851>
Researcher ID: GLN-7855-2022
Scopus Authors ID: 57219529058

Olexandr Yuzko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University, Medical Director of the Medical Center of Infertility Treatment, Chernivtsi, Ukraine, prof.yuzko@gmail.com, +380506752334
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>
Researcher ID: D-8126-2017
Scopus Authors ID: 42962929800

Tamara Yuzko – Candidate of Medical Sciences, associate professor, obstetrician-gynecologist, director of the Medical Center for the Treatment of Infertility, Chernivtsi, Ukraine
 reprod.cv@gmail.com, +380505613722
Researcher ID: GPX-5721-2022

Iryna Chemiorkina – embryologist of the Medical Center for Infertility Treatment, Chernivtsi, Ukraine
 chemerkina.irina@gmail.com, +380503071325
Researcher ID: GPX-6560-2022

Oksana Andriiets - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, acting rector of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
 oandriiets@bsmu.edu.ua, +38505116333
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-8546>
Researcher ID: AAP-9746-2021
Scopus Author ID: 57221797595

© V.O. Yuzko, O. M. Yuzko, T.A. Yuzko,
 I.V. Chemiorkina, O.A. Andriiets, 2022

**Контактна інформація:**

Юзько Вікторія Олександрівна – аспірант Буковинського державного медичного університету, лікар акушер-гінеколог КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя», м. Чернівці, Україна
 yuzkoviktoriiia@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2793-8851>
Researcher ID: GLN-7855-2022
Scopus Authors ID: 57219529058

Юзько Олександр Михайлович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, медичний директор КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя», м. Чернівці, Україна
 e-mail: prof.yuzko@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>
Researcher ID: D-8126-2017
Scopus Authors ID: 42962929800

Юзько Тамара Анатоліївна – к.мед.н., доцент, лікар акушер-гінеколог, директор КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя», м. Чернівці, Україна
 e-mail: reprod.cv@gmail.com
Researcher ID: GPX-5721-2022

Чемьоркіна Ірина Василівна – ембріолог КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя», м. Чернівці, Україна
 e-mail: chemerkina.irina@gmail.com
Researcher ID: GPX-6560-2022

Андрієць Оксана Анатоліївна – д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології, в.о. ректора закладу вищої освіти «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна
 e-mail: oandriiets@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-8546>
Researcher ID: AAP-9746-2021
Scopus Author ID: 57221797595

© В.О. Юзько, О. М. Юзько, Т.А.Юзько,
 І.В. Чемьоркіна, О.А. Андрієць, 2022

Received for editorial office on 10/05/2022
 Signed for printing on 25/08/2022

UDC: 618.2-071.1-02:618.39:618.4-036
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.3

CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF THE GESTATION PERIOD, CHILDBIRTH AND NEWBORN CONDITION IN PATIENTS AT THREAT OF PREGNANCY TERMINATION IN EARLY TERMS

O.V.Kravchenko, V.M.Solovei

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Introduction. Despite the successes of modern obstetrics and perinatology, stillbirth occupies one of the leading places in the structure of perinatal morbidity and mortality. Today, every 5-6 women lose a pregnancy, and the majority of spontaneous miscarriages occur in the 1st trimester of pregnancy.

The aim of the study is to examine the peculiarities of the course of the gestation period, childbirth and the condition of newborns in patients with a threat of early termination of pregnancy.

Materials and methods. We carried out a retrospective analysis of 100 individual charts of pregnant and parturient women with a threat of abortion in the 1st trimester of pregnancy (the main group). In 40 patients (subgroup I), the threat of termination of pregnancy was accompanied by bleeding, in 60 – the threat of termination without bleeding was diagnosed (subgroup II).

The control group consisted of 50 pregnant women with the physiological course of the first trimester of pregnancy. Statistical analysis was performed according to generally accepted methods of variational statistics. Reliability was assessed by Student's *t*-test. Differences were considered significant at a significance level of $p \leq 0.05$.

The conduct of research was approved by the Ethics Committee of the BSMU, which is confirmed by the protocol of the Commission on Biomedical Ethics regarding the observance of moral and legal rules for conducting medical scientific research. Processing of personal data was carried out after receiving the patient's informed consent.

Results and their discussion. The research groups were representative in terms of residence, social status, and education. Menstrual and reproductive anamnesis data in the main and control groups also did not differ significantly. The rate of spontaneous abortions and terminations of pregnancy according to medical indications was significantly higher in women with threatened termination of pregnancy both with and without bleeding compared to controls. Patients of the main group had a significantly higher history of both gynecological diseases and extragenital pathology.

Pregnant women with retrochorial hematoma and bleeding accounted for 70%, in 30% of women in the 1st trimester of pregnancy, in the presence of bloody secretions, retrochorial hematoma was not diagnosed. The percentage of asymptomatic retrochorial hematomas was 15%. Anomalous location of the chorion in the 1st trimester of pregnancy was diagnosed much more often in the 1st and 2nd subgroups.

The analysis of the further course of pregnancy in women with episodes of miscarriage in the early stages of gestation showed that in the main group the level of perinatal complications, such as the threat of premature birth (30%), placental dysfunction (38%), preeclampsia (11%), fetal distress (20%), SZRP (19%) was significantly higher. Accordingly, the rates of premature birth (13%), fetal distress (25%), and labor anomalies (10%) were higher in childbirth.

When analyzing the condition of children at birth, the level of moderate asphyxia in the main group was higher than in the control group ($8 \pm 2.7\%$ and 0% , respectively). The average weight of full-term newborns in the study group was significantly lower (3020.0 ± 21.4) than that of children in the control group (3685.0 ± 28.1 g) ($p < 0.05$).

Conclusions.

Pregnant women with a threat of miscarriage in the first trimester of pregnancy are a high-risk group for the occurrence of perinatal complications.

The level of complications in the II and III trimesters of pregnancy is significantly higher if the threat of early termination of pregnancy was accompanied by bleeding.

In pregnant women with bleeding earlier (up to 8 weeks), compared to patients with bleeding at 9-13 weeks, the frequency of threatened miscarriage in the II trimester of pregnancy, premature birth, placental dysfunction, preeclampsia, and SZRP was significantly higher.

Keywords: threat of abortion in the first trimester of pregnancy; gestational period; childbirth; condition of newborns.

Introduction

Despite the advances of modern obstetrics and perinatology, miscarriage is one of the leading causes of perinatal morbidity and mortality. Today, one in 5-6 women loses a pregnancy, with the vast majority of spontaneous miscarriages occurring in the first trimester of gestation [1, 2, 3, 4, 5, 6]. The results of fundamental research in recent years have shown that the formation of gestational complications occurs early, when the adverse conditions of the woman's body, endo- and myometrium, cause incomplete formation of the embryo, foetus and extrauterine structures [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Increased uterine tone, chorionic detachment, and the appearance of bloody discharge are early clinical signs of pregnancy miscarriage, which can be caused by numerous factors, ranging from genetic,

endocrine, infectious, immune and haemostatic factors [13, 14, 15, 18, 18].

The aim of the study is to examine the peculiarities of the course of the gestation period, childbirth and the condition of newborns in patients with a threat of early termination of pregnancy.

Materials and Methods

We retrospectively reviewed 100 case notes of pregnant and postpartum women with a threatened termination of pregnancy in the first trimester (study group). Threatened pregnancies were accompanied by bleeding in 40 patients (I subgroup) and were diagnosed in 60 patients without bleeding (II subgroup). A control group consisted of 50 pregnant women with a physiological course of the first

trimester of gestation.

Statistical analysis was performed using conventional methods of variance statistics. Significance was assessed by Student's t-test. Differences were considered significant at significance level $p \leq 0.05$.

The research was approved by the Ethical Committee of the BSMU, as confirmed by the protocol of the Biomedical Ethics Commission on the observance of moral and legal rules of medical scientific research. The processing of personal data was carried out after obtaining the informed consent of the patient.

Results and discussion

The mean age of the pregnant women studied was 28.8 ± 0.8 in the study and 29.4 ± 0.7 in the control group. The study groups were also representative of housing, social status and education.

When analyzing the menstrual history data, we found that the onset of menarche in all the patients mainly fell at the age of 11-16 years. The duration of menstruation did not differ significantly between the groups ($p > 0.05$) and averaged from 4 to 8 days. The menstrual cycle duration of 24-38 days prevailed in the examined women, both in the main and control groups, and was practically the same. However, menstrual cycle of more than 38 days and less than 24 days was observed only in the study group (4% and 2% respectively). Menstrual cycle was established immediately in the majority of patients

in both groups, and only in 5 (5%) women of the main group menstruation became regular after 1.5 years. Menstrual discharge was also moderate in the majority of subjects, while in 4 (10%) women of the study group menstrual discharge was scarce.

When the reproductive history was analyzed, it was determined that pregnancy was the first in almost every 3 patients with threatened abortion with bleeding in the first trimester of gestation and in every 2 patients in both the control and those with threatened abortion without bleeding. The proportion of repeat pregnancies in all the observation groups was 62.5% in the I subgroup, 51.7% in the II subgroup, and 58% in the control group, respectively. The number of first-time mothers in subgroup I was 65.0%, in subgroup II 53.3%, and in the control group 50%. There was no statistically significant difference in the values of comparative characteristics of birth parity between the main and control groups ($p > 0.05$).

It should be noted that the rate of spontaneous abortions in women with threatening abortion with bleeding in the first trimester was $22.5 \pm 6.6\%$, in women with threatening abortion without bleeding - $15.0 \pm 4.6\%$, while in patients with a physiological course of the first trimester only $6.0 \pm 3.4\%$ ($p < 0.05$). The same trends were seen in the rate of pregnancy termination for medical reasons: in the study group, it was $8.0 \pm 2.7\%$, and in the control group, $2.0 \pm 2.0\%$. According to medical records, there was one case of ectopic pregnancy in all study groups.

Table 1

Peculiarities of the first trimester of gestation in pregnant women with threatened abortion

Pregnancy pathology	Study group (n=100)								Control group (n=50)	
	I subgroup (n=40)				II subgroup (n=60)					
	Abs.	M%±m%	Abs.	M%±m%	Abs.	M%±m%	Abs.	M%±m%		
	Up to 8 weeks' gestation (n=15)		9-13 weeks' gestation (n=25)		9-13 weeks' gestation (n=25)		9-13 weeks' gestation (n=46)			
Retrochorial hematoma with bleeding	11	27,5*±7,1	17	42,5*±7,8	0	0	0	0	0	0
Bleeding without retrochorial hematoma	4	10,0*±4,7	8	20,0*±6,3	0	0	0	0	0	0
Retrochorial hematoma without bleeding	0	0	0	0	1	1,7±1,7	8	13,3*±4,4	0	0
Abnormal chorion position	12	30,0*±7,2	18	45,0*±7,9	3	5,0*±2,8	12	20,0*±5,2	8	16,0 ± 5,2
Vomiting of pregnant	6	15,0*±5,6	3	7,5±4,2	0	0	1	1,7±1,7	0	0

* - $p < 0.05$, statistically significant difference in the values of comparative indices between the main observation group and the control group

The data on the gynecological history showed that gynecological diseases occurred more frequently in the female respondents with threatened abortion than in those in the control group ($87.0 \pm 3.4\%$ versus $42.0 \pm 7.0\%$) ($p < 0.05$). The data obtained by retrospective analysis of obstetric history suggests that benign and precancerous neoplasms of the female genitalia ($49.0 \pm 5.0\%$), abnormal uterine

bleeding ($6.0 \pm 2.4\%$), and pelvic inflammatory disease ($30.0 \pm 4.6\%$) ($p < 0.05$) were significantly more common in the study group.

Analysis of extragenital morbidity showed that somatic pathology was significantly more common ($p < 0.05$) in patients with early termination of pregnancy. The vast majority of women in the study group had cardiovascular disease ($87.0 \pm 3.4\%$).

There were also significantly more frequent in those examined with threatened abortion both with and without bleeding circulatory disorders ($55.0 \pm 10.6\%$ and $37.7 \pm 10.3\%$; control - $14.0 \pm 13.1\%$), respiratory diseases ($17.5 \pm 6.0\%$ and $21.7 \pm 5.3\%$; in control - 0%), endocrine pathology ($35.0 \pm 7.5\%$ and $40.0 \pm 6.3\%$; in control - $12.0 \pm 4.6\%$), diseases of urogenital system ($65.0 \pm 7.5\%$ and $46.7 \pm 6.4\%$; in control - $8.0 \pm 3.8\%$) ($p < 0.05$). The control group was dominated by cardiovascular diseases (32%), blood diseases (14%) and gastrointestinal diseases (12%), but these rates were incomparably lower than in the pregnant women in the study group.

Analyzing the course of the first trimester in pregnant women in the main group (Table 1) we found that 15 (37.5%) patients experienced hemorrhage before 8 weeks of gestation, and 25 (62.5%) had a bleeding disorder at 9-13 weeks. Risk of miscarriage without bleeding before 8 weeks of gestation has been observed in 14 (23.3%) women,

at 9-13 weeks - in 46 (76.6%) patients. It should be noted that retrochorial hematoma up to 8 weeks was seen in $27.5 \pm 7.1\%$ of cases in the first subgroup and in $42.5 \pm 7.8\%$ at 9-13 weeks. In the same subgroup, hemorrhage without retrochorial hematoma occurred 2-fold more frequently at 9-13 weeks of gestation. In the group of patients with threatened abortion without bleeding, asymptomatic retrochorial hematoma at up to 8 weeks' gestation was diagnosed in 1 (1.7%) case, at 9-13 weeks' gestation - in 8 (13.3%) examined patients.

Abnormal chorion position was diagnosed significantly more frequently in patients with threatened abortion, both with and without bleeding (75% and 25%) than in controls. It should also be emphasized that gestoses in the first half of pregnancy occurred more frequently ($p < 0.05$) in women with threatened abortion with bleeding before 8 weeks of gestation, compared to those in subgroup II and the control group (15%, 1.7%, and 0%, respectively).

Table 2.

Frequency of complications in the II-III trimester of gestation in pregnant women with a threat of early termination

Pregnancy pathology	Study group (n=100)								Control group (n=50)	
	I subgroup (n=40)				II subgroup (n=60)					
	Up to 8 weeks' gestation (n=15)		9-13 weeks' gestation (n=25)		Up to 8 weeks' gestation (n=14)		9-13 weeks' gestation (n=46)			
	ABS.	M%±M%	ABS.	M%±M%	ABS.	M%±M%	ABS.	M%±M%		
Threat of pregnancy termination up to 22 weeks	8	20,0*±6,3	5	12,5*±5,2	2	3,3±2,3	11	18,3*±5,0	0	0
Threat of premature birth	11	27,5*±7,1	16	40,0*±7,7	1	1,7±1,7	2	3,3±2,3	3	6,0±3,4
CI	3	7,5±4,2	4	10,0*±4,7	1	1,7±1,7	5	8,3*±3,6	0	0
Premature detachment of a normally located placenta	2	5,0±3,4	0	0	0	0	1	1,7±1,7	0	0
Big foetus	0	0	0	0	2	3,3±2,3	0	0	6	12,0±4,6
Foetus small for gestational age	8	20,0*±6,3	1	2,5±2,5	1	1,7±1,7	8	13,3*±4,4	1	2,0±2,0
FGR	7	17,5*±6,0	4	10,0*±4,7	0	0	8	13,3*±4,4	0	0
Placental dysfunction	14	35,0*±7,5	9	22,5*±6,6	8	13,3*±4,4	7	11,7*±4,1	1	2,0±2,0
Oligohydramnios	0	0	2	5,0±3,4	0	0	3	5,0±2,8	0	0
Polyhydramnios	2	5,0±3,4	0	0	0	0	2	3,3±2,3	1	2,0±2,0
Preeclampsia	5	12,5±5,2	4	10,0±4,7	0	0	2	3,3±2,3	1	2,0±2,0
Fetal distress during pregnancy	8	20,0*±6,3	5	12,5±5,2	4	6,7±3,2	3	5,0±2,8	0	0

* - $p < 0.05$, statistically significant difference in the values of comparative indices between the main observation group and the control group

The analysis of the further course of pregnancy in women with episodes of miscarriage in early gestation (Table 2) showed that the threat of miscarriage in the second trimester and the threat of preterm birth were more common in patients who had clinical signs of abortion with bleeding before 8 weeks of gestation (respectively $20.0 \pm 6.3\%$ and 0% ; $27.5 \pm 7.1\%$ and $6.0 \pm 3.4\%$) ($p < 0.05$). The same trends in comparison with controls were observed in women with episodes

of miscarriage at 9-13 weeks ($12.5 \pm 5.2\%$ and 0% ; $40 \pm 7.7\%$ and $6.0 \pm 3.4\%$) ($p < 0.05$). It should also be noted that the rate of threat of preterm birth in the first subgroup was significantly higher than in the second subgroup ($67.5 \pm 7.4\%$ and $5.0 \pm 2.8\%$) ($p < 0.05$). The rate of cervical insufficiency (CI) was significantly higher in the pregnant women of the I subgroup than in the control group ($17.5 \pm 6.0\%$ and 0% , respectively). The rate of placental dysfunction diagnosed in the second and

third trimesters of gestation also differed significantly from that in controls (I subgroup, $57.5 \pm 7.8\%$ and controls, $2.0 \pm 2.0\%$ ($p < 0.05$); II subgroup, $25.0 \pm 5.6\%$ and controls, $2.0 \pm 2.0\%$ ($p < 0.05$)). Pregnant women with early gestational episodes of miscarriage were also more likely to have a verified delayed fetal development syndrome and to have a foetus small for gestational age ($p < 0.05$). The rate of preeclampsia was 5-fold higher in pregnant women in subgroup I compared to women with early termination without bleeding (subgroup II) ($22.5 \pm 6.6\%$ and $3.3 \pm 2.3\%$, respectively) ($p < 0.05$). There was also a significant difference between the rates in subgroup I and the control group ($22.5 \pm 6.6\%$ and $2.0 \pm 2.0\%$, respectively) ($p < 0.05$). Fetal distress during pregnancy was 20% in the study group, whereas this pathology was absent in the control women.

Analysis of the incidence of childbirth

complications (Table 3) showed that the rate of premature births in patients in subgroup I was 3-fold higher than in subgroup II and differed significantly from controls ($22.5 \pm 6.6\%$; $6, 7 \pm 3.2\%$ and $2.0 \pm 2.0\%$, respectively). The frequency of abnormal deliveries in subgroups I and II was about the same, but significantly higher than that in the control group. Fetal distress in childbirth in pregnant women in subgroups I and II was also significantly more frequent than in the comparison group. Analyzing the rates of uterine scar failure, premature rupture of membranes, and maternal traumatism in childbirth, no significant difference was found between the rates in the compared groups. As for the incidence of obstetric anomalies, the rate in the main group was significantly higher than that in the control group ($10 \pm 3.0\%$ and $2.0 \pm 2.0\%$, respectively) ($p < 0.05$).

Table 3

Characteristics of the course of childbirth in patients with threatened abortion in the first trimester of gestation

Indices	Study group (n=100)					
	I підгрупа (n=40)				II підгрупа (n=60)	
	ABS.	M%±M%	ABS.	M%±M%	ABS.	M%±M%
Preterm childbirth	9	22,5*±6,6	4	6,7±3,2	1	2,0±2,0
On-time delivery	31	77,5*±6,6	56	93,3±3,2	49	98,0±2,0
Physiological childbirth	26	72,5*±7,1	42	70,0*±5,9	44	88,0±4,6
Pathological delivery	14	35,0*±7,5	18	30,0*±5,9	6	12,0±4,6
Fetal distress in childbirth	11	27,5*±7,1	14	23,3*±5,5	2	4,0±2,8
Uterine scar failure	1	2,5±2,5	3	5,0±2,8	1	2,0±2,0
Premature detachment of a normally located placenta. Metrorrhagia	1	2,5±2,5	0	0	0	0
Placental presentation	1	2,5±2,5	0	0	1	2,0±2,0
Breach position	0	0	0	0	1	2,0±2,0
Premature rupture of membranes 23,9	9	22,5±6,6	10	16,7±4,8	4	8,0±3,8
Delivery abnormalities	6	15,0*±5,6	4	6,7±3,2	1	2,0±2,0
Delivery traumatism	5	12,5±5,2	13	21,7±5,3	5	10,0±4,2
Tight placental attachment	1	2,5±2,5	0	0	0	0

* - $p < 0.05$, statistically significant difference in the values of comparative indices between the main observation group and the control group

Newborns of all groups examined were assessed at birth on the Apgar scale. The vast majority of infants were born in a satisfactory status. Moderate asphyxia in subgroup I was found in $15 \pm 5.6\%$ of cases, in subgroup II in $3.3 \pm 2.3\%$; in the control group, all children were rated on the Apgar scale at 7-10 points. A significant difference of moderate asphyxia was observed only between the main and control groups, $8.0 \pm 2.7\%$ and 0% ($p < 0.05$). Analysing also the weight of full-term neonates, it should be noted that in the control group, it was significantly higher than that in pregnant women in the first trimester of gestation (3685.0 ± 28.1 g and 3020.0 ± 21.4 ($p < 0.05$), respectively).

Conclusions

1. Threatened pregnancies in the first trimester of gestation are at high risk of perinatal complications.

2. The complication rate in the second and third trimesters of gestation is significantly higher if there is early pregnancy termination accompanied by haemorrhage.

3. Pregnant women with early haemorrhage (before 8 weeks) versus those who had haemorrhage between 9 and 13 weeks had significantly higher rates of threatened miscarriage in the second trimester, premature birth, placental dysfunction, preeclampsia, and FGR.

Prospects for further research

A promising area for further research is to investigate the current aspects of prevention and prognosis of perinatal complications in pregnant women with early gestational episodes of miscarriage.

Conflict of interest - none.

Sources of funding: self-financing.

References

1. Кравченко ОВ. Плацентарна дисфункція як базова патологія перинатальних ускладнень. Репродуктивна ендокринологія. 2021;58:107-12. doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.107-112
2. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):356-67. doi: 10.1093/humupd/dmz048
3. Turocy JM, Rackow BW. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol*. 2019;43(2):74-9. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.003
4. Husiev VM, Klapchenkova DS. Influence of the transferred syphilitic infection on the course of pregnancy, childbirth and the state of newborns. *Wiad Lek*. 2019;72(2):175-80. doi: 10.36740/WLek201902106
5. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2017;33:77-82. doi: 10.18370/2309-4117.2017.33.77-82
6. Scriven PN. Squaring the circle of recurrent pregnancy loss (RPL). *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(5):1067-68. doi: 10.1007/s10815-020-01780-z
7. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Профілактика акушерських ускладнень на тлі ретрохоріальної гематоми в I триместрі вагітності (огляд літератури). Репродуктивна ендокринологія. 2018;42:60-6. doi: 10.18370/2309-4117.2018.42.60-66
8. Deng T, Liao X, Zhu S. Recent Advances in Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion. *Obstet Gynecol Surv*. 2022;77(6):355-66. doi: 10.1097/ogx.0000000000001033
9. Живецкая-Денисова АА, Воробйова ІІ, Ткаченко ВВ, Рудакова НВ. Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування. Перинатологія і педіатрія. 2017;2:91-8. doi: 10.15574/PP.2017.70.91
10. Shaamash AH, Aly HA, Abdel-Aleem M, Akhnowkh SN. Clinical and Ultrasound Evaluation of Early Threatened Miscarriage to Predict Pregnancy Continuation up to 28 Weeks: A Prospective Cohort Study. *J Ultrasound Med*. 2020;39(9):1777-85. doi: 10.1002/jum.15282
11. Борзенко ІБ. Прогнозування та рання діагностика плацентарної дисфункції (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(2):7-17. doi: 10.26693/jmbs05.02.007
12. Taylor TJ, Quinton AE, de Vries BS, Hyett JA. First-trimester ultrasound features associated with subsequent miscarriage: A prospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019;59(5):641-8. doi: 10.1111/ajo.12944
13. Коровай СВ. Стан системи «гістамін-гістаміназа» у жінок із загрозою невиношування вагітності. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(1):57-67.
14. Xiao Y, Shi P, Li D, Wang J, Li R, Kong X. Chromosomal microarray analysis for the causes of miscarriage or stillbirth. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2020;37(4):389-91. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.04.006
15. Bakleicheva M, Bessalova O, Kovaleva I. Features of the 1st trimester of pregnancy course with severe deficiency of 25(OH)D. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(1):49-53. doi: 10.1080/09513590.2021.200652
16. Дубик ЛВ, Юзько ОМ, Приймак СГ. Роль Е-селектину у розвитку невиношування вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(2):73-7. doi: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.11
17. Ozawa N, Ogawa K, Sasaki A, Mitsui M, Wada S, Sago H. Maternal age, history of miscarriage, and embryonic/fetal size are associated with cytogenetic results of spontaneous early miscarriages. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):749-57. doi: 10.1007/s10815-019-01415-y
18. Yang Y, Qu S, Wang L, Guo Y, Xue S, Cai A, et al. Genetic testing of chorionic villi from abortuses during early pregnancy. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2019;36(6):547-51. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.06.004
19. Finn D, Ryan DH, Pavel A, O'Toole JM, Livingstone V, Boylan GB, et al. Clamping the Umbilical Cord in Premature Deliveries (CUPiD): Neuromonitoring in the Immediate Newborn Period in a Randomized, Controlled Trial of Preterm Infants Born at <32 Weeks of Gestation. *J Pediatr* [Internet]. 2019[cited 2022 Aug 31];208:121-6.e2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347618318134?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.039
20. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167-76. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006
21. Shi X, Xie X, Jia Y, Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet*. 2017;91(2):265-84. doi: 10.1111/cge.12910
22. Colley E, Hamilton S, Smith P, Morgan NV, Coomarasamy A, Allen S. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):452-72. doi: 10.1093/humupd/dmz015
23. Vygivska LA, Rudenko LA, Kalnytska VB, Lytvynenko OYu. Features of the course of perinatal infections at the present stage. *Wiad Lek*. 2020;73(10):2269-76. doi: 10.36740/WLek202010132
24. Khan AM, Morris SK, Bhutta ZA. Neonatal and Perinatal Infections. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(4):785-98. doi: 10.1016/j.pcl.2017.03.008
25. Кошова ІМ. Характеристика фетоплацентарного комплексу у жінок із ретрохоріальними гематомами у І триместрі вагітності. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;4:45-7. doi: 10.30841/2708-8731.4.2022.262790
26. Veaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, Jaiswal MK, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(4):319-25. doi:10.1111/j.1600-0897.2012.01118.x
27. Вдовиченко СЮ, Жук СІ, Сальніков СМ. Акушерські та перинатальні аспекти ретрохоріальних гематом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;(7-8):52-3. doi: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250834
28. Олексієнко ІВ, Чайка ГВ, Заславська МГ, Пролигіна ІВ. Сучасний погляд на етіологію, діагностику та лікування істміко-цервікальної недостатності шийки матки (огляд літератури). Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016;1:137-40.
29. Ошуркевич ОО. Особливості перебігу вагітності та корекція ускладнень у жінок із ретрохоріальною гематомою [дисертація]. Львів; 2020. 188 с.
30. Гичка НМ. Особливості вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у жінок з невиношуванням в анамнезі (ретроспективний аналіз). *Здоров'я жінки*. 2019;3:44-8. doi: 10.15574/HW.2019.139.44

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ GESTАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ, ПОЛОГІВ ТА СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНИХ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В РАННІ ТЕРМІНИ*О.В. Кравченко, В.М. Соловей***Буковинський державний медичний університет МОЗ України
(м. Чернівці, Україна)****Резюме**

Вступ. Незважаючи на успіхи сучасного акушерства та перинатології, невиношування займає одне з провідних місць в структурі перинатальної захворюваності та смертності. Сьогодні кожна 5-6 жінка втрачає вагітність, при чому переважна кількість самовільних викиднів припадає на I триместр гестації.

Мета дослідження – вивчити особливості перебігу гестаційного періоду, пологів та стану новонароджених у пацієнток із загрозою переривання вагітності в ранні терміни.

Матеріали та методи. Нами проведений ретроспективний аналіз 100 індивідуальних карт вагітної та породілі із загрозою переривання вагітності в I триместрі гестації (основна група). У 40 пацієнток (I підгрупа) загроза переривання вагітності супроводжувалася кровотечею, у 60 – була діагностована загроза переривання без кровотечі (II підгрупа). Контрольну групу склали 50 вагітних з фізіологічним перебігом I триместру гестації.

Статистичний аналіз виконували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності визнавали істотними при рівні значущості $p \leq 0,05$.

Проведення досліджень погоджене Етичним комітетом БДМУ, що підтверджується протоколом Комісії з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень. Обробку персональних даних здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки.

Результати та їх обговорення. Групи досліджених були репрезентативні за помешканням, соціальним статусом та освітою. Дані менструального та репродуктивного анамнезу в основній і в контрольній групі також достовірно не відрізнялися. Рівень самовільних абортів і переривань вагітності за медичними показами був достовірно вищим у жінок із загрозою переривання вагітності як з кровотечею, так і без у порівнянні з контролем. Пацієнтки основної групи в анамнезі мали достовірно вищу частоту як гінекологічних захворювань, так і екстрагенітальної патології.

Вагітні з ретрохоріальною гематомою і кровотечею склали 70%, у 30% жінок в I триместрі гестації при наявності кров'янистих виділень ретрохоріальна гематома не була діагностована. Відсоток безсимптомних ретрохоріальних гематом склав 15%. Аномальне розташування хоріону в I триместрі гестації значно частіше було діагностовано в I та II підгрупах.

Аналіз подальшого перебігу вагітності у жінок з епізодами невиношування в ранні терміни гестації показав, що в основній групі рівень перинатальних ускладнень, таких як загроза передчасних пологів (30%), плацентарна дисфункція (38%), пре-еклампсія (11%), дистрес плода (20%), синдром затримки розвитку плода (СЗРП) (19%) був достовірно вищим. Відповідно вищими в пологах були і показники передчасних пологів (13%), дистресу плода (25%), аномалій пологової діяльності (10%).

При аналізі стану дітей при народженні рівень помірної асфіксії в основній групі був вищим, ніж у контролі (відповідно $8 \pm 2,7\%$ та 0%). Середня маса доношених новонароджених у досліджуваній групі була достовірно меншою ($3202,0 \pm 21,4$), ніж у дітей контрольної групи ($3685,0 \pm 28,1$ г) ($p < 0,05$).

Висновки. Вагітні із загрозою невиношування в I триместрі гестації складають групу високого ризику щодо виникнення перинатальних ускладнень. Рівень ускладнень у II та III триместрі гестації значно вищий, якщо загроза переривання вагітності в ранні терміни супроводжувалася кровотечею. У вагітних з кровотечею в більш ранні терміни (до 8 тижнів) порівняно з пацієнтками, у яких кровотеча виникла у 9-13 тижнів, достовірно вищою була частота загрози викидня у II триместрі гестації, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, пре-еклампсії та СЗРП.

Ключові слова: загроза переривання вагітності в I триместрі гестації; гестаційний період; пологи; стан новонароджених.

Contact Information:

Olena Kravchenko – MD, Professor, Head of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: kravchenko.olena@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8085-8637>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/E-2114-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57212023045>

Valentyna Solovej – Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: solovej.valentyna@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9933-2077>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GLT-8357-2022>

© O.V. Kravchenko, V.M. Solovej, 2022

Контактна інформація:

Кравченко Олена Вікторівна – доктор медичних наук, професор, завідувача кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: kravchenko.olena@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8085-8637>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/E-2114-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57212023045>

Соловей Валентина Маноліївна – асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: solovej.valentyna@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9933-2077>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GLT-8357-2022>

© O.B. Кравченко, В.М. Соловей, 2022



Received for editorial office on 10/05/2022
Signed for printing on 25/08/2022

UDC 618.39-021.3-039.70
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.4

ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF THE DEVELOPMENT OF THE FETOPLACENTARY COMPLEX IN PREMIER PREGNANCY

I. Kalinowska, K. Lisova, O. Kozarp

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

Summary

Introduction. The article is devoted to the study of ultrasound changes in the fetoplacental complex in the early gestational period in pregnant women with miscarriage. Placental insufficiency (PI) is a syndrome caused by morpho-functional changes and is the result of a complex response of the fetus and placenta to various pathological conditions of the maternal body [1]. It is based on disorders of compensatory-adaptive mechanisms of the fetoplacental complex (FPC) at the molecular, cellular and tissue levels. Ultrasound fetometry and placentometry are very important methods for diagnosing the state of the fetoplacental complex and can be used from the early term. Many researchers identify a number of prognostically unfavourable ultrasound markers: low chorion attachment, especially with the appearance of areas of detachment, discrepancy between the size of the foetus and gestational age, lack of clear visualization of the embryo, especially its heartbeat. In pregnant women with a history of miscarriage it is important to identify early signs of placental dysfunction from the first trimester onwards and to provide adequate correction for this condition. For this situation it is important to create appropriate conditions for the development and growth of the placenta and its adequate functioning. Significant fetal abnormalities occur as early as the first trimester and have a significant impact on the further process of ontogenesis.

Aims and objectives of the study. To assess the normal parameters of embryonic and extraembryonic formation and to evaluate the particular features of the formation and development of the fetoplacental system during pregnancy in women with a history of miscarriage.

Materials and Methods. We performed a comprehensive ultrasonographic examination of 25 somatically healthy women with a physiological gestational process (control group) between 5 - 40 weeks' gestation and 25 pregnant women with a history of miscarriage (study group). The SONOACE 8800 GAI MT with a 3.5 to 7.5 MHz convex transducer was used in the study. The data were statistically processed using standard methods of mathematical analysis with the use of Student's and Fisher's criteria, standard and specialized computer programs. Paired correlation indices were used to study the nature and degree of correlation between different parameters. The scientific research was positively evaluated by the Bioethics Commission of the Bukovinian State Medical University (Protocol No. 4 of 16.12.2021).

Results and their discussion.

In the transvaginal examination, uncomplicated pregnancy is characterized by the mandatory visualization of the embryo in the fetal cavity with a diameter of 14 mm or more, corresponding to 6 weeks' gestation. From the time of embryo identification in our study, we measured the coccygeal-parietal size (CPS) and compared its values with gestational age. It was found that in 22 (88.0%) cases the embryo size corresponded to the calculated gestational age and the mean inner diameter of the fetal egg. In severe clinical manifestations of threatened miscarriage, the most sensitive echographic sign was a decrease in the volume of the foetus, which is a marker of further adverse pregnancy course and outcome. However, when there was an isolated increase in myometrial tone in the absence of clinical manifestations of threatened abortion, there was predominantly an isolated reduction in amniotic cavity volume, easily corrected by the administration of conventional antispasmodic therapy.

The ultrasonic criteria for alterations in pregnancy were developed, including delay in embryo CTR by 2 weeks or more on ultrasound examination up to 9 weeks' gestation; bradycardia at 90 bpm or less up to 8-12 weeks' gestation; chorionic detachment with retrochorial hematoma formation (over 25 ml); tachycardia at over 200 bpm with clinical manifestations of spontaneous miscarriage; marked progressive decrease of amniotic cavity volume; severe polyhydramnios with a thick echopositive suspension in the amniotic cavity. The risk of spontaneous miscarriage and formation of placental insufficiency increases with the simultaneous detection of 2 or more echographic markers.

Conclusions. On the basis of the above, it is possible to conclude on the need to conduct an ultrasound examination with an assessment of the echographic parameters of the formation and development of the embryo and extraembryonic structures in the first trimester in pregnant women with a history of miscarriage and a risk of developing placental insufficiency in history in order to identify markers of a complicated course of gestation and the and the subsequent choice of rational tactics of pregnancy management.

Key words: Placental Insufficiency; Miscarriage; Fetus; Placenta.

Introduction

Placental insufficiency (PI) is a syndrome caused by morpho-functional changes and is the result of a complex response of the fetus and placenta to various pathological conditions of the maternal body [1]. It is based on violations of compensatory-adaptive mechanisms of the feto-placental complex (FPC)

at the molecular, cellular and tissue levels [2,3]. In this case, there are violations of transport, trophic, endocrine, metabolic, antitoxic functions of the placenta, underlying the pathology of the fetus and the newborn. PI accompanies almost all complications of pregnancy. The frequency of PI in patients with viral and bacterial infections averages 50-60% [4].

Ultrasound fetometry and placentometry, which can be used from the early term, is a very important method for diagnosing the state of FPC [5, 6]. Many researchers identify a number of prognostically unfavorable ultrasound markers, in particular low chorion attachment, especially with the appearance of areas of detachment, inconsistency of fetal egg size with gestational age, lack of clear visualization of the embryo, especially its heartbeat [7,8].

In pregnant women with miscarriage it is extremely important to identify early signs of placental dysfunction, starting from the first trimester, and to carry out adequate correction of this condition. In this situation, it is important to create appropriate conditions for the development and growth of the placenta and its adequate functioning. Significant abnormalities of fetal development occur already in the first trimester and have a significant impact on the further process of ontogenesis.

Aims and objectives of the study

To assess the normal parameters of embryonic and extraembryonic formation and to evaluate the particular features of the formation and development of the fetoplacental system during pregnancy in women with a history of miscarriage.

Materials and Methods

We performed a comprehensive ultrasound examination of 25 somatically healthy women with a physiological gestational process (control group) between 5 and 40 weeks' gestation and 25 pregnant women with a history of miscarriage (study group). The SONOACE 8800 GAI MT with a 3.5 to 7.5 MHz convex transducer was used for the study.

Standard methods of mathematical analysis with the use of Student's and Fisher's criteria, standard and specialized computer programs were used for statistical processing of the obtained data. To study the nature and degree of correlation between different parameters we used pair correlation indices.

Scientific research was positively evaluated by the Commission on Bioethics of the Bukovinian State Medical University (Protocol № 4 from 16.12.2021).

Results of the study and their discussion

In the transvaginal ultrasound study, visualization of the embryo in the fetal cavity was noted at gestational age 5 weeks 1 day in 19 (76.0%) pregnant women. After 6 weeks, with an average internal diameter of 14 mm or more, an embryo was found to be present in all cases (25 women, 100%). Thus, the transvaginal examination of uncomplicated pregnancy is characterized by the mandatory visualization of the embryo in the fetal cavity with a diameter of 14 mm or more, which corresponds to 6 weeks of gestation. Since the embryo was identified in our study, we measured the coccygeal-parietal size (CPS) and compared its values with the gestational age. It was found that in 22 (88.0%) observations, the embryo size corresponded to the calculated gestational age and the mean inner diameter of the fetal egg. In 3 (12.0%) women, the CPS lagged behind the expected one by no more than 6 days, in proportion to the fetal diameter [9]. Further, dynamic ultrasound examination in these observations showed an adequate increase in embryometric

indices in accordance with the gestational age. Thus, in a physiological pregnancy, the embryonic CPS corresponds to the gestational age or lags behind by no more than 6 days if there is a history of a regular menstrual cycle (27-30 days) [10,11].

Echographic evaluation of this extraembryonic structure was performed from 7 weeks of gestation, when smooth and villous chorion began to be visualized. In the first trimester of uncomplicated pregnancy, the chorion was characterized by a homogeneous, fine-grained, medium echogenic structure with a clear, even inner contour of the fetal surface and blurred on the maternal side [12]. A steady increase in chorion thickness by an average of 1.0 ± 0.3 mm per week was observed during the dynamic observation period. Correlation analysis showed a strong dependence between the increase in chorionic and amniotic cavity volume and embryonic CPS ($r_1=0.94$; $r_2=0.87$) in normal pregnancy. In turn, CPS was directly correlated with gestational age ($r_3=0.99$). In the middle and late fetal period, ultrasound examination revealed that in 6 (24%) cases the placenta was located on the anterior uterine wall, in 9 (36%) cases on the posterior wall, in 6 (24%) cases near the uterine floor, and in 4 (16%) variants on one of the lateral walls.

The functional state of the placenta in many cases is determined by the degree of its development in accordance with gestational age and the preservation of compensatory-adaptive mechanisms [13]. Ultrasound placentometry in pregnant women in the control group during the gestational period showed compliance with the placental thickness of the gestational norm in 94% of pregnant women. However, 2 (8%) of the pregnant women showed a decrease in this index. A "thick" placenta occurred in 4 (16%) pregnant controls. The correspondence of placental maturity to the gestational term is one of the most important conditions for ensuring the adequate development of the fetus and its protection.

Placental echostructure corresponded to gestational age in 92% of observations. Premature placental maturation was observed in 8% of cases. The amount of amniotic fluid, which was a product of the metabolic processes of the mother, fetus, and fetal membranes, corresponded to normal in 98% of observations. Only 1% of pregnant women were diagnosed with moderate polyhydramnios. Ultrasound examination was performed in 25 pregnant women without a history of miscarriage in order to identify the growth and developmental features of the fetal egg and fetus during the gestational process.

Particular attention was paid to the time of visualization of the embryo in the fetal cavity in this group of patients, considering the data obtained in an uncomplicated pregnancy. Special attention was paid to the moment of embryo visualization. When the fetal diameter was ≥ 14 mm, the embryo was visualized in 42 (84.0%) cases. This corresponded to a 6-week pregnancy. In 8 (16.0%) pregnant women, the embryo was visualized later. Subsequently, these women showed signs of a sustained threat of pregnancy termination, which was rather difficult to be medically corrected [14,15].

Further follow-up in 3 (12%) patients with a history of miscarriage revealed a 6-10-day delay in the CPS

index from the expected values. A repeat ultrasound scan 2 weeks later showed a positive increase in the embryometric indices and their concordance with the gestational term in 2 (8%) of the cases. In 2 (8%) pregnant women, the coccygeal-parietal size of the embryo remained behind the gestational age by no more than 7 days. Dynamic ultrasound monitoring and fetometry revealed fluctuations in the fetal biometric parameters within the normal range for the gestational age. At the same time, in 1 (4%) patient, a progressive decrease in fetal CPS combined with a decrease in fetal egg volume allowed the diagnosis of fetal growth retardation, which was a clinical symptom of primary fetoplacental insufficiency [16].

Subsequently, various complications of the gestational process were diagnosed in these observations: an undescribed pregnancy in 2 (8%) cases and an involuntary miscarriage before 10 weeks in 1 (4%) case. It should be noted that lagging embryometric parameters (CPS) were twice as often diagnosed in the presence of a threatened pregnancy termination than in the absence of a clinical picture of this complication [17,18]. The fetal egg volume in 15 (60%) of the examined women corresponded to the parameters, characteristic of uncomplicated pregnancy. In 10 (40%) cases, differences from the norm were found. Reduced fetal egg volume was observed in 7 (28%) cases. As can be seen from the data presented, the decrease in fetal egg volume is mainly due to a decrease in amniotic cavity volume, while the decrease in exocoelome volume is less pronounced [19,20]. It should be noted that a decrease in fetal egg and amniotic cavity volume was a characteristic echographic feature of pregnant women with miscarriage [21].

In all cases, a decrease in the volume of the fetal egg and amniotic cavity (early oligoamnios) was accompanied by clinical signs of pregnancy termination [22]. In 8 (32%) of 25 pregnant women with predominantly lower abdominal pain, there was an isolated reduction in amniotic volume, which returned to normal values with antispasmodic therapy ($p > 0.05$). However, in the other 15 (60%) cases, when the prescription of hormonal therapy was appropriate to prevent pregnancy termination, there was a decrease in fetal egg and amnion volumes. At the second ultrasound examination after 2-3 weeks the fetal egg volume continued to be reduced. Thus, in severe clinical manifestations of threatened miscarriage, the most sensitive echographic sign was a decrease in fetal egg volume, which is a marker of further adverse pregnancy course and outcome [23]. However, when there was an isolated increase in myometrial tone, in the absence of clinical manifestations of threatening miscarriage, there was mainly an isolated decrease in amniotic cavity volume that was easily corrected by prescription of conventional antispasmodic therapy [24]. Further in these pregnant women the gestational process was complicated by the following: threat of miscarriage in the II (13 (52%)) trimester and III (6 (24%)) trimester, premature placental maturation (11(44%)), oligoamnios (7(28%)), gestosis (6 (24%)), fetoplacental insufficiency (10 (40%)), including the syndrome of delayed fetal development (DFD) - 2 (8%) cases. Moreover, there were 3 (12%) cases

of premature births at 34-37 weeks of gestation in 15 (60%) patients; the pregnancy ended in a timely delivery. Labor complications were represented by: pathological preliminary period (3(12%)), weakness of labor activity (6(24%)), fetal hypoxia (4(16)).

Thus, a progressive decrease in fetal egg volume in 48.57% of observations is an ultrasound marker of spontaneous abortion. At the same time, a small retained fetal volume is a prognostic criterion for the threat of miscarriage and preterm birth with sensitivity of 77.8% and specificity of 57.1%.

Out of 25 patients of the main group, 21 (84%) had echographic features of the chorion characterizing its structure. Thus, 15 (60%) cases showed chorion of heterogeneous echogenicity with small echonegative inclusions. In the remaining 10 (40%) cases, the echographic features of the chorion consisted of increased echogenicity. At the same time, its thickness during the entire observation period did not differ from the values of the control group. Decreased chorion thickness was diagnosed in one pregnant woman at 7 weeks with significant signs of threatened abortion and early toxemia. Hormonal therapy resulted in normalization of chorion thickness at repeat ultrasound scans, and the pregnancy was subsequently prolonged to full term. A significant increase in chorion thickness up to 15 mm and an uneven contour of its fetal surface were recorded at 9 and 10 weeks of gestation in 2 patients with retrochorial hematoma, an enlarged yolk sack, and early oligoamnios. No Rh factor and blood type conflict between the mother and fetus was detected. The course of this pregnancy was further complicated by the threat of miscarriage in the second trimester. All cases of spontaneous miscarriage correlated with normal chorion thickness and structure. In two cases of the non-developing pregnancy, anechoic inclusions with a clear irregular contour were visualized in the chorion near the maternal surface. It should be noted that all pregnant women with echographically altered chorion had parallel changes in other adnexa. Thus, echographic features of the chorion usually correlate with other changes in the fetal egg and have no prognostic value alone (25).

Correlation analysis between the echographic parameters of the fetus in the group of pregnant women with miscarriage revealed a number of significant relationships. Thus, up to 10 weeks, there was a decrease in the association between the amniotic and chorionic cavity volumes and embryo CPS, which, in turn, probably increased the risk of spontaneous miscarriage ($r_1=0.67$; $r_2=0.63$). As a result of the analysis of the data obtained, we found that the frequency of detection of CPS lagging from the normal values for this gestational period directly correlated with the clinical symptoms of threatened abortion (pain, hemorrhage). Embryo growth retardation was detected twice as often in the presence of clinical signs of threatened miscarriage. At the same time, there was a clear tendency for normalization of CPS after clinical symptoms of miscarriage were eliminated. Our data indicate that the embryonic CPS index is the most significant for predicting the further course and outcome of pregnancy in the first trimester.

In the course of therapy after 10 weeks against the

background of improvement of clinical symptoms, the ratio between amnion and CPS corresponded to the normal course of pregnancy ($r=0.92$). Thus, the size of the amnion and the fetal egg are prognostically significant criteria for a complicated pregnancy. Based on the above, the following echographic markers of unfavorable course and outcome of pregnancy in women with manifestations of placental insufficiency in the early embryonic and early fetal periods can be identified:

- embryo CPS lag of 2 weeks or more proved by ultrasound examination in the period up to 9 weeks of gestation;
- bradycardia up to 90 bpm and less in the period up to 8-12 weeks of gestation;
- corneal or subcorneal (near the stem of the embryonic body) location of chorionic detachment with the formation of a retrochorial hematoma of more than 25 ml;
- tachycardia over 200 bpm against the background of the initial clinical manifestations of spontaneous miscarriage;
- pronounced progressive reduction in the volume of the fetal egg and amniotic cavity;
- severe polyhydramnios with coarse echopositive suspension in the amniotic cavity;

The likelihood of spontaneous miscarriage and formation of placental insufficiency increases with the simultaneous detection of 2 or more echographic markers.

Based on the above, we can conclude that ultrasound examination with assessment of echographic parameters of formation and development of the embryo and extraembryonic structures in the first trimester in pregnant women with a history of miscarriage, as well as the risk of placental insufficiency in the history to identify markers of complicated gestational course and the subsequent choice of a rational tactic of pregnancy management.

Ultrasound examination in pregnant women with mid- and late fetal manifestations of placental insufficiency revealed that fetometric parameters corresponded to gestational norm in 24 (96%) pregnant women of the main group. Grade I fetal growth retardation syndrome, which is an assessment criterion for PI, was detected in 6 (24%) pregnant women with miscarriage. We did not find fetometric data exceeding gestational norms.

At the pregnancy termination threat, fetal growth retardation syndrome was noted in 8 (32%) cases of the main group in the studies, and anemia of pregnancy - in 5 (20%) cases, which is explained by the timely diagnosis and adequate treatment of these complications of pregnancy. The localization of the placenta influences the growth and development of the fetus. It is considered the most favorable location of the placenta on the posterior wall of the uterus, where the uterine blood supply is most intense. However, our results agree with the data given in the scientific literature that in the presence of PI, the placenta is twice as often located on the anterior uterine wall than on the posterior one. In patients in the main group - in 17 (68%) cases the location of the placenta was diagnosed on the anterior wall, in 4 (16%) cases - on the posterior and in 4 (16%) cases - at the uterine floor. In comparison, the study of the control group revealed: on the anterior wall - 15 (60%) cases, on the posterior - 7 (28%)

cases, at the bottom of the uterus - 3 (12%) cases. Low placentation was detected in 5 patients of the control group, which is certainly a risk factor for the development of PI due to the fact that the nature of the vascularization of the lower uterus does not provide sufficient conditions for adequate uterine-placental circulation. According to the literature, abnormalities in placental formation and function may be caused by cardiac and vascular diseases of the pregnant woman, renal pathology, chronic infection, diseases of the neuroendocrine system and a number of other pathological conditions.

The functionality of the placenta is largely determined by the degree of its development in accordance with the gestational age and the preservation of compensatory-adaptive mechanisms. Ultrasound placentometry showed compliance of the placental thickness with the gestational norm in 14 (56%) pregnant women of the main group. At the same time, 6 (24%) pregnant women of the main group had a decrease in this index. "Thick" placenta occurred in 5 (20%) pregnant women of the main group. The correspondence of placental maturity to the gestational term is one of the most important conditions for ensuring adequate fetal development and protection. The placenta echostructure corresponded to the gestational term in 16 (64%) of the main group patients and in 23 (92%) of the control group. Early placental maturation occurred in 9 (36%) cases among the pregnant women of the main group. In 18 (72%) patients of the main group, the amount of amniotic fluid, a product of the metabolic processes of the mother, fetus, and fetal membranes, was normal. Impaired amniotic fluid formation and reabsorption, which is considered by many researchers to be an indicator of fetal distress, was observed in 7 (28%) patients in the study group, including 5 (20%) with oligoamnios and 2 (8%) with polyhydramnios. Decreased amount of amniotic fluid in PI is an unfavorable prognostic sign in terms of increased number of perinatal losses. Oligoamnios was predominantly observed in patients whose pregnancies were complicated by gestosis, anemia, and extragenital pathology, which is consistent with the literature on more pronounced fetal hypoxia in this combination of pregnancy complications.

Conclusions

Based on the above, the following echographic markers can be identified regarding the unfavorable course and outcome of pregnancy in women with manifestations of placental insufficiency in the early fetal period:

- lagging of embryo CPS by 2 weeks or more on ultrasound examination up to 9 weeks of gestation;
- bradycardia to 90 bpm or less before 8-12 weeks of gestation;
- corneal or subcorneal (near the stem of the embryonic body) location of chorionic detachment with the formation of a retrochorial hematoma of more than 25 ml;
- tachycardia over 200 bpm against the background of the initial clinical manifestations of spontaneous miscarriage;
- pronounced progressive reduction in the volume of the fetal egg and amniotic cavity;

- severe polyhydramnios with coarse echopositive suspension in the amniotic cavity;

The likelihood of spontaneous miscarriage and formation of placental insufficiency increases with the simultaneous detection of 2 or more echographic markers.

Based on the above, we can conclude that ultrasound examination with assessment of echographic parameters of formation and development of the embryo and extraembryonic structures in the first trimester in pregnant women with a history of miscarriage, as well

as the risk of placental insufficiency in the history to identify markers of complicated gestational course and the subsequent choice of a rational tactic of pregnancy management.

Prospects for further research

In the future, we plan to determine the relationship between early markers of miscarriage and genetic markers of miscarriage and to develop management tactics for this group of pregnant women.

References

1. Вовк ЮМ, Антонюк ОП, Прокопчук НМ. Рання пренатальна діагностика розвитку плодів. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2019;22:4-11.
2. Лаба ОВ. Профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів (огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:32-6. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232522
3. Мунтян ОА. Діагностика та прогнозування патології імплантації у жінок із звичним невиношуванням вагітності [дисертація]. Вінниця; 2019. 189 с.
4. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Трохимович ОВ, Коваленко АІ. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування (огляд літератури). Здоров'я жінки. 2012;5:50-6.
5. Бойчук АВ, Нікітіна ІМ, Сміян СА, Бегош БМ. Особливості гормональної функції фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:42-7. doi: 10.11603/24116-4944.2016.1.5983
6. Черняк ММ, Корчинська ОО. Сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. Проблеми клінічної педіатрії. 2015;4:42-8.
7. Каліновська І.В., Лісова К.М. Генетичні аспекти невиношування вагітності/І.В. Каліновська, К.М. Лісова// Лікарська справа. – 2020. - №5-6. – С.71-76.
8. Лісова КМ, Каліновська ІВ. Ультразвукові особливості розвитку ембріона у вагітних з невиношуванням. В: Janusz Kowalski, editor. International multidisciplinary conference Science and technology of the present time: priority development directions of Ukraine and Poland; 2018 Oct 19-20; Wolomin. Wolomin: Izdevnieciba Baltija Publishing; 2018. p.69-72.
9. Лісова КМ, Каліновська ІВ, Манчуленко ДГ. Ультразвукові аспекти розвитку ембріона у вагітних на тлі невиношування. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук; 2018 листопад 16-17; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2018, с.51-54.
10. Лісова КМ, Каліновська ІВ, Токар ПЮ. Зміни гормонального статусу у вагітних з невиношуванням у ранні терміни гестації. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.2020.Т4(38).35-40.
11. Лісова КМ., Каліновська ІВ., Токар ПЮ. Етіопатогенетичні аспекти розвитку плацентарної дисфункції у жінок з невиношуванням вагітності (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2020.Том24,№4(96). 150-6.
12. Lisova KM, Kalinovska IV, Pryimak SH, Tokar PY, Varlas VN. Changes in the level of fetoplacental complex hormones in pregnant women with miscarriage. Journal of medicine and life.Jul-Aug2021. Vol 14(4). 487-91. Doi:10.25122/jml2021-0089. База даних SCOPUS.
13. DeVilbiss EA, Mumford SL, Sjaarda LA, Connell MT, Plowden TC, Andriessen VC, et al. Prediction of pregnancy loss by early first trimester ultrasound characteristics. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2020[cited 2022 Jun 29];223(2):242.e1-242.e22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7994016/pdf/nihms-1679867.pdf> doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.025
14. Lisova KM, Kalinovska I, Tokar P. Ultrasound characteristic of embryo, fetal egg and chorionic structures in pregnant women with miscarriage. Wiad Lek. 2022;75(1 P 1):75-8. doi: 10.36740/WLek202201114
15. Jeve Y, Rana R, Bhida A, Thangaratnam S. Accuracy of first-trimester ultrasound in the diagnosis of early embryonic demise: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(5):489-96. doi: 10.1002/uog.10108
16. Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A. Investigation of human trophoblast invasion in vitro. Hum Reprod Update. 2020 Jun 18;26(4):501-513. doi: 10.1093/humupd/dmaa017. PMID: 32441309; PMCID: PMC7473396.
17. Abdulghani S, Moretti F, Gruslin A, Grynspan D. Recurrent Massive Perivillous Fibrin Deposition and Chronic Intervillositis Treated With Heparin and Intravenous Immunoglobulin: A Case Report. J Obstet Gynaecol Can. 2017 Aug;39(8):676-681. doi: 10.1016/j.jogc.2017.03.089. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28456434.
18. ACOG Practice Bulletin No. 200 Summary: Early Pregnancy Loss. Obstet Gynecol. 2018 Nov;132(5):1311-1313. doi: 10.1097/AOG.0000000000002900. PMID: 30629562.
19. Ajmal M, Sunder M, Akinbinu R. Abortion. 2020 Nov 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30085503.
20. Barthes C, Mezan De Malartic C, Baumann C, Rousseaux H, Morel O. Diagnostic échographique de grossesse arrêtée précoce : étude de la qualité des clichés [Echographic diagnosis of missed early miscarriage: Assessment of image quality]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018 Feb;46(2):86-92. French. doi: 10.1016/j.gofs.2017.12.002. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29352716.
21. Beta J, Lesmes-Heredia C, Bedetti C, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review of the literature. Minerva Ginecol. 2018 Apr;70(2):215-219. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04178-8. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29161799.
22. Bidarimath M, Tayade C. Pregnancy and spontaneous fetal loss: A pig perspective. Mol Reprod Dev. 2017 Sep;84(9):856-869. doi: 10.1002/mrd.22847. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28661560.
23. Coccia ME, Rizzello F. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history. Arch Gynecol Obstet. 2017 Jan;295(1):261-262. doi: 10.1007/s00404-016-4213-8. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27744502.
24. Cohain JS, Buxbaum RE, Mankuta D. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more. BMC Pregnancy Childbirth. 2017 Dec 22;17(1):437. doi: 10.1186/s12884-

017-1620-1. PMID: 29272996; PMCID: PMC5741961.

25. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*, S0002-9378 (19) (2020), pp. 167-176.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГЕСТАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ, ПОЛОГІВ ТА СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНИХ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В РАННІ ТЕРМІНИ

О.В. Кравченко, В.М. Соловей

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

Резюме

Вступ. Незважаючи на успіхи сучасного акушерства та перинатології, невиношування займає одне з провідних місць в структурі перинатальної захворюваності та смертності. Сьогодні кожна 5-6 жінка втрачає вагітність, при чому переважна кількість самовільних викиднів припадає на I триместр гестації.

Мета дослідження – вивчити особливості перебігу гестаційного періоду, пологів та стану новонароджених у пацієнток із загрозою переривання вагітності в ранні терміни.

Матеріали та методи. Нами проведений ретроспективний аналіз 100 індивідуальних карт вагітної та породілі із загрозою переривання вагітності в I триместрі гестації (основна група). У 40 пацієнток (I підгрупа) загроза переривання вагітності супроводжувалася кровотечею, у 60 – була діагностована загроза переривання без кровотечі (II підгрупа). Контрольну групу склали 50 вагітних з фізіологічним перебігом I триместру гестації.

Статистичний аналіз виконували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності визнавали істотними при рівні значущості $p \leq 0,05$.

Проведення досліджень погоджене Етичним комітетом БДМУ, що підтверджується протоколом Комісії з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень. Обробку персональних даних здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки.

Результати та їх обговорення. Групи досліджених були репрезентативні за помешканням, соціальним статусом та освітою. Дані менструального та репродуктивного анамнезу в основній і в контрольній групі також достовірно не відрізнялися. Рівень самовільних абортів і переривань вагітності за медичними показами був достовірно вищим у жінок із загрозою переривання вагітності як з кровотечею, так і без у порівнянні з контролем. Пацієнтки основної групи в анамнезі мали достовірно вищу частоту як гінекологічних захворювань, так і екстрагенітальної патології.

Вагітні з ретрохоріальною гематомою і кровотечею склали 70%, у 30% жінок в I триместрі гестації при наявності кров'янистих виділень ретрохоріальна гематома не була діагностована. Відсоток безсимптомних ретрохоріальних гематом склав 15%. Аномальне розташування хоріону в I триместрі гестації значно частіше було діагностовано в I та II підгрупах.

Аналіз подальшого перебігу вагітності у жінок з епізодами невиношування в ранні терміни гестації показав, що в основній групі рівень перинатальних ускладнень, таких як загроза передчасних пологів (30%), плацентарна дисфункція (38%), преєклампсія (11%), дистрес плода (20%), синдром затримки розвитку плода (СЗРП) (19%) був достовірно вищим. Відповідно вищими в пологах були і показники передчасних пологів (13%), дистресу плода (25%), аномалій пологової діяльності (10%).

При аналізі стану дітей при народженні рівень помірної асфіксії в основній групі був вищим, ніж у контролі (відповідно $8 \pm 2,7\%$ та 0%). Середня маса доношених новонароджених у досліджуваній групі була достовірно меншою ($3020,0 \pm 21,4$), ніж у дітей контрольної групи ($3685,0 \pm 28,1$ г) ($p < 0,05$).

Висновки. Вагітні із загрозою невиношування в I триместрі гестації складають групу високого ризику щодо виникнення перинатальних ускладнень. Рівень ускладнень у II та III триместрі гестації значно вищий, якщо загроза переривання вагітності в ранні терміни супроводжувалася кровотечею. У вагітних з кровотечею в більш ранні терміни (до 8 тижнів) порівняно з пацієнтками, у яких кровотеча виникла у 9-13 тижнів, достовірно вищою була частота загрози викидня у II триместрі гестації, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, преєклампсії та СЗРП.

Ключові слова: загроза переривання вагітності в I триместрі гестації; гестаційний період; пологи; стан новонароджених.

Contact Information:

Iryna Kalinovska - Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: kalinovska@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4787-527X>

Scopus Author ID: 57313850800

Researcher ID: D-8062-2017

Kateryna Lisova - PhD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: lisova.k@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9207-8643>

Scopus Author ID: 57313781500

Researcher ID: ABC-1241-2020

Oleh Kozar - intern obstetrician-gynecologist at the Regional Perinatal Center, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: drobiniak7@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7740-6541

Researcher ID: GPK-1268-2022

Scopus Author ID

© I.V.Kalinovska, K.M. Lisova, O.M. Kozar, 2022

Контактна інформація:

Каліновська Ірина Валентинівна - д.мед.н., професор, професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м.Чернівці, Україна.

e-mail: kalinovska@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4787-527X>

Researcher ID: D-8062-2017

Scopus Author ID: 57313850800

Лісова Катерина Миколаївна – PhD, асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м.Чернівці, Україна.

e-mail: lisova.k@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9207-8643>

Researcher ID: ABC-1241-2020

Scopus Author ID: 57313781500

Козар Олег Михайлович – лікар-інтерн акушер-гінеколог КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» Чернівецької обласної ради, м.Чернівці, Україна.

e-mail: drobiniak7@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7740-6541

Researcher ID: GPK-1268-2022

© I.V.Каліновська, К.М. Лісова, О.М.Козар , 2022

Received for editorial office on 10/05/2022

Signed for printing on 25/08/2022



UDC: 616.31-083:613:618.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.5

PREGNANT WOMEN'S LEVEL OF SANITARY
AND HYGIENIC KNOWLEDGE ON THE
DENTAL DISEASES PREVENTION

D. Romaniuk

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

Summary. *Early childhood caries results from many factors, including behavioral, nutritional, and social. The state of the mother's oral health, her knowledge on the prevention of dental diseases and attitude to oral hygiene in general significantly impact the child's oral health status in the future.*

Objective of the study. *This study aims to identify the level of pregnant women's sanitary and hygienic knowledge on the prevention of dental diseases by assessing the results of the questionnaire.*

Materials and methods. *To study the level of knowledge and skills of expectant mothers in the prevention of dental diseases, we conducted a questionnaire survey of pregnant women using a Google-form. The total number of respondents was 101. The survey was conducted via social networks. Methods of descriptive statistics were used. All bioethical norms concerning clinical research in accordance with the provisions of GCP (1996), Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), WMA Helsinki Declaration on Ethical Principles of Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2013), Order of Ministry of Health № 690 dated September 23, 2009, were observed during the study.*

Results and discussion. *Survey data showed a significant need for dental treatment among pregnant women, which they were aware of (55.4%). However, this need is mainly realized by necessity (52.5%) and not by regular preventive check-ups. Only 33.7% of respondents have regular annual dental check-ups, which is a sign of responsible attitude towards one's own health, but the frequency of check-ups is insufficient. 10.9% of female respondents have an adequate level of preventive dental care. Oral hygiene level among pregnant women with regard to the basic manipulation of tooth brushing is as follows: 65.35% of respondents do it twice a day, 25.74% brush their teeth once a day and the rest do it irregularly. In addition to toothbrush and toothpaste, pregnant women also use floss (70.30%), mouthwash (73.27%) and other items and products (20.79%).*

The questions related to knowledge and skills of pregnant women regarding the prevention of dental diseases in children showed that the majority of expectant mothers are unaware of the basic rules of child oral care. When asked "Who/What motivates you to choose oral hygiene items and products?" only 18.81% of respondents said that they follow the advice of their dentist. The majority (64.37%) chooses products using TV and social media ads, and 15.84% of respondents said their choice was influenced by promotional offers.

Premature use of the above products disrupts the normal process of maturation of the enamel of primary teeth, resulting in its rapid destruction under the influence of cariogenic factors.

Conclusions. *The results of the questionnaire of pregnant women showed that the level of their sanitary and hygienic knowledge is insufficient for the formation of proper hygiene skills among them and their children, as well as for the implementation of preventive measures for major dental diseases. In particular, it has been revealed that a significant percentage of children born and living in Chernivtsi are exposed to such cariogenic factors as inappropriate feeding regime and excessive consumption of carbohydrates in the form of drinks and food, inadequate oral care and delayed qualified dental care.*

Key words: *Pregnant Women; Children; Oral Care; Prevention of Dental Diseases.*

Introduction

To date, more than 100 risk factors for the development of early childhood caries have been identified [1-7]. The triggers of the pathological process are cariogenic microorganisms that activate tooth enamel demineralization [8-13]. Perinatal factors that are important to early childhood caries development include behavioral, nutritional, and social factors [14-19], and the key role in their realization belongs to the child's parents. The mother's oral health, her knowledge on the prevention of dental diseases and her attitude toward oral hygiene in general have a significant impact on the child's oral health [20-22]. Many studies indicate an insufficient level of knowledge among parents on the prevention of dental caries in children [23-26].

Objectives: to assess the level of sanitary and hygienic knowledge among pregnant women on the prevention of dental diseases by evaluating the

results of the questionnaire survey.

Materials and Methods. To study the level of knowledge and skills among expectant mothers on the prevention of dental diseases, we conducted a questionnaire of pregnant women using a Google-form. The total number of respondents was 101. The survey was conducted via social networks; hence it was unbiased and anonymous. The questionnaire comprised two blocks of questions: the first one was related to the subjective assessment of the state of a woman's oral health, her attitude towards the prevention of major dental diseases, and the second one described the knowledge and skills among expectant mothers on the care of the child's oral cavity and elementary measures for the prevention of dental diseases in children. The results of the survey were presented as a percentage of the number of responses received. Methods of descriptive statistics were used. All bioethical norms related to clinical research

in accordance with GCP (1996), Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), WMA Helsinki Declaration on Ethical Principles of Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2013), Order of Ministry of Health № 690 dated September 23, 2009, were observed during the study.

Results and discussion. A woman's subjective assessment of her own dental health gives us an insight into her awareness of the importance of

dental disease prevention in general. As we know, it is parents who are the example for their children in early childhood and the main source of information in the formation of a child's consciousness [22].

The first question, which clearly illustrates the degree to which a person understands the importance of routine examinations for the prevention of diseases, their early detection and elimination, was "How often do you visit a dentist?" Figure 1 illustrates the answers to this question.

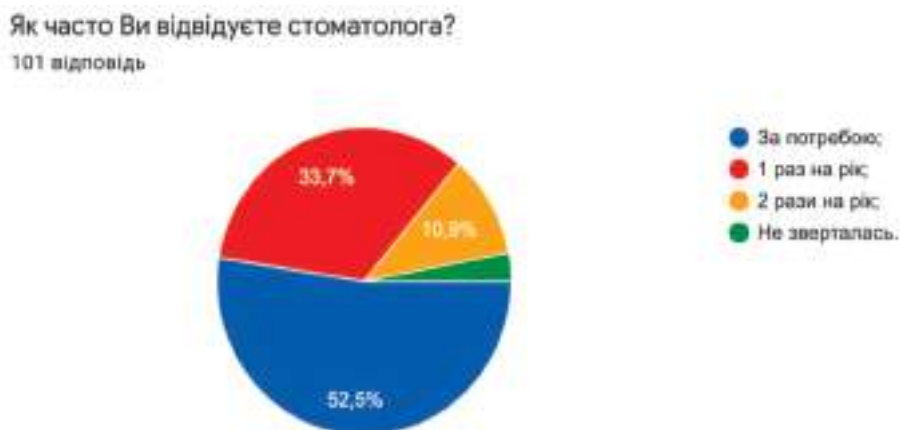


Figure 1. The level of awareness among pregnant women about the need for and frequency of visits to the dentist according to the questionnaire.

The results showed that the vast majority of pregnant women consult a dentist only when necessary, that is, at the stage of established pathology that requires a specific dental treatment. Under these conditions, it is extremely difficult to implement a preventive approach and conduct preventive work. 33.7% of respondents have regular annual dental check-ups, which demonstrates the scrutiny

that relates to their own health, but multiplicity of check-ups is insufficient. Only 10.9% of the women surveyed have a sufficient level of preventive dental care.

The question "Do you think you have any problems with your teeth/gums?" (Fig. 2) helped us to get information about our patients' subjective assessment of their dental health.

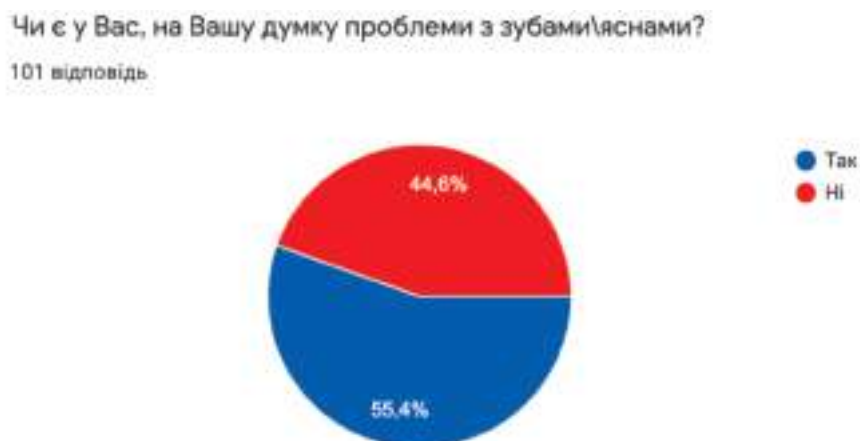


Figure 2. Dental health of pregnant women according to their questionnaires

The survey data showed a significant need for treatment that pregnant women are aware of. However, as evidenced by the answers to the previous question, this need is realized on a case-by-case basis, and not according to preventive dental programs for pregnant women.

In the context of the study, it was interesting to compare the respondents' subjective assessment of their dental health and the results of the clinical examination. During the dental examination of women in the first trimester of pregnancy, 85.71% of respondents needed sanitation of the oral cavity; subsequently, this rate decreased and

was 75.24% in the second trimester of pregnancy but increased to 82.38% in the third trimester. Thus, the subjective assessment by pregnant women of their dental health is quite optimistic, yet, as it turned out, erroneous. The consequence is that a significant percentage of pregnant women consider themselves healthy and do not seek treatment, which in turn leads to the progression of dental diseases.

There is a harmful error among women that teeth should not be treated during pregnancy. Figure 3 shows how common this misconception is.

Чи плануєте Ви їх вирішувати під час вагітності?
101 відповідь

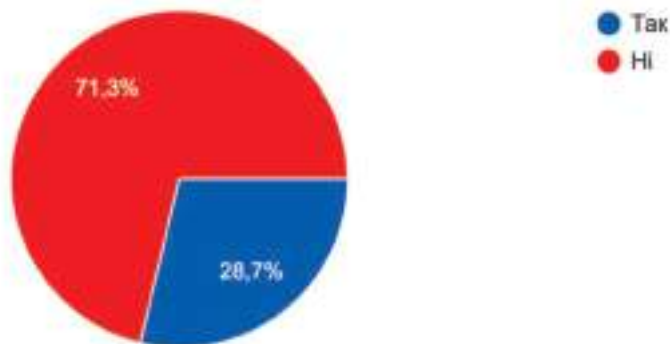


Figure 3. Level of willingness to undergo oral cavity sanitation during pregnancy according to the questionnaire

Most women explain this by their unwillingness to cause harm to their future child and put off solving dental problems for later. The task of the dentist is to reasonably explain to pregnant women all the advantages and disadvantages of oral cavity sanitation and to carry out the procedure in the most opportune period of pregnancy.

The level of oral hygiene among pregnant

women was assessed by the trivial question, "How many times a day do you brush your teeth?" 65.35% of respondents indicated that they brush their teeth twice a day, 25.74% indicated that they do this procedure once a day, and the rest do it irregularly. We also inquired about the oral hygiene items and products that expectant mothers use. The results of the survey are shown in Figure 4.

Якими засобами для догляду за ротовою порожниною Ви користуєтесь, окрім зубної пасти та щітки?
98 відповідей

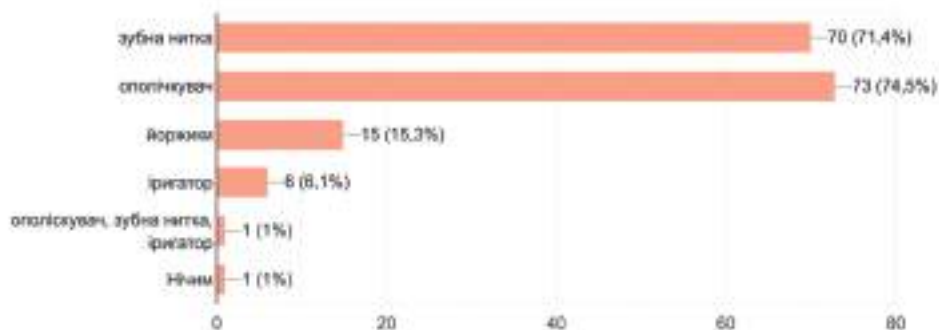


Figure 4. Additional items and products used by pregnant women for oral care according to the questionnaire.

It was found that 70% of pregnant women, in addition to toothbrush and toothpaste, use dental floss for oral care, 73% - rinses, and only 20% of those surveyed - other items and means. Overall, the results indicate a low level of knowledge and motivation among expectant mothers to perform dental hygiene procedures. Another obstacle to improving oral hygiene is the lack of material resources, which reflects the general standard of living of the population.

The second set of questions concerned pregnant women's knowledge and skills on the prevention of dental diseases in children. The results of the survey were equally disappointing (Table 1).

As shown in the table, the majority of expectant mothers do not know the basic rules of child oral care. When asked "Who/What motivates you to choose oral hygiene items and products?", only 18.81% of

respondents said that they followed their dentist's advice. The majority (64.37%) choose products relying on TV and social media ads. 15.84% said their choice is influenced by promotional offers.

Quality and regime of feeding is one of the main risk factors for the development of dental diseases in children. Pregnant women's answers to the key nutritional questions for children from birth to three are shown in Table 2.

The data in the table indicate the excessive use of monosaccharides in the diet of children under age of three, which is a provoking factor for the development of early childhood caries. Furthermore, premature consumption of the above foods disrupts the normal process of maturation of the enamel of deciduous teeth and, as a consequence, causes their rapid decay under the influence of cariogenic factors.

Table 1

Results of a survey of pregnant women regarding their child's oral care, %

Questions	Answers	Results
Does a newborn need oral care?	No	42,57 %
	Yes	57,43 %
When should I start brushing my child's teeth?	Under age 1.	7,92 %
	Under age 2.	55,45 %
	under age 3.	31,68 %
	under age 5.	4,95 %
How do I choose a toothbrush for my baby?	Any baby toothbrush will do.	67,33 %
	By color.	17,82 %
	By hardness.	14,85 %
How often should I change my child's toothbrush?	As needed.	31,68 %
	Once a month.	10,90 %
	Every three months.	39,60 %
	Every six months.	17,82 %
How do I choose a toothpaste for my child?	Any baby toothpaste will do.	41,59 %
	By taste.	40,59 %
	By fluoride content.	9,90 %
	By abrasivity.	7,92 %

Table 2.

Results of a survey of pregnant women regarding child feeding, %

Questions	Answers	Results
HOW LONG SHOULD BREASTFEEDING CONTINUE?	Up to six months	22,77 %
	Up to a year	64,36 %
	Up to two years or beyond	12,87 %
Which feeding regime is best?	On demand	44,55 %
	Without night feedings	10,89 %
	With minimal intervals	21,78 %
	On a clear schedule	22,78 %
What drinks can be given to a child?	Sweet tea	21,78 %
	Compote	22,77 %
	Juice	71,29 %
	Milk	53,46 %
	Sweetened water	9,90 %
When should a child begin to be given sweets?	Under a year	7,92 %
	After a year	30,69 %
	After age two	44,55 %
	After age three	14,86 %
	Never	1,98 %
Which of the sweets would you choose for your child?	Cookies	54,46 %
	Lollipops	24,75 %
	Chocolate products	31,68 %
	Pastry	39,60 %

Conclusions

The results of the survey of pregnant women showed that the level of their sanitary and prevention knowledge is insufficient to form correct hygienic skills both among them and among their children, and, therefore, indicate the need for preventive dental programs. In particular, it has been revealed that a considerable part of children born and living

in Chernivtsi are exposed to such cariogenic factors as inappropriate feeding regime with excessive consumption of carbohydrates in the form of sugar-sweetened soft drinks and food products, insufficient oral care and delayed qualified dental treatment.

Prospects for further research. Based on the results obtained, to develop oral health education programs for pregnant women/young mothers

promoting improvement of maternal and children's oral health.

Conflict of interest: none

Sources of financing: self-financing.

References

1. World Health Organization. WHO Expert Consultation on Public Health Intervention against Early Childhood Caries: report of a meeting, Bangkok, Thailand, 26-28 January 2016 [Internet]. Geneva: WorldHealthOrganization; 2017[cited 2021 Feb 14]. 30 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255627/WHO-NMH-PND-17.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Javed F, Feng C, Kopycka-Kedzierawski DT. Incidence of early childhood caries: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Clin Dent* [Internet]. 2017[cited 2021 Feb 16];8(4):e12238. Available from: doi:10.1111/jicd.12238
3. Harris R, Nicoll AD, Adair PM, Pine CM. Risk factors for dental caries in young children: a systematic review of the literature. *Community Dent Health*. 2004;21(1 Suppl):71-85.
4. Anil S, Anand PS. Early Childhood Caries: Prevalence, Risk Factors, and Prevention. *Front Pediatr* [Internet]. 2017[cited 2021 Feb 14];5:157. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514393/pdf/fped-05-00157.pdf> doi:10.3389/fped.2017.00157
5. Goswami P. Early Childhood Caries- A Review of Its Aetiology, Classification, Consequences, Prevention and Management. *J Evolution Med Dent Sci*. 2020;9(10):798-803. doi: 10.14260/jemds/2020/173
6. Chanpum P, Duangthip D, Trairatvorakul C, Songsiripraduboon S. Early Childhood Caries and Its Associated Factors among 9- to 18-Month Old Exclusively Breastfed Children in Thailand: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020[cited 2021 Feb 26];17(9):3194. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246726/pdf/ijerph-17-03194.pdf> doi:10.3390/ijerph17093194
7. Heaton B, Cherng ST, Sohn W, Garcia RI, Galea S. Complex Systems Model of Dynamic Mechanisms of Early Childhood Caries Development. *J Dent Res*. 2020;99(5):537-43. doi:10.1177/0022034520909841
8. Fakhruddin KS, Ngo HC, Samaranyake LP. Cariogenic microbiome and microbiota of the early primary dentition: A contemporary overview. *Oral Dis*. 2019;25(4):982-95. doi:10.1111/odi.12932
9. Li F, Tao D, Feng X, Wong MCM, Lu H. Establishment and Development of Oral Microflora in 12-24 Month-Old Toddlers Monitored by High-Throughput Sequencing. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2018[cited 2020 Dec 21];8:422. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6288402/pdf/fcimb-08-00422.pdf> doi:10.3389/fcimb.2018.00422
10. Sfeir E, Nahas M. Salivary Immunoglobulin A and Streptococcus mutans Levels among Lebanese Preschool Children with Early Childhood Caries. *J Contemp Dental Pract*. 2021;21(9):1012-7. doi: 10.5005/jp-journals-10024-2907
11. Hemadi AS, Huang R, Zhou Y, Zou J. Salivary proteins and microbiota as biomarkers for early childhood caries risk assessment. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2017[cited 2021 Feb 19];9(11):e1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5775330/pdf/ijos201735a.pdf> doi:10.1038/ijos.2017.35
12. Wang Y, Wang S, Wu C, Chen X, Duan Z, Xu Q, et al. Oral Microbiome Alterations Associated with Early Childhood Caries Highlight the Importance of Carbohydrate Metabolic Activities. *mSystems* [Internet]. 2019[cited 2021 Feb 10];4(6):e00450-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6832018/pdf/mSystems.00450-19.pdf> doi:10.1128/mSystems.00450-19
13. Jain M, Namdev R, Bodh M, Dutta S, Singhal P, Kumar A. Social and Behavioral Determinants for Early Childhood Caries among Preschool Children in India. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2015;9(2):115-20. doi:10.1517/joddd.2014.023
14. Branger B, Camelot F, Droz D, Houbiers B, Marchalot A, Bruel H, et al. Breastfeeding and early childhood caries. Review of the literature, recommendations, and prevention. *Arch Pédiatr*. 2019;26(8):497-503. doi:10.1016/j.arcped.2019.10.004
15. Rasuljanovna JF, Saidaloevich MS. Assessment and Prevention of Dental Caries in Children Who Were on Artificial Feeding. *IJCRR*. 2020;12(23):56-8. doi:10.31782/IJCRR.2020.122311
16. Manchanda K, Sampath N, Sarkar AD. Evaluating the effectiveness of oral health education program among mothers with 6-18 months children in prevention of early childhood caries. *Contemp Clin Dent*. 2014;5(4):478-83. doi: 10.4103/0976-237X.142815
17. Philip N, Suneja B, Walsh LJ. Ecological Approaches to Dental Caries Prevention: Paradigm Shift or Shibboleth? *Caries Res*. 2018;52(1-2):153-65. doi: 10.1159/000484985
18. Palmer CA, Gilbert JA. Position of the academy of nutrition and dietetics: the impact of fluoride on health. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(9):1443-53. doi: 10.1016/j.jand.2012.07.012
19. Hariyani N, Do LG, Spencer AJ, Thomson WM, Scott JA, Ha DH. Maternal caries experience influences offspring's early childhood caries-a birth cohort study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2020;48(6):561-9. doi:10.1111/cdoe.12568
20. Ramadugu K, Bhaumik D, Luo T, Gicquelais RE, Lee KH, Stafford EB, et al. Maternal Oral Health Influences Infant Salivary Microbiome. *J Dent Res*. 2021;100(1):58-65. doi:10.1177/0022034520947665
21. Lotto M, Strieder AP, Aguirre APE, Moreira Machado MAA, Rios D, Cruvinel A, et al. Parental perspectives on early childhood caries: A qualitative study. *Int J Paediatr Dent*. 2020;30(4):451-8. doi: 10.1111/ipd.12622
22. Folan MO, Kolawole KA, Oyedele T, Chukumah NM, Onyejaka N, Agbaje H, et al. Association between knowledge of caries preventive practices, preventive oral health habits of parents and children, and caries experience in children resident in sub-urban Nigeria. *BMC Oral Health* [Internet]. 2014[cited 2021 Jan 31];14: 156. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279893/pdf/12903_2014_Article_478.pdf doi:10.1186/1472-6831-14-156
23. Bernabé E, Ballantyne H, Longbottom C, Pitts NB. Early Introduction of Sugar-Sweetened Beverages and Caries Trajectories from Age 12 to 48 Months. *J Dent Res*. 2020;99(8):898-906. doi: 10.1177/0022034520917398
24. Folan MO, El Tantawi M, Ramos-Gomez F, Sabbah W. Early childhood caries and its associations with sugar consumption, overweight and exclusive breastfeeding in low, middle and high-income countries: an ecological study. *PeerJ* [Internet]. 2020[cited 2021 Jan 19];8:e9413. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533058/pdf/peerj-08-9413.pdf> doi:10.7717/peerj.9413
25. Feldens CA, Rodrigues PH, de Anastácio G, Vítolo MR, Chaffee BW. Feeding frequency in infancy and dental caries in childhood: a prospective cohort study. *Int Dent J*. 2018;68(2):113-21. doi:10.1111/idj.12333

РІВЕНЬ САНІТАРНО-ГІГІЄНИЧНИХ ЗНАТЬ ВАГІТНИХ ЖІНОК ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Д.Г. Романюк

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

Резюме

Ранній дитячий карієс розвивається під впливом великої кількості чинників, у тому числі поведінкових, аліментарних та соціальних. Стан здоров'я ротової порожнини матері, її знання з питань профілактики стоматологічних захворювань та ставлення до гігієни ротової порожнини в цілому мають значний вплив на стан стоматологічного здоров'я дитини в майбутньому.

Мета дослідження: встановити рівень санітарно-гігієнічних знань вагітних жінок з питань профілактики стоматологічних захворювань шляхом оцінки результатів анкетування.

Матеріали та методи. Для вивчення рівня знань та навичок майбутніх мам щодо профілактики стоматологічних захворювань нами було проведено анкетування вагітних жінок за допомогою Google-форми. Загальна кількість респондентів склала 101 особу. Опитування відбувалося через соціальні мережі. Використані методи описової статистики. Використані методи описової статистики. У дослідженні витримані всі біоетичні норми, що стосуються клінічних досліджень відповідно до положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати та їх обговорення. Дані опитування засвідчили значну потребу в стоматологічному лікуванні вагітних жінок, яку вони усвідомлюють (55,4 %). Однак реалізується це переважно саме за потребою (52,5 %), а не у формі регулярних профілактичних оглядів. Лише 33,7 % респондентів мають регулярні щорічні стоматологічні огляди, що є ознакою відповідального ставлення до власного здоров'я, проте кратність їх є недостатньою. 10,9 % опитаних нами жінок мають достатній рівень профілактичного стоматологічного забезпечення. Рівень гігієни ротової порожнини вагітних жінок за базовою маніпуляцією «чистка зубів» є таким: 65,35 % респондентів проводять цю маніпуляцію двічі на день, 25,74 % чистять зуби один раз на день, решта робить це нерегулярно. Окрім зубної щітки та пасти для догляду за ротовою порожниною вагітні жінки використовують флоси (70,30 %), ополіскувачі (73,27) та інші предмети та засоби (20,79 %).

Запитання, які стосувалися знань та вмінь вагітних жінок щодо профілактики стоматологічних захворювань у дітей показали, що більшість майбутніх мам не знають елементарні правила догляду за ротовою порожниною дитини. На запитання «Хто/що мотивує Вас до вибору предметів та засобів гігієни ротової порожнини?» лише 18,81 % респондентів сказали, що керуються порадами лікаря-стоматолога. Більшість (64,37 %) обирає продукцію, використовуючи рекламу на телебаченні та в соціальних мережах. 15,84 % опитаних зазначили, що на їхній вибір впливають акційні пропозиції.

Також нами встановлено надмірне використання моноцукридів у харчуванні дітей до трьох років, що є провокуючим чинником для розвитку раннього дитячого карієсу. Передчасним є використання вказаних вище продуктів, що порушує нормальний процес дозрівання емалі тимчасових зубів, як наслідок, швидке її руйнування під впливом карієсогенних чинників.

Висновки. Результати анкетування вагітних жінок показали, що їх санітарно-просвітницький рівень є недостатнім для формування правильних гігієнічних навичок у них та їхніх дітей, а також проведення профілактичних заходів щодо основних стоматологічних захворювань. Зокрема виявлено, що у значній кількості дітей, які народилися та проживають у м. Чернівці, присутні такі карієсогенні чинники, як неналежний режим вигодовування та надмірне споживання вуглеводів у вигляді напоїв та харчових продуктів, недостатній догляд за ротовою порожниною та невчасна кваліфікована стоматологічна допомога.

Ключові слова: вагітні; діти; догляд за ротовою порожниною; профілактика стоматологічних захворювань.

Contact Information:

Doynitsa Romanyuk – postgraduate student of the Department of Pediatric Dentistry of the Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine.
e-mail: romanyuk.d@bsmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0003-3763-4720
Resercher ID: D-4746-2017
ScopusAuthor ID: 57211591187

Контактна інформація:

Романюк Дойніца Григорівна – аспірант кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці, Україна.
e-mail: romanyuk.d@bsmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0003-3763-4720
Resercher ID: D-4746-2017
ScopusAuthor ID: 57211591187

© D.H.Romanyuk, 2022

© Д.Г.Романюк, 2022



Received for editorial office on 10/06/2022
Signed for printing on 25/08/2022

UDC: 616-083.98-053.31:616.89-008.441-
055.25:[616.98:578.834.1]-036.21
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.6

MATERNAL STRESS IN NICU DURING THE COVID-19 PANDEMIC

*H.A. Pavlyshyn, I.M. Sarapuk,
U.V. Saturdayska*

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

Summary

During the COVID-19 pandemic, measures have been taken to reduce the number of contacts between people, restrict visits to medical facilities and patients. These restrictions also affected one of the most vulnerable populations - mothers whose newborns were treated in neonatal intensive care units (NICUs). Infant's admission in the NICU is a disturbing and potentially traumatic event for mothers, as it limits the round-the-clock stay with their children, accompanied by anxiety and worries about the health of the newborn and its further prognosis, makes it impossible to fully fulfill the parental role and independent care for a baby, disrupts the establishment of psychological and physical contact between a mother and a child, which is superimposed on the labile psycho-emotional state of the woman in labor caused by the restructuring of hormonal status.

The aim of the study was to assess the stress level of mothers whose infants needed treatment in the neonatal intensive care unit (NICU) before and during the COVID-19 pandemic, to analyze the impact of quarantine restrictions on the frequency and duration of mother-child visits, as well as on breastfeeding.

Materials and methods. The design included 194 mothers: 67 - mothers whose children were in the NICU before the COVID-19 pandemic and 127 - during the COVID-19 pandemic. Stress sensitivity was assessed using the «Parental Stress Scale: NICU» (PSS: NICU). The study included the results of the survey of mothers whose infants were in the intensive care unit for at least 3 days. Statistical data processing was carried out using the program "STATISTICA 13.0. WINDOWS" with the calculation of mean scores (M). The data were considered reliable at $p < 0.05$. The t-test (for two independent groups) was used to compare numerical data (PSS: NICU scores). The research complies with the bioethical norms of clinical research in accordance with the provisions of the GSR (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (from 04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the Ethical Principles of Scientific Medical Research with Human Participation (1964 -2013), orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009. The research got the permission of the bioethical commission of the Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevskii.

Results of the study and their discussion. During the COVID-19 pandemic, the proportion of mothers who visited their newborns in the NICU by 3 or more times a day decreased (56.69%), while before the pandemic this index was 64.18% (p before and during COVID-19 < 0.05). During the COVID-19 pandemic, the average duration of the mother-newborn visits at the NICU also significantly decreased, only 10.24% of mothers stayed more than 1 hour during the visit with the baby, while this indicator was 89.76% before the pandemic (p before and during COVID-19 < 0.05). The highest level of stress in mothers was associated with the "Parental role alteration" subscale and was 4.15 points during the COVID-19 pandemic and 4.04 points before the pandemic (p before and during COVID-19 < 0.05). During the pandemic, the number of children receiving breast milk decreased by 16.52% (p before and during COVID-19 < 0.05).

Conclusion. The COVID-19 pandemic is a powerful stress factor for mothers of newborns in NICUs, as it limits contact with the child, enhances stress due to impaired parental role and has a negative impact on breastfeeding.

Keywords: Maternal Stress; Neonatal Intensive Care Unit; COVID-19 Pandemic.

Introduction

During the COVID-19 pandemic, measures have been taken to reduce the number of contacts between people, restrict visits to medical facilities and patients [1]. These restrictions also affected one of the most vulnerable populations - mothers whose newborns were treated in neonatal intensive care units (NICUs) [2, 3]. Infant's admission in the NICU is a disturbing and potentially traumatic event for mothers [4], as it limits the round-the-clock stay with their children [5], accompanied by anxiety and worries about the health of the newborn and its further prognosis, makes it impossible to fully fulfill the parental role and independent care for a baby, disrupts the establishment of psychological and physical contact between a mother and a child [6], which is superimposed on the labile

psycho-emotional state of the woman in labor caused by the restructuring of hormonal status [7, 8].

The authors of many scientific studies report an increase in stress, anxiety and depression [9] among the population and especially women at childbirth during the COVID-19 pandemic [10]. Quarantine restrictions related to COVID-19, such as increased anxiety about the health of newborns, the need for physical distancing, restrictions on visits to intensive care units, general reorganization of health care services and reduced social and family support contribute to increased stress levels among mothers [11, 12] whose children are treated in the NICU [13, 14]. It is also reported, that increased mother's stress leads to impaired lactation and contact with a baby, impaired parental role [15].

The aim of the study was to assess the stress level

of mothers whose infants needed treatment in the NICU before and during the COVID-19 pandemic, to analyze the impact of quarantine restrictions on the frequency and duration of mother-child visits, as well as on breastfeeding.

Materials and methods. The study was conducted at the perinatal centers of Ternopil region. The design included 194 mothers: 67 - mothers whose children were in the NICU before the COVID-19 pandemic and 127 - during the COVID-19 pandemic. Sensitivity to stress was assessed using the questionnaire "Parental Stress Scale: NICU" (PSS: NICU), which includes 26 items divided into 3 subscales of questions: Sound and Light (Block 1), Infant's Appearance and Behavior (Block 2) and Parental Role alteration (Block 3). Using a Likert scale, mothers were asked to estimate from 1 to 5 points how stressful the experience described in each item was for them. A score of 1 means that this factor does not cause stress and 5 means extremely stressful factor. NA (no experience) corresponds to a situation that a mother has not experienced so far, and the corresponding item was not taken into account in the analysis of the data, so the results were calculated based on the number of questions scored. The study took into account only the results of the survey of mothers whose children were in the intensive care unit for at least 3 days.

Statistical data processing was carried out using the program "STATISTICA 13.0. WINDOWS" with the calculation of mean scores (M). The data were considered reliable at $p < 0.05$. The t-test (for two independent groups) was used to compare numerical data (PSS: NICU scores).

The research complies with the bioethical norms of clinical research in accordance with the provisions of the GSR (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (from 04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the Ethical Principles of Scientific Medical Research with Human Participation (1964 -2013), orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009. The research got the permission of the bioethical commission of the Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevskii.

Results of the study and their discussion. A survey of 194 mothers was conducted. Among the respondents: 67 - mothers whose children were in the NICU before the COVID-19 pandemic (26 mothers (38.81%) of full-term newborns and 41 mothers (61.19%) of preterm newborns) and 127 - during the COVID-19 pandemic (27 (21.26%) and 100 (78.74%), respectively) (p before and during COVID-19 < 0.05). The social status of respondents and factors that may affect the level of stress were analyzed (Table 1).

Table 1.

Potential stress inducing factors in mother

Factors	Before COVID-19	During COVID-19
Age 35 years and older	8 (11,94%)	21 (16,54%)
Marital status: single	2 (2,99%)	11 (8,66%)
This child is the 1st in the family	37 (55,22%)	60 (47,24%)
Higher education of mother	41 (61,19%)	64 (50,39%)
Depression before childbirth	17 (25,37%)	19 (14,96%)

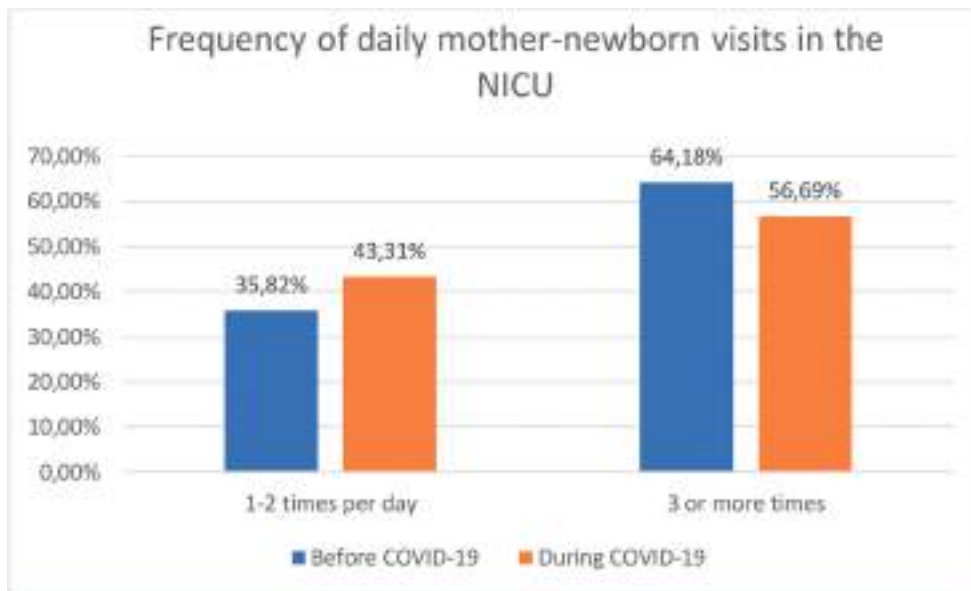
P before and during COVID-19 < 0.05

The proportion of mothers who visited their newborns in the NICU by 3 or more times a day decreased (56.69%) during the COVID-19 pandemic, while this indicator was 64.18% before the pandemic (p before and during COVID-19 < 0.05). Respectively, the proportion of mothers who visited their babies in the NICU 1-2 times a day increased (43.31%) during the COVID-19, before the pandemic - 35.82% (p before and during COVID-19 < 0.05) (Fig. 1).

The average duration of the mother-newborn visits in the NICU also significantly decreased during the COVID-19 pandemic, with only 10.24% of mothers staying more than 1 hour during the visit to babies, while this indicator was 89.76% before the pandemic (p

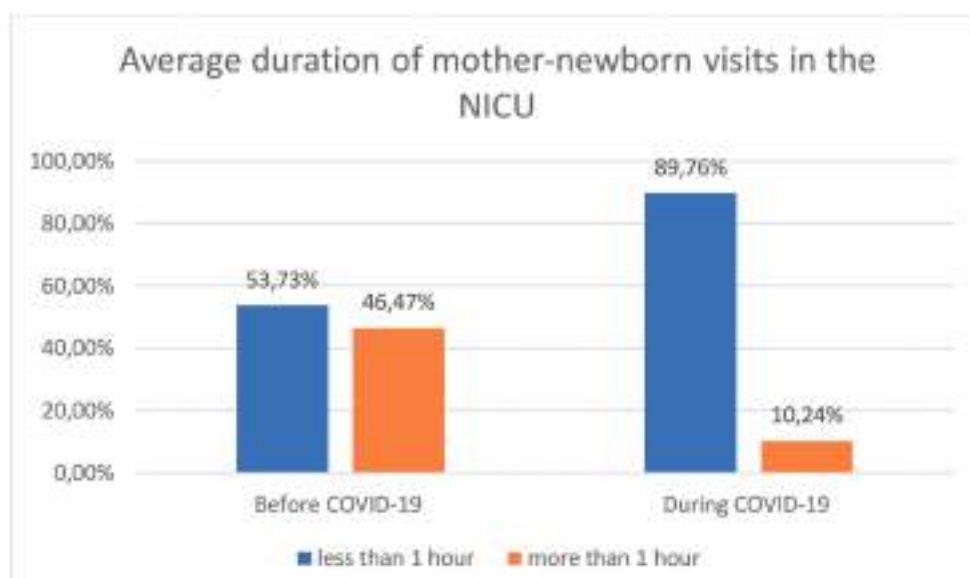
before and during COVID-19 < 0.05) (Fig. 2). Similar changes in the mode of visits are described in the scientific researches by other authors [5].

It was found that the highest level of stress in mothers was associated with the block "Parental role alteration" (4.15 points during the COVID-19 pandemic and 4.04 points before the pandemic, (p before and during COVID-19 < 0.05), which reflects the result of quarantine restrictions in the NICU and shows that restrictions on parental involvement in newborn care increase stress levels. The presence and involvement of parents in the infant's care is essential to reduce the stress level and provide optimal care for both the preterm or sick infant and to improve the psychological condition of a mother.



p before and during COVID-19 < 0.05

Fig.1 Frequency of daily mother-newborn visits in the NICU



p before and during COVID-19 < 0.05

Fig.2 Average duration of mother-newborn visits in the NICU

Stress level associated with the Infant's Appearance and Behavior block was also increased during the COVID-19 pandemic: 3.27 points during the COVID-19 pandemic and 3.21 before COVID-19, but this difference was not statistically significant (*p* before and during COVID-19 > 0.05).

The lowest level of stress in mothers was caused by Sound and Light stimuli in the NICU: 2.52 points before the pandemic and 2.12 during the pandemic (*p* before and during COVID-19 < 0.05), which can be explained by the decreasing of the number and duration of mother-newborn visits at the NICU during the COVID-19 pandemic.

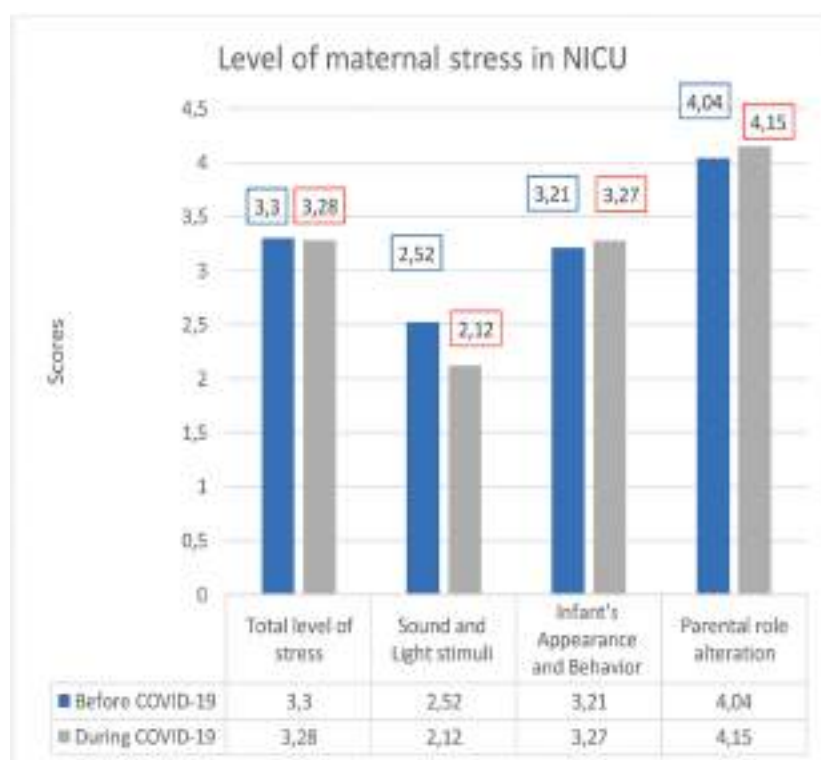
No significant difference was found between the total score of PSS: NICU questionnaire before (3.3 points) and during (3.28 points) the COVID-19 pandemic (*p* before and during COVID-19 > 0.05), which is also confirmed by studies of the other authors [13] (Fig. 3).

The influence of the COVID-19 pandemic on

the breastfeeding of newborns in the NICU was also revealed. The number of children receiving breast milk decreased by 16.52% during the pandemic (*p* before and during COVID-19 < 0.05), which can be explained by increased maternal stress levels, restrictions of visits and physical contacts between a mother and a child, and reduced duration of mother-child visits (Fig. 4).

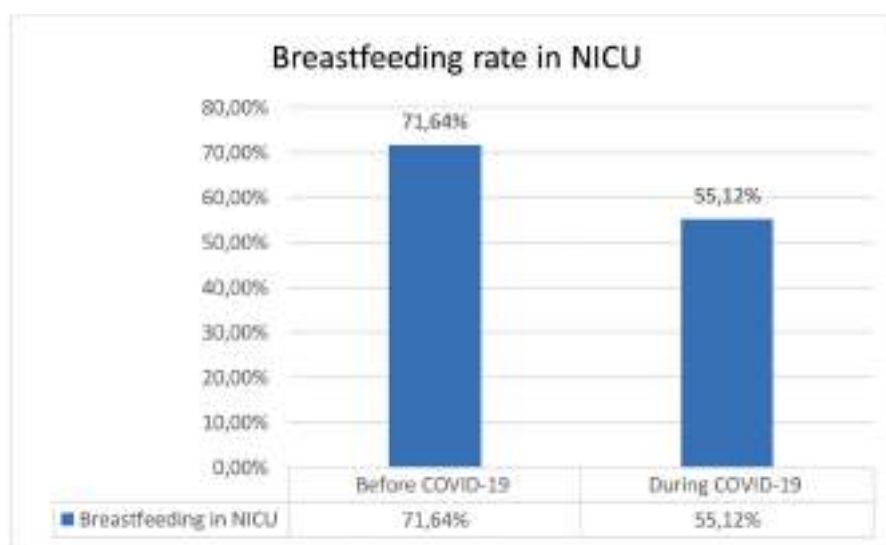
Conclusion

The COVID-19 pandemic is a powerful stressor for mothers whose infants treated in NICUs. The parental role alteration is the most stressful factor for mothers. The decreasing of mothers' visits to the NICU and its duration during the pandemic were found. These factors have a negative impact on lactation and the breastfeeding rate in NICUs. Therefore, clinicians and researchers should implement new strategies to provide family-centered care in the NICU during and after the COVID-19 pandemic.



p before and during COVID-19 < 0.05

Fig. 3 Level of maternal stress in the NICU



p before and during COVID-19 < 0.05

Figure 4. Breastfeeding rate in NICU

References

1. Raho L, Bucci S, Bevilacqua F, Grimaldi T, Dotta A, Bagolan P, et al. The NICU during COVID-19 Pandemic: Impact on Maternal Pediatric Medical Traumatic Stress (PMTS). *Am J Perinatol.* 2022;39(13):1478-83. doi: 10.1055/a-1717-4021
2. Lefkowitz DS, Baxt C, Evans JR. Prevalence and correlates of posttraumatic stress and postpartum depression in parents of infants in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). *J Clin Psychol Med Settings.* 2010;17(3):230-7. doi: 10.1007/s10880-010-9202-7.
3. Ivashchuk A, Guillen U, Mackley A, Locke R, Sturtz W. Parental protective factors and stress in NICU mothers and fathers. *J Perinatol.* 2021;41(8):2000-8. doi: 10.1038/s41372-020-00908-4
4. Varma JR, Nimbalkar SM, Patel D, Phatak AG. The Level and Sources of Stress in Mothers of Infants Admitted in Neonatal Intensive Care Unit. *Indian J Psychol Med.* 2019;41(4):338-42. doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_415_18
5. Lavizzari A, Klingenberg C, Profit J, Zupancic JAF, Davis AS, Mosca F, et al. International comparison of guidelines for managing neonates at the early phase of the SARS-CoV-2 pandemic. *Pediatr Res.* 2021;89(4):940-51. doi: 10.1038/s41390-020-0976-5
6. Erdei C, Feldman N, Koire A, Mittal L, Liu CHJ. COVID-19 Pandemic Experiences and Maternal Stress in Neonatal Intensive Care Units. *Children (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2021 Sep 22];9(2):251. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/2/251> doi: 10.3390/children9020251
7. Polloni L, Cavallin F, Lolli E, Schiavo R, Bua M, Volpe B, et al. Psychological Wellbeing of Parents with Infants Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit during SARS-CoV-2 Pandemic. *Children (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2021 Sep 26];8(9):755. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/9/755> doi: 10.3390/children8090755
8. Ancora G, Simone N. Becoming parents in NICU During the COVID pandemic: challenges and opportunities. *Dev. Observer* [Internet]. 2021[cited 2021 Sep 27]; 14:1. Available from: <https://scholarworks.iu.edu/journals/index.php/do/article/view/31812> doi: 10.14434/do.v14i1.31812
9. Trumello C, Candelori C, Cofini M, Cimino S, Cerniglia L, Paciello M, et al. Mothers' Depression, Anxiety, and Mental Representations After Preterm Birth: A Study During the Infant's Hospitalization in a Neonatal Intensive Care Unit. *Front Public Health* [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 28];7:6:359. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2018.00359/full> doi: 10.3389/fpubh.2018.00359
10. Kumar N, Mallick AK. Maternal stress in neonatal intensive care unit very often overlooked by health professionals. *Ind Psychiatry J.* 2020;29(1):130-3. doi: 10.4103/ipj.ipj_88_19
11. Arnon S, Diamant C, Bauer S, Regev R, Sirota G, Litmanovitz I. Maternal singing during kangaroo care led to autonomic stability in preterm infants and reduced maternal anxiety. *Acta Paediatr.* 2014;103(10):1039-44. doi: 10.1111/apa.12744
12. Filippa M, Monaci MG, Grandjean D. Emotion Attribution in Nonverbal Vocal Communication Directed to Preterm Infants. *J Nonverbal Behav.* 2019;43:91-104. doi: 10.1007/s10919-018-0288-1
13. Manuela F, Barcos-Munoz F, Monaci MG, Lordier L, Camejo MP, De Almeida JS, et al. Maternal Stress, Depression, and Attachment in the Neonatal Intensive Care Unit Before and During the COVID Pandemic: An Exploratory Study. *Front Psychol* [Internet]. 2021[cited 2021 Sep 28];12:734640. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2021.734640/full> doi: 10.3389/fpsyg.2021.734640
14. van Veenendaal NR, Deierl A, Bacchini F, O'Brien K, Franck LS. Supporting parents as essential care partners in neonatal units during the SARS-CoV-2 pandemic. *Acta Paediatr.* 2021;110(7):2008-22. doi: 10.1111/apa.15857
15. Surmeli Onay O, Sarilar TD, Taskiran Tepe H, Ozen H, Tekin N. The Relationship of Breastfeeding Patterns in the Neonatal Intensive Care Unit to Maternal Symptoms of Anxiety and Depression. *Breastfeed Med.* 2021;16(3):251-7. doi: 10.1089/bfm.2020.0223
16. Hudak ML. Consequences of the SARS-CoV-2 pandemic in the perinatal period. *Curr Opin Pediatr.* 2021;33(2):181-7. doi: 10.1097/MOP.0000000000001004
17. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):36-46. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.007
18. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(6):469-77. doi: 10.1097/INF.0000000000002700
19. Galderisi A, Lolli E, Cavicchiolo ME, Bonadies L, Trevisanuto D, Baraldi E. The aftermath of SARS-CoV-2 in NICU: saving or checking accounts? Projected cost-effectiveness analysis. *Eur J Pediatr.* 2021;180(5):1631-5. doi: 10.1007/s00431-020-03884-1
20. Molloy EJ, Lavizzari A, Klingenberg C, Profit J, Zupancic JAF, Davis AS, et al. Neonates in the COVID-19 pandemic. *Pediatr Res.* 2021;89(5):1038-40. doi: 10.1038/s41390-020-1096-y
21. Soomann M, Wendel-Garcia PD, Kaufmann M, Grazioli S, Perez MH, Hilty MP, et al The SARS-CoV-2 Pandemic Impacts the Management of Swiss Pediatric Intensive Care Units. *Front Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2021 Sep 30];10:761815. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.761815/full> doi: 10.3389/fped.2022.761815
22. Cavicchiolo ME, Trevisanuto D, Lolli E, Mardegan V, Saieva AM, Franchin E, et al. Universal screening of high-risk neonates, parents, and staff at a neonatal intensive care unit during the SARS-CoV-2 pandemic. *Eur J Pediatr.* 2020;179(12):1949-55. doi: 10.1007/s00431-020-03765-7
23. Murray PD, Swanson JR. Visitation restrictions: is it right and how do we support families in the NICU during COVID-19? *J Perinatol.* 2020;40(10):1576-81. doi: 10.1038/s41372-020-00781-1
24. Kharrat A, Neish A, Diambomba Y, Jain A. Non-COVID co-morbidity: potential indirect consequences of the SARS-CoV-2 pandemic in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2021;109:65-67. doi: 10.1016/j.jhin.2020.12.010
25. Vance AJ, Malin KJ, Miller J, Shuman CJ, Moore TA, Benjamin A. Parents' pandemic NICU experience in the United States: a qualitative study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2021 Sep 30];21(1):558. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-03028-w> doi: 10.1186/s12887-021-03028-w
26. Indrio F, Mantovani MP, Salatto A, Rinaldi M, Dargenio VN, Cristofori F, et al. Retrospective Study on Breastfeeding Practices by SARS-COV-2 Positive Mothers in a High Risk Area for Coronavirus Infection. *Turk Arch Pediatr.* 2021;56(5):479-84. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.21156

МАТЕРИНСЬКИЙ СТРЕС У ВІТН ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19

Г.А. Павлишин, І.М. Сарапук, У.В. Сатурська

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

Резюме

Під час пандемії COVID-19 були прийняті заходи щодо зменшення кількості контактів між людьми, обмеження відвідування лікувальних закладів та пацієнтів. Дані обмеження також вплинули на одну з найбільш вразливих верств населення – матерів, чий новонароджений діти знаходились на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). Госпіталізація малюка у ВІТН є тривожною та потенційно травматичною подією для матерів, оскільки обмежує цілодобове перебування зі своєю дитиною, супроводжується переживанням за стан здоров'я новонародженого та подальший його прогноз, унеможливає повноцінне виконання батьківської ролі та самостійний догляд за малюком, порушує налагодження психологічного та фізичного контакту між матір'ю та дитиною, що накладається на лабільний психоемоційний стан породіллі, спричинений перебудовою гормонального статусу.

Мета дослідження - оцінити рівень стресу матерів, немовлята яких потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) до та в умовах пандемії COVID-19, проаналізувати вплив карантинних обмежень на частоту та тривалість відвідувань дітей, а також на вигодовування грудним молоком.

Матеріали та методи. У дизайн включено 194 матері: 67 – матері, діти яких перебували у ВІТН до пандемії COVID-19 та 127 – під час пандемії COVID-19. Чутливість до стресу була оцінена за допомогою опитувальника «Шкала батьківського стресу: ВІТН» (PSS: NICU). У дослідженні враховувались лише результати анкетування матерів, чий діти перебували у відділенні інтенсивної терапії не менше 3 днів. Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми «STATISTICA 13.0. WINDOWS» з розрахунком середніх балів (М). Дані вважали достовірними при $p < 0,05$. Для порівняння числових даних (Шкала батьківського стресу: ВІТН) використовувався t-критерій (для двох незалежних груп). Дослідження відповідають біоетичним нормам клінічних досліджень відповідно до положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.. На проведення досліджень отримано дозвіл біоетичної комісії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час пандемії COVID-19 зменшилась частка матерів, які відвідували новонароджених у ВІТН три і більше разів на день (56,69%), у той час як до пандемії даний показник становив 64,18% (р до та під час COVID-19 $< 0,05$). Під час пандемії COVID-19 також суттєво скоротилась середня тривалість візиту новонародженого у ВІТН, лише 10,24% матерів перебували більше 1 години протягом візиту з малюком, тоді коли до пандемії цей показник становив 89,76% (р до та під час COVID-19 $< 0,05$). Найвищий рівень стресу у матерів був пов'язаний із блоком «Порушення батьківської ролі» і становив 4,15 балів під час пандемії COVID-19 та 4,04 балів до пандемії (р до та під час COVID-19 $< 0,05$). Під час пандемії зменшилась кількість дітей, що отримували грудне молоко на 16,52% (р до та під час COVID-19 $< 0,05$).

Висновок. Пандемія COVID-19 є потужним стресовим фактором для матерів новонароджених дітей у ВІТН, оскільки обмежує контакт з дитиною, провокує стрес у зв'язку з порушенням батьківської ролі та має негативний вплив на лактацію.

Ключові слова: материнський стрес; відділення інтенсивної терапії новонароджених; пандемія COVID-19.

Контактна інформація:

Halyna Pavlyshyn – MD, PhD, Chief of Pediatric Department №2, Ternopil State Medical University named by I. Ya. Horbachevskiy (Ternopil, Ukraine)

E-mail: halynapavlishin@gmail.com

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

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

Iryna Sarapuk - Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 2 of Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevskiy, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine.

e-mail: prostoirusya@ukr.net

ORCID ID: 0000-0003-4206-0995

Ulyana Satura - postgraduate student of the Department of Pediatrics №2 of the Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevskiy Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine.

e-mail: satura_uv@tdmu.edu.ua

Contact Information:

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

e-mail: halynapavlishin@gmail.com

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

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

Сарапук Ірина Мирославівна – к.мед н, доцент кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

e-mail: prostoirusya@ukr.net

ORCID ID: 0000-0003-4206-0995

Сатурська Уляна Володимирівна – аспірант кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)

e-mail: satura_uv@tdmu.edu.ua

© Н.А. Pavlyshyn, I.M. Sarapuk, U.V. Satura, 2022

© Г.А. Павлишин, І.М. Сарапук, У.В. Сатурська, 2022



Received for editorial office on 07/06/2022
Signed for printing on 15/08/2022

UDC:618.36:[618.33:616.12-007]
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.7

**Duderina Y.V., Kelichevich S.M.,
Govseev D.A., Galagan V.A.**

Municipal Non-Profit Enterprise
Kyiv City Maternity
Hospital No. 5, Kyiv, Ukraine
State Institution "Lukyanova
Institute of Paediatrics, Obstetrics
and Gynaecology of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine"

MORPHOLOGICAL AND
IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES
OF THE PLACENTA AND PLACENTAL
FACTOR IN WOMEN IN LABOR WITH
ISOLATED CONGENITAL HEART
DISEASE IN THE NEWBORN

Summary

Introduction. Congenital heart defects (CHD) in the fetus may affect the course of pregnancy and cause alterations in the functioning of systems and metabolic and haemodynamic abnormalities in the pregnant woman. The relevance of the problem of CHD is primarily due to their high incidence in newborns (5-9 per 1000 live births), depending on the geographical differences and a significant proportion of multiple congenital malformations and the need for surgical treatment in the neonatal period. The placenta as one of the least studied human organs plays not only a crucial role in the process of organogenesis, but also in the "programming" of human health after fetal and newborn periods. For today, it's important to determine the association between the CHD and placental abnormalities, the nature and consequences of which need further study.

Objective. To study the morphological and immunohistochemical features of placental structures in parturients with isolated congenital heart defects in the newborn.

Materials and methods. Over the period 2020-2021, 90 pregnant women aged 17 to 39 years (mean age 28.36 ± 5.08) who gave birth at 37-41 weeks, and their placentas, of which 30 had different forms of CHD in the newborn, were examined on a hospital-based sample. Patients were divided into two groups: study - women with CHD in the newborn, and control - somatically healthy mothers with healthy children. Given the different etiologies of cardiovascular defects in fetus, as well as the presence of different risk factors for their occurrence, in order to minimize their impact on the emergence of isolated CHD, considered appropriate selection criteria for pregnant women with non-syndromic forms of cardiovascular defects, as the presence of genetic syndrome can affect intrauterine fetal development, which makes it impossible to determine a single effect of CHD development. The selection criteria in this study included: somatically healthy woman, unburdened pregnancy, natural insemination (without using of reproductive technologies), the presence of an isolated heart disease in the fetus, confirmed by a cardiologist using echocardiography. Organometric, macroscopic, general histological and immunohistochemical methods were used to study placental morphology and placental factors.

Results. Analyzing the data on the morphological features of placentas from women with CHD in the newborn, we should note the presence of circulatory disorders in 60% of cases, namely, multiple infarcts, complete or partial obliteration of arteries and arterioles with perivascular fibrosis (in stem villi -15%, intermediate - 10%, terminal - 10%), reduced number of fetal vessels in the terminal villi and syncytiocapillary membranes, abrupt vasodilation of intermediate villi. Complete or partial replacement of the villous epithelium with fibrinoid masses in 20% was also detected. Immunohistochemical study of placental growth factor showed less pronounced expression in syncytia, decidual sheath and stromal cells (1-2 points) compared with control (2-3 points).

Conclusions. The revealed morphological and immunohistochemical changes in the placental barrier at different levels refer to the damage of maternal and fetal placenta structures of parturients with isolated neonatal heart disease, which lead to impaired stromal-vascular processes with reduced perfusion. This confirms the world data on the presence of placental-cardiac axis and can be a predictor of CHD at the early stages of the placental structure study, as well as in further prediction of the child's health.

Key words: Pregnancy, placenta, congenital heart disease, placental growth factor.

Introduction

Congenital heart and vascular pathology is a significant medical and social problem, with the potential for adverse child development and, in some cases, a life-threatening health problem that has implications for the sustainable development of society [1,2,3]. Congenital heart defects (CHD) in the fetus can affect the course of pregnancy and cause alterations in the functioning of systems and metabolic and haemodynamic abnormalities in a pregnant woman [4,5]. The relevance of the problem of CHD is primarily due to its high frequency in

newborns (5-9 per 1000 live births), depending on geographical differences, and a significant proportion of multiple congenital malformations and the need for surgical treatment in the neonatal period [6,7,8].

It is known that the human placenta as a unique highly structured organ acting as a link between the mother and fetus at the very beginning of human development and plays a crucial role in the processes of organogenesis. The association between CHD and placental abnormalities is now relevant, the nature and consequences of which require further investigation [9,10]. Among a number of causes

of obstetric pathology, fetal development and the formation of birth defects, one of the main places is occupied by morphological changes in the placenta, a feature of which is the appearance of inactive microvessels and hypertrophic processes in the epithelium and connective tissue of villi, in some cases of children born with CHD [11,12,13].

The placenta, as one of the least studied human organs, plays not only a crucial role in the process of organogenesis, but also in the 'programming' of human health beyond the fetal and neonatal period. Interesting data were obtained in the form of a direct correlation of indicators of the structural components of the female placenta, namely changes in the placental stroma, intervillous space and trophoblast in the presence of fetal heart defect [14,15,16]. Placentation and early fetal cardiovascular development can be linked in several ways, giving rise to the notion that these abnormalities are mutually reinforcing. In pregnant women having fetuses with CHD, an imbalance of pro- and anti-angiogenic factors in both maternal and umbilical cord blood has been observed [17,18,19]. According to current thinking, the development and nature of fetal cardiovascular abnormalities may be a predictor for placental development and function during pregnancy [20,21,22]. Morpho-functional placental abnormalities lead to changes in the placental-fetal relationship and the formation of pathology in the fetus [23,24]. Given the significant number of unplanned pregnancies, they can be considered the risk factors for the development of fetal cardiovascular abnormalities, requiring the study of the clinical and anamnestic data of the pregnant woman.

To date, studies on the relationship between placental function, placental morphology and the development of fetal CHD have been ongoing and, in most cases, are hypothetical [25]. Despite considerable progress in understanding the mechanisms that play a major role in the formation of the cardiovascular system, the etiology of CHD in most cases remains uncertain and requires further investigation.

Objective of the study. To study the morphological and immunohistochemical features of placenta structures in parturients with isolated congenital heart disease in the newborn.

Materials and methods. Over the period 2020-2021, 90 pregnant women aged 17 to 39 years (mean age 28.36 ± 5.08) who gave birth at 37-41 weeks, and their placentas, of which 30 had different forms of CHD in the newborn, were examined on a hospital-based sample. The study was carried out on the basis of two specialized medical institutions: the Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Maternity Hospital No.5" with the participation of obstetrician-gynaecologists, ultrasound technicians, geneticists and pathologic morphology laboratory of the State Institution "Academician Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Patients were divided into two groups: the study group - women with CHD in the newborn, and the control group - somatically healthy

women giving birth to healthy children. Given the different etiologies of fetal cardiovascular malformations and the presence of different risk factors for their occurrence, in order to minimize their impact on the occurrence of isolated CHD, it was considered appropriate to define selection criteria for pregnant women with non-syndromic forms of cardiovascular malformations, because the presence of genetic syndrome may have an impact on the intrauterine development of the fetus, which makes it impossible to determine a single effect of cardiac malformations. The selection criteria for the study group were: a somatically healthy woman, unburdened pregnancy, natural insemination (without the use of reproductive technology), and the presence of an isolated fetal heart defect confirmed by a cardiologist by echocardiography. One of the selection criteria was also the absence of an increased risk of fetal chromosomal abnormalities by prenatal genetic screening in the first and second trimesters of pregnancy, or by invasive prenatal diagnosis in both groups. The genetic screening programs were assessed and the baby was examined by a geneticist. Ultrasonography was performed using Esaote MyLab X8 (Italy). The following methods were used to study placental morphology and placental factors:

organometric - included measurement of placental mass, placental dimensions (maximal and minimal diameter, maximal and minimal thickness), diameter and thickness of the umbilical cord, and fetoplacental index (FPI);

macroscopic - studied from 32 stigmas. These were placental tissue integrity, placental reconstruction, maternal fetal surface shape, umbilical cord;

general histological - performed according to the standard scheme. From the placenta tissue fixed in neutral formalin, 6 pieces were cut through the entire thickness (2 from the edge; 2 from the paracentral part, 2 from the central zone of the placenta). Material was processed in paraffin wax, sections were stained with hematoxylin-eosin and van Gizon macrofuchsin;

immunohistochemical is a polymer-based antigen detection method using Ultra Vision systems, with reagents from Thermo scientific. Placental growth factor (PIGF) was tested using this method.

By decision of Bioethics Committee No 138 of 10.11.2020 the study did not contain increased risk for research subjects and was carried out in accordance with existing bioethical norms and scientific standards for clinical research involving patients.

In this study, statistical processing of numerical material was used, with upper and lower limits of numerical values in statistical samples.

Results and their discussion. Characterizing the morphological features of placenta structures in women with CHD in the neonate, it should be noted that the weight of placentas in women ranged from 300 to 650 g and averaged (465 ± 15.5) g.

It was noted that 40% of the placentas had a rim and 10% a roll (1.0-2.5 cm wide). In 80% of observations, infarcts were found centrally, paracentrally and marginally, measuring 1-4 cm, and in one observation up to 8 infarcts (Figure 1).

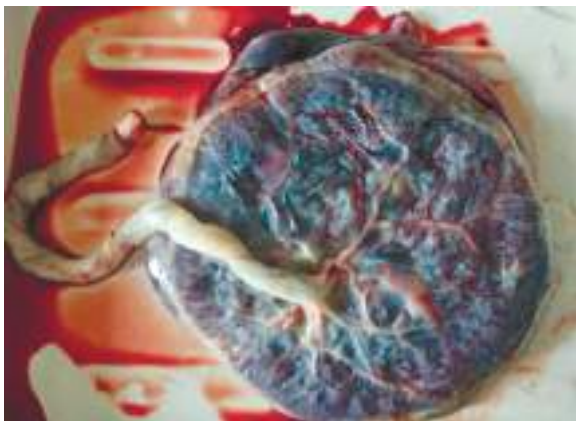


Figure 1. Placenta with multiple infarcts located centrally, paracentrally and subchorionally in the thickness

In one case, there was a bilobate placenta. Attachment of the umbilical cord was paracentral in most cases. In two cases, an abnormal vascular attachment was detected (Figure 2).



Figure 2. Abnormal attachment of vessels of the umbilical cord of the placenta

Fetal membranes in 80% of cases were thin, greyish-white, with moderate oedema and small, focal masses (amnion nodosum), which were diffuse white nodules. In 40% of the placentas, the umbilical cord was thickened by moderate oedema. Maternal surface was spongy and moderately lobulated. Sulci were predominantly variable in depth, with the majority of placentas showing congestion (50%). Histoarchitectonics of the villous tree showed proportional branching, characteristic density of villi in the intervillous space. Histological assessment of the maturity of the villous tree revealed sufficient maturity. The structure of the villi in 90% of the cases corresponded to 37-41 weeks of gestation (Figure 3).

In some placentas, single microfoci of maternal infarcts (according to the new classification Amsterdam, 2015), which were detected only at the histological level in the deep layers of the chorionic villi, indicating a partial reduction of placental vascular processes and their importance for the clinic is not noted (no symptoms, newborns were born with a weight of 2800-3000 g, Apgar score of 7-8 points). Literature data indicate their importance in massive changes occupying more than 30% of the area.

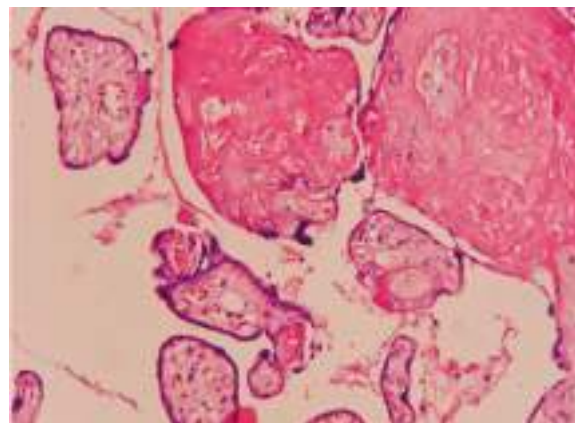


Figure 3. Structure of the villi; hematoxylin-eosin staining

Also, in part of the observations, the stem and intermediate villi are surrounded by areas of maternal infarcts or obscured by fibrinoid. In such areas the villous epithelium was completely or partially absent and replaced by fibrinoid masses. It should be noted that the lumen of the vessels was of uneven width and blood filling.

Complete or partial obliteration of the arteries and arterioles with perivascular fibrosis was observed in some villi (Figure 4).

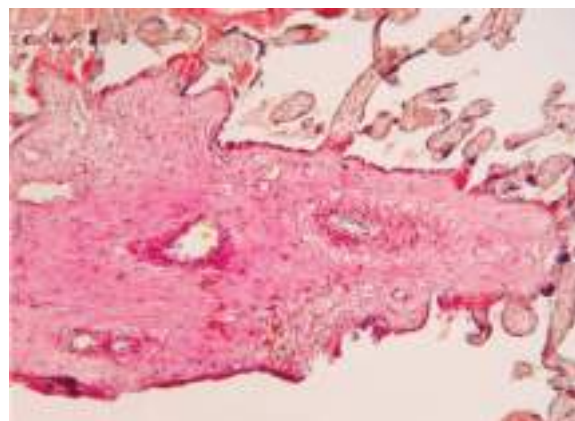


Figure 4. Alterations of the fetal villous vessels; hematoxylin-eosin staining

In some of the placentas from women with fetal CHD, there was a reduction in the number of syncytio-capillary membranes and fetal vessels in the terminal villi.

There was also a dramatic dilation of the vessels of the intermediate villi (Figure 5).

On immunohistochemical examination of placental growth factor, there was less expression in the syncytia, decidua and villous stromal cells in the study group compared to the control group, which was 1-2 points.

Macroscopically, the placentas of the control group were mostly oval in shape. The weight of the placentas of women in the control group ranged from 420-580 grams ($m=500 \pm 30.5$ g). The fetal surface of all the placentas examined was smooth, grayish-blue in color. The fetal membranes were thin. The umbilical cord vessels were represented by two arteries and one vein. In some observations, the umbilical cord was thickened due to oedema. The sulci were predominantly non-deep, in most cases

with uniform blood flow. Ischemic infarcts were detected in 15% of placentas, predominantly in the paracentral and marginal zones, of elastic consistency. A rim 1.0 to 2.0 cm wide was found in 10% of the placentas. The attachment of the umbilical cord was paracentral in most placentas. Maternal surface of spongy consistency, moderately lobulated. The sulci were predominantly shallow, most placentae exhibit full-thickness (70%).

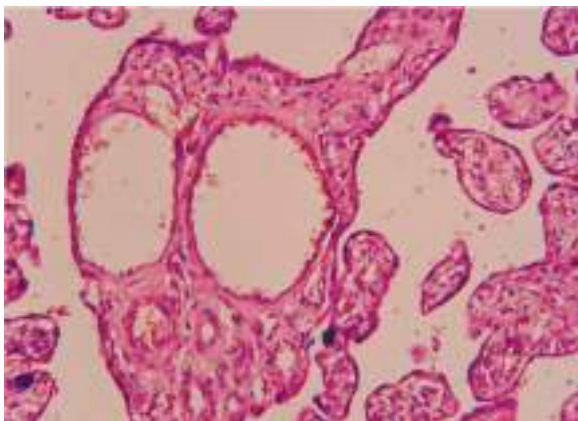


Figure 5. Dramatic dilatation of the vessels of the intermediate villi; hematoxylin-eosin staining.

On histological examination, the decidual layer in 20% of observations showed the foci of oedema, decidual vessels were dilated, full of blood, with thrombi in places and perivascular haemorrhages in the underlying tissues.

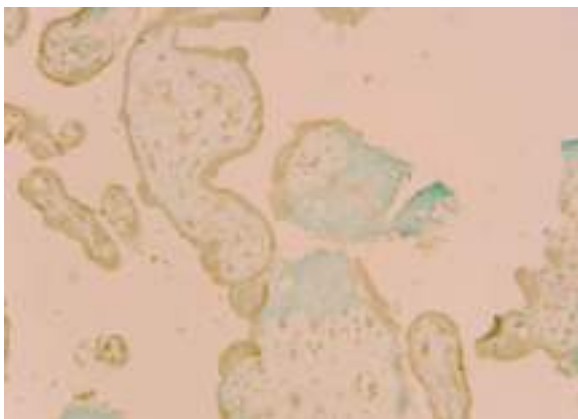


Figure 6. PIGF expression (1 point) in the syncytiotrophoblast of villi. Immunohistochemical reaction of MKAT PIGF

Moderate Wharton's jelly oedema was observed in the umbilical cord in 20% of the placenta. The amniotic covering is predominantly single-layered cubic or cylindrical epithelium with focal signs of dystrophy and desquamation.

Chorionic plate connective tissue fibres were of irregular density and heterogeneous orientation. The lumen of the plate vessels was irregular in width and blood filling. The walls of most veins were



Figure 7. Structure of the villi; hematoxylin-eosin staining. irregularly thickened, their lumen dilated and full of blood.

The histoarchitectonics of the villous tree was marked by proportional branching and a characteristic density of villi in the intervillous space. Histological assessment of the villous tree revealed its adequate maturity. The structure of the villi in 90% of the observations corresponded to 37-41 weeks of gestation (Figure 7).

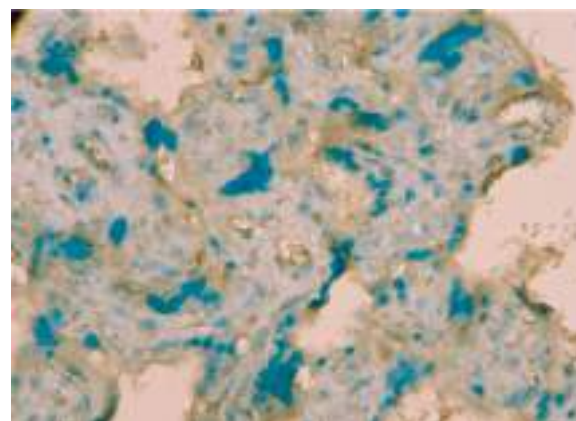


Figure 8. PIGF expression in the villous syncytia (2-3 points). Immunohistochemical reaction of MKAT PIGF.

In contrast to the study group, in the control group, immunohistochemical examination of placental growth factor showed more pronounced expression in the syncytium, decidua and intermediate and stem villi and was 2-3 points (Figure 8).

The comparative characteristics of the data obtained from the control group and the study group are shown in Tables 1,2. Conclusions. The

Table 1

Morphological features of the placenta of the study group compared to the control group

Groups	Hystology		
	Circulatory disorders	Fibrosis	Intervillous fibrinoid
Study	focal 60%	Stem villi 15%; intermediate 10%; terminal 10%	Біля 20%
Control	single 1%	Focally in stem, intermediate and terminal villi 1%	10 %

Table 2

PIGF marker expression in placenta structures of women with fetal CHD compared with the control group (in points)

Groups	Chorionic villi syncytium	Villi stroma	Decidua
Study	1-2 points	1-2 points	1-2 points
Control	2-3 POINTS	2-3 points	2-3 points

morphological and immunohistochemical changes identified in the placental barrier at different levels concern damage to the maternal and fetal placental structures of parturients with isolated neonatal heart defect, which leads to impaired stromal and vascular processes with reduced perfusion. This confirms the worldwide evidence for a placental-cardiac axis and may be a predictor of CHD in the early stages of the placental structure study, as well as in further predicting the health of the child.

Prospects for further research. A research

perspective is to further investigate clinical and laboratory characteristics to determine the contribution of abnormalities in placental morphology and function in a pregnant woman with CHD in the neonate and to provide recommendations for a pregnancy protocol.

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

Sources of funding. Self-financing.

References

1. Znak O, Dudnik V, Zubarenko O, Koloskova O, Ovcharenko L, Sorokman T, та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина 1). Здоров'я дитини. 2018; 13(1): 1–11. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059
2. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*. 2014;130(9):749-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008396
3. Russell M. W., Chung W. K., Kaltman J. R., Miller T. A. (2018). Advances in the understanding of the genetic determinants of congenital heart disease and their impact on clinical outcomes. *J. Am. Heart Assoc.* 2:7. doi:10.1161/JAHA.117.006906
4. Till SR, Everetts D, Haas DM. Incentives for increasing prenatal care use by women in order to improve maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD009916. doi: 10.1002/14651858.CD009916.pub2
5. Ou Y, Mai J, Zhuang J, Liu X, Wu Y, Gao X, et al. Risk factors of different congenital heart defects in Guangdong, China. *Pediatr Res*. 2016;79(4):549-58. doi: 10.1038/pr.2015.264
6. Krasuski RA, Bashore TM. Congenital Heart Disease Epidemiology in the United States: Blindly Feeling for the Charging Elephant. *Circulation*. 2016;134(2):110-3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023370
7. Leon RL, Mir IN, Herrera CL, Sharma K, Spong CY, Twickler DM, et al. Neuroplacentology in congenital heart disease: placental connections to neurodevelopmental outcomes. *Pediatr Res*. 2022;91(4):787-94. doi: 10.1038/s41390-021-01521-7
8. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL, et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2018[cited 2022 Sep 28];138(21):e653-e711. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555769/> doi: CIR.0000000000000606
9. Camm EJ, Botting KJ, Sferruzzi-Perri AN. Near to One's Heart: The Intimate Relationship Between the Placenta and Fetal Heart. *Front Physiol*. 2018;9:629. doi: 10.3389/fphys.2018.00629
10. Alenezi AM, Albawardi NM, Ali A, Househ MS, Elmetwally A. The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: a systematic review. *J Pub Health Epidemiol*. 2015;7(7):232-40. doi: 10.5897/JPHE2015.0723
11. Borelli M, Baer RJ, Chambers CD, Smith TC, Jelliffe-Pawlowski LL. Critical congenital heart defects and abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers. *Am J Med Genet A*. 2017;173(2):368-74. doi: 10.1002/ajmg.a.38013
12. Fantasia I, Andrade W, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Impaired placental perfusion and major fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):68-72. doi: 10.1002/uog.20149
13. Bakker AB, Du D, Derks D. Major life events in family life, work engagement, and performance: A test of the work-home resources model. *Int J Stress Management*. 2019;26(3):238-49. doi: 10.1037/str0000108

14. Rychik J, Goff D, McKay E, Mott A, Tian Z, Licht DJ, et al Characterization of the Placenta in the Newborn with Congenital Heart Disease: Distinctions Based on Type of Cardiac Malformation. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(6):1165-71. doi: 10.1007/s00246-018-1876-x
15. Warrington NM, Beaumont RN, Horikoshi M, Day FR, Helgeland Ø, Laurin C, et al. Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. *Nat Genet.* 2019;51(5):804-14. doi: 10.1038/s41588-019-0403-1 10.1038/s41588-019-0403-1
16. A. Czeizel, "Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation," *American Journal of Medical Genetics*, vol. 62, pp. 179–183, 1996.
17. Ruiz A, Cruz-Lemini M, Masoller N, Sanz-Cortés M, Ferrer Q, Ribera I, et al. Longitudinal changes in fetal biometry and cerebroplacental hemodynamics in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):379-86. doi: 10.1002/uog.15970
18. Saito Y. The role of the PlGF/Flt-1 signaling pathway in the cardiorenal connection. *J Mol Cell Cardiol.* 2021;151:106-12. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.10.001
19. Draker N, Torry DS, Torry RJ. Placenta growth factor and sFlt-1 as biomarkers in ischemic heart disease and heart failure: a review. *Biomark Med.* 2019;13(9):785-99. doi: 10.2217/bmm-2018-0492
20. Rossberg N, Stangl K, Stangl V. Pregnancy and cardiovascular risk: A review focused on women with heart disease undergoing fertility treatment. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(18):1953-61. doi: 10.1177/2047487316673143
21. Linask K. K. (2013). The heart-placenta axis in the first month of pregnancy: induction and prevention of cardiovascular birth defects. *J. Pregnancy* 2013:320413. doi:10.1155/2013/320413
22. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2016[cited 2022 Oct 12];133(4):e38-360. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000350> doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
23. Snoep MC, Aliasi M, van der Meeren LE, Jongbloed MRM, DeRuiter MC, Naak MC. Placenta morphology and biomarkers in pregnancies with congenital heart disease - A systematic review. *Placenta.* 2021;112:189-96. doi: 10.1016/j.placenta.2021.07.297
24. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2241-7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ТА ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРУ У ПОРОДІЛЬ З ІЗОЛЬОВАНИМИ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ У НОВОНАРОДЖЕНОГО

Ю.В. Дудеріна, С.М. Келихевич, Д.О. Говсєєв, В.О. Галаган

**Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський пологовий будинок №5»,
Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка
О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України»
(м.Київ, Україна)**

Резюме

Вроджені вади серця (ВВС) у плода можуть впливати на перебіг вагітності, бути причиною змін функціонування систем вагітної та метаболічних і гемодинамічних порушень. Актуальність проблем ВВС обумовлена насамперед їх значною частотою у новонароджених (5-9 на 1000 живонароджених) у залежності від географічних відмінностей і значною питомою вагою серед множинних вроджених вад розвитку та необхідністю хірургічного лікування у неонатальному періоді. Плацента, як один з найменш вивчених людських органів, відіграє не тільки вирішальну роль у процесі органогенезу, а й у «програмуванні» здоров'я людини за межами періоду життя плода та новонародженого. На сьогодні є актуальним визначення асоціації між ВВС та аномаліями плаценти, природа та наслідки якої потребують подальшого вивчення.

Мета дослідження. Вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей структур плацент у породіль з ізольованими вродженими вадами серця у новонародженого.

Матеріали і методи дослідження. За період 2020-2021 рр. на основі госпітальної вибірки було проведено обстеження 90 вагітних жінок та їх плацент, віком від 17 до 39 років (середній вік 28,36±5,08), які народили дітей в терміні 37-41 тижнів, 30 з яких мали різні форми ВВС у новонародженого. Пацієнтки були поділені на дві групи: досліджувана - жінки з ВВС у новонародженого, та контрольна - соматично здорові породіллі зі здоровими дітьми. Враховуючи різну етіологію вад серцево-судинної системи у плода, а також наявність різних факторів ризику їх виникнення, з метою мінімізації їх впливу на появу ізольованих ВВС, вважали за доцільне визначення критеріїв відбору для вагітних з не синдромальними формами вад серцево-судинної системи, оскільки наявність генетичного синдрому може вплинути на внутрішньоутробний розвиток плода, що обумовлює неможливість визначення єдиного ефекту розвитку ВВС. До критеріїв відбору в даному дослідженні були віднесені: соматично здорова жінка, необтяжений перебіг вагітності, природне запліднення (без використання репродуктивних технологій), наявність ізольованої вади серця у плода, підтвердженої лікарем кардіологом за допомогою ехокардіографії. Для вивчення морфології плаценти та плацентарних факторів були використані органометричний, макроскопічний, загальногістологічний та імуногістохімічний методи. У даному дослідженні була застосована статистична обробка цифрового матеріалу з наведенням верхнього та нижнього лімітів цифрових значень у статистичних вибірках. Рішенням комісії з біоетики №138 від 10.11.2020 року дослідження не містить підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів.

Результати дослідження. Аналізуючи дані щодо морфологічних особливостей плацент від жінок з ВВС у новонародженого, слід зазначити наявність розладів кровообігу у 60% випадків, а саме множинні інфаркти, повна або часткова облітерація артерій та артеріол з периваскулярним фіброзом (у стовбурових ворсинах -15%, проміжних-10%, термінальних-10%), зменшення кількості фетальних судин у термінальних ворсинах та синцитіокапілярних мембранах, різке розширення судин проміжних ворсин. Також виявлено повне або часткове заміщення епітелію ворсинок фібриноідними масами у 20%. При імуногістохімічному дослідженні плацентарного фактора росту відмічалася менш виразна експресія у синцитії, децидуальній оболонці та клітинах строми (1-2 бали) порівняно з контролем (2-3 бали).

Висновки. Виявлені морфологічні та імуногістохімічні зміни в плацентарному бар'єрі на різних рівнях стосуються пошкодження структур материнської та фетальної частин плацент породіль з ізольованою вагою серця новонародженого, які призводять до порушення у них стромально-судинних процесів зі зниженням перфузії. Це підтверджує світові дані про наявність плацентарно - серцевої вісі і може бути предиктором ВВС на ранніх етапах дослідження плацентарної структури, а також у подальшому прогнозуванні здоров'я дитини.

Ключові слова: вагітність; плацента; вроджені вади серця; плацентарний фактор росту.

Contact Information:

Yuliia Dudierina – graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology postgraduate education of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

e-mail: juliaduderina@icloud.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1829-118X>

Svitlana Kilichevich – PhD, senior researcher of the laboratory of pathomorphology National Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

e-mail: kilichevich@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9312-7785>

Dmytro Govseev – Doctor of Medicine, Professor, Chief of Communal non-commercial enterprise «Kyiv city maternity hospital №5», Kyiv, Ukraine

e-mail: nm.proffkom@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9669-0218>

Vira Galagan – Doctor of Medicine, Professor, Chief of Specialized Medical Genetic Center, National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine.

e-mail: galaganva@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6889-5152>

© H.A. Pavlyshyn, I.M. Sarapuk, U.V. Saturdayska, 2022



Контактна інформація:

Дудеріна Юлія Валентинівна – аспірант кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, лікар акушер-гінеколог КНП «Київський міський пологовий будинок №5», м. Київ, Україна.

e-mail: juliaduderina@icloud.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1829-118X>

Келихевич Світлана Миколаївна – к.мед.н., старший науковий співробітник лабораторії патоморфології Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

e-mail: kilichevich@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9312-7785>

Говсєєв Дмитро Олександрович – д.мед.н., професор, директор КНП «Київський міський пологовий будинок №5», м. Київ, Україна.

e-mail: nm.proffkom@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9669-0218>

Галаган Віра Олексіївна – д.мед.н., професор, завідувачка спеціалізованим медико-генетичним центром НДСЛ «ОХМАТ-ДИТ», м. Київ, Україна.

e-mail: galaganva@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6889-5152>

© Г.А. Павлишин, І.М. Сарапук, У.В. Сатурська, 2022

Received for editorial office on 10/06/2022
Signed for printing on 25/08/2022

UDC: 616.147.17-007.64-036.1-07-08-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.8

FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND COMPLEX TREATMENT OF HEMORRHOIDS IN CHILDREN

A.Zh. Hamraev, S.Sh. Jorayev

Tashkent Pediatric Medical Institute
(Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Summary

The aim: to analyze the current state of the issue of hemorrhoid disease in children of different age on the basis of first-hand experience.

Materials and methods: author conducted examinations in 71 children with hemorrhoids: general clinical, laboratory, rectal finger, anoscopy, rectoscopy and additional research complexes. There were 56 (78,8%) boys and 15 (21,2%) girls.

Results and discussion: The features of the cause of the disease, clinical manifestation, course, localization have been studied and tactical treatment approaches in the age aspect have been developed. In infants, a common cause of hemorrhoids were: a two-stage act of defecation with increased diarrheal syndrome; in children of early and preschool age, periodic and prolonged potty sitting and congenital inferiority of the venous network of the small pelvis in school-age children played an important role. The frequency of occurrence is more marked in preschool age – 71.7%. The external form of hemorrhoids was revealed – in 90% and combined – in 10% of sick children. Frequent localization of hemorrhoids occurred in children at 4 o'clock (35%) and 7 o'clock (30%).

Comprehensive treatment of hemorrhoids in children was carried out: conservative - in 34 (83%) and surgical - in 7 (17%) patients. In infancy and early age, the complex of conservative treatment included: treatment of the main primary disease (ChD, diarrheal syndrome, pathology of the colon, etc.) and local treatment; in preschool children - the use of medical enemas and rectal suppositories, ointments and the use of SCL, LL and school and older age - treatment of ChD. Indications for the operation were: the presence of large varicose nodes that violate the act of defecation, inflammation, prolapse, infringement and constantly falling out nodes and causing pain. In children, more gentle surgical methods are used. Surgical treatment is more susceptible to school age. There were no complications in the postoperative period.

Conclusions. 1. Persistent constipation is a common cause of hemorrhoids in children; increased diarrhea, a two-stage act of defecation, tension in sports, tense cough and urination are also causes of hemorrhoids.

2. The clinical features of the course of hemorrhoids in children 1-3 years old is the transient nature of the course in 70% of cases.

3. Hemorrhoids are often found in children of preschool age, with the absence of pain and bleeding.

4. The most frequent (65%) localization is 4 and 7 on the clock face.

5. In children under 3 years of age with hemorrhoids, only conservative treatment is an effective method. Surgical treatment is more susceptible to school age.

6. Indications for hemorrhoid surgery in children are: the presence of large varicose nodes that violate the act of defecation, inflammation, prolapse, infringement, as well as easily or constantly falling out nodes and causing pain.

Key words: hemorrhoids, children, conservative treatment, surgical treatment.

Actuality

Hemorrhoids are a polyetiologic proctologic disease. There are numerous (more than 8) theories of the origin of hemorrhoids in adults and among them in childhood, the most typical is congenital insufficiency of the venous system of the anorectal zone and pelvic veins in children, which often leads to an increase in venous pressure in the system of hemorrhoidal veins [1, 2, 3].

In the last 30 years, significant progress has been made in the study of the pathogenesis of hemorrhoids. There are data confirming the absence of a link between hemorrhoids and portal hypertension [4, 5]. The presence of cavernous vascular tissue (corpus cavernosum recti) rich in arteriovenous anastomoses in the submucosa of the anal canal has been proven, which explains the fact of the release of bright red blood in patients with hemorrhoids [6, 7]. Wald A. et al. showed that vascular tissue, which he called "vascular pillows" (vascular cushions), is concentrated at the level of 4, 7 and 11 o'clock in the channel level with or above the anal dampers. He considers the Morgagni columns to be a consequence

of longitudinal cracking in the "anal pads", which are located in the submucosa, and include dilated venous vessels, smooth muscles and connective tissue. Thus, there is a hypothesis that hemorrhoids occur due to rupture of connective tissue and smooth muscles supporting these pillows, which leads to their loss into the lumen of the distal part of the anal canal [8, 9, 15].

Other authors believe that hypertrophy of the sphincter muscles is associated with an increase in its workload and a more pronounced anal reflex in the lumen of the anal canal. Its increased function may contribute to an increase in intra anal pressure and an increase in hemorrhoids (GU). Thus, the function of the external and internal sphincters of the anal canal plays an important role in the pathogenesis of hemorrhoids and in determination of disease study [10, 11, 12].

Therefore, taking into account the rarity of hemorrhoids, the peculiarities of the clinical course and complex treatment in children, requires further study [10, 13, 14, 16, 17].

Objective: To improve the results of complex treatment of hemorrhoids in children by studying the

features of clinical treatment, indications and the choice of surgical methods.

Materials and methods: In the clinical base of the hospital of pediatric surgery TashPMI (1-city child clinical hospital) over the past 11 years, 71 sick children with hemorrhoids were treated inpatient and outpatient: aged up to 1 year – 3 (4.2%); 1-3 years – 21 (29.5%); 3-6 years – 30 (42.2%); 7-12 years – 11 (15.5%); 13-18 years – 6 (8.4%). The external form was revealed in 64 (90%); the combined form in 7 (10%). There were 56 boys (78.8%), 15 girls (21.2%). Localization of hemorrhoidal pillows (fusion of nodes) and the nodes were determined in the patient by the hourly cerebral in the supine position. All patients underwent examinations: general clinical, laboratory, physical exercises by squatting, rectal finger examinations, anoscopy and rectoscopy. Additionally, ultrasound with doppler, propositional irrigography, and rectoromanoscopy were performed to study the primary causes of hemorrhoids in children [18, 19, 21].

Results and discussion

As a result of the analysis of catamnestic data (extracts of medical histories, the study of the results of clinical and anamnestic data) and a comprehensive clinical examination in 71 sick children with hemorrhoids, the features of the cause of the disease, clinical manifestations, course, localization, tactical approaches of complex treatment in the age aspect were studied.

At the same time, the cause of hemorrhoids in children were: persistent constipation – in 39.1% of patients; increased diarrhea with frequent urges – in 21.7%; two-stage act of defecation (prolonged sitting and straining) - in 13%; tension in sports - in 13%; lung diseases (intensive, continuous cough) – in 6.5%; stone or narrowing of the urethra (strained urination) – in 6.5%, etc.

In patients with hemorrhoids with a history of persistent constipation (39.1%), the causes of dolichosigma and megarectum were established during irrigography, the development of which was caused by long potty-sitting and straining. In patients with diarrhea, rectoromanoscopy revealed a picture of chronic proctitis, proctosigmoiditis and intestinal dysbiosis.

We found that in infants, the development of hemorrhoids was facilitated by a two-stage act of defecation with increased diarrheal syndrome (against the background of acute enteric infection), which led to frequent straining, increased intra-abdominal pressure and relaxation of the external sphincter (anus gaping).

In children of early and preschool age, frequent causes were: periodic and prolonged potty sitting, and congenital inferiority of the venous network of the pelvis, often led to the development of hemorrhoids.

In patients at preschool and school age, the cause of hemorrhoids played an important role of ChD. In them, during irrigography, dolichosigma and megarectum were detected.

The high frequency of occurrence was noted in 56 (78.89) patients in preschool and in 15 (21.1%) at school age. In the anamnesis of 18 (25.3%) sick children, the presence of hemorrhoids in close

parents was noted.

In the initial diagnosis, the hemorrhoids were more often localized at 3, 7 and 11 o'clock of the conventional dial. The dimensions of the hemorrhoids ranged from 0.5 cm to 2.5 cm in diameter. The protrusion of HN was noted in the form of external 1,2,3 nodes – in 41 (57,7%) and pillows (fusion of nodes) – in 30 (42,3%) patients.

The number of HN: with one – in 39 (55%) patients; with two – in 15 (21%); with three – in 17 (24%). Localization of 30 pillows was: left side (at 2-5 hours) – in 12 (40%); right back (at 6-9 hours) – in 11 (36.6%) and right front (at 10-12 hours) - 7 (23.4%).

The age distribution of hemorrhoids in children had their own characteristics: in infancy (3 months-1 year) – 4 (10%); in early (1-3 years) – 6 (14%); in preschool (4-6 years) – 13 (32%); in school (7-12 years) – 14 (34%) and in adolescence (13-17 years) – 4 (10%). At the same time, a high frequency of occurrence was noted in preschool and school age – 27 (72%). Frequent localization of hemorrhoids occurred in children at 4 o'clock – in 14 (35%) and 7 o'clock – in 12 (30%), which is proof of the congenital genesis of the disease.

Each patient with hemorrhoids revealed from the 1st to the 3rd HN: with one node - in 26 (63.2%) patients; with two - in 11 (26.8%); with three – in 4 (10%). The usual nodular prolapse was noted in 34 (83%) patients; thrombosis of hemorrhoids – in 6 (14.6%), bleeding was noted in 1 (2.4%) case. The dimensions of the HN were: 0.4 - 1.2 cm in diameter. These age-related features of the cause, clinical manifestation, course and localization of hemorrhoids in children, largely formed the basis of the tactical and technical aspects of surgical treatment.

HN after the act of defecation had a transient character - in 35 (70%) and permanent - in 15 (30%) patients. Among the latter, 9 (12.6%) patients had thrombosis of HN.

The age distribution of hemorrhoids in children had their own characteristics: in infancy they were (3 months- 1 year) – 4 (10%); in early (1-3 years) – 6 (14%); in preschool (4-6 years) – 13 (32%); in school (7-12 years) – 14 (34%) and in adolescence (13-17 years) – 4 (10%). At the same time, a high frequency of occurrence was noted in preschool and school age – 27 (72%). Frequent localization of hemorrhoids occurred in children at 4 o'clock – in 14 (35%) and 7 o'clock – in 12 (30%), which is a proof of the congenital genesis of the disease.

Each patient with hemorrhoids revealed from the 1st to the 3rd HN: with one node - in 26 (63.2%) patients; with two - in 11 (26.8%); with three – in 4 (10%). The usual nodular prolapse was noted in 34 (83%) patients; thrombosis of HN in 6 (14.6%), bleeding was in 1 (2.4%) case. The dimensions of the HN were: 0.4 - 1.2 cm in diameter. In a word, the name "hemorrhoids" in children does not fully cover the essence of the pathology process by the peculiarities of its course and symptoms. Therefore, it can be correctly called as, varicose hemorrhoidal veins.

HN in preschool children clinically proceeded in a more atypical form with the absence of pain and bleeding. They often noted the anxiety of the child against the background of a feeling of discomfort in the anus after the act of defecation. In school-age

children, itching and pain in the anus have joined this, which are explained by the addition of the inflammatory process. With thrombophlebitis, older children had a difficult and painful act of defecation with minimal bleeding.

The clinical manifestation of hemorrhoids in young children occurred in a more atypical form and of a transient nature, where they were cured after the act of defecation, then after a while spontaneous reduction in size or its disappearance [25]. When the protrusions of the HN were constantly maintained, they were diagnosed as "hemorrhoids without hemorrhoids". They had two variants of the clinical course: the first – when internal and external HN are present, but there are no complaints; the second - with careful examination, although it is not possible to detect a sharp expansion of hemorrhoids, there is discomfort and pain in the area of varicose veins.

HN in young children began gradually, imperceptibly and for a long time there was a feeling of discomfort in the anus in patients. Itching of the anus was added to this symptom in school-age children. Pains in school-age and older children appear later than other symptoms. Pain often appears in older children, only after the addition of inflammatory phenomena, infringement of hemorrhoids or when the integrity of the integumentary epithelium of the anal ring area (cracks or ulcers) is disrupted. In children, bleeding was not the first symptom of hemorrhoids.

In almost all children with hemorrhoids, the course proceeded with periods of exacerbation, without inflammation or with moderate inflammation of the hemorrhoids. With mild exacerbations, moderate swelling of the HN was observed without inflammatory phenomena. These forms of hemorrhoids occurred in adolescence in 5 cases. A moderately severe degree of exacerbation consists in swelling, enlargement and inflammation of both visible external and internal hemorrhoids. The skin covering the outer skin is stretched, tense, inflamed. Each hemorrhoidal node bulged outwards, obscured the lumen of the anus and deformed the anal canal. On palpation, inflamed nodes are painful, dense. At the same time, the finger was hardly inserted into the anal opening. The tissues surrounding the inflamed hemorrhoids were usually not inflamed. Defecation was difficult and painful, body temperature did not rise and hemorrhoidal bleeding was absent.

Treatment of hemorrhoids in children: we performed conservatively in 59 (83%) and surgically in 12 (17%) patients. Conservative ones include: diet therapy; mechanical cleansing of the intestine with an enema; medication and physiotherapy. Tactically, given the small age of children (from 3 months to up to 3 years) and the absence of emergency clinical manifestations (rectal bleeding), there were no indications for emergency surgical treatment.

Therefore, the complex of conservative treatment of hemorrhoids was reduced to treat the underlying disease (diarrheal syndrome) and local treatment (cleansing and therapeutic enemas with chamomile solution, rectal hemorrhoidal suppositories were inserted 2 times – in the morning and in the evening – for 7 days). A course of moderate dilation of the anus was carried out for 2-3 days with a pediatric rectoscope. In the presence

of edema in the nodes, an SCL laser (LL) was prescribed for 3-5 days. At the same time, conducting 1-2 courses of local therapy gave a positive effect in all cases, without surgery.

Tactically, the features of the treatment of hemorrhoids in preschool children were the use of medical enemas with chamomile solution, the use of rectal suppositories (antihemorran) and ointments (proctosan) and the use of PPL or SDL on the hemorrhoidal node area. At the same time, blood circulation was restored, stagnation in the pelvic organs decreased, intestinal peristalsis increased, the muscles of the pelvic diaphragm strengthened, which led to the disappearance of HN.

In school-age and older children in the treatment of acute hemorrhoids in the complex treatment of hemorrhoids, attention was focused on the prevention and treatment of HC. Vegetables, fruits black bread and other foods containing a sufficient amount of toxins were recommended for the diet. Enemas were considered an active method as prevention of complications and treatment of hemorrhoids. Painkillers, anti-inflammatory and astringents were aimed at eliminating individual symptoms of hemorrhoids. Rectal suppositories (antihemorran, relief) and ointments (proctosan) were applied topically.

When evaluating generally conservative methods of treating hemorrhoids in children using a rational combination of dietary, medicinal, physiotherapeutic and other factors, it is possible in most sick adolescents to achieve the transfer of the acute stage of the disease into a chronic one and get a long-term remission in 15% of cases, or a complete cure - up to 85%.

Surgical treatment of hemorrhoids in children we have produced only in 6 cases in hospital conditions. Of those operated on in 2 cases, an urgent hemorrhoidectomy was performed for thrombosis of HN. Indications for surgery depended on the nature of the existing pathological changes. Absolute indications for the operation were: the presence of large varicose nodes that violate the act of defecation, are often complicated by inflammation, prolapse, infringement; easily or constantly falling out nodes that cause pain. The relative indications were: moderately pronounced HN with rare exacerbations of the disease of single, multiple and stressed external HN, not amenable to conservative treatment. During operations for hemorrhoids in children, general anesthesia was preferably used [20, 22, 23, 24].

Among the numerous proposed methods and modifications of surgical treatment of hemorrhoids, in childhood we used more gentle methods. At the same time, an important point in choosing the method was the assessment of the state of the base of the leg of a single or multiple HN. If the base of the leg is narrow, the higher part of the HN was seized with a clamp, pulled up and circularly excised at the level of the narrow base of the node. I ligate the HN at the base, immersed the stump in the wound and suture the wounds longitudinally with continuous sutures of the 5/0 Vikril thread. We performed a similar operation in 2 patients. There were no relapses during the follow-up period for 2 years.

If the base of the hemorrhoidal node is wide, a circular excision of the mucous membrane along with dilated veins on the wide base of the leg pulled

over the top of the node. At the middle part of the legs were stitched with a 5/0 Vikril thread and the knot was cut off above the ligature. The resulting wound was sutured with continuous sutures with the same thread transversely with the immersion of the stump.

Thus, the defect of the wound of the skin-mucosal junction was restored. To prevent pain, 2% novocaine solution 2-4 ml was injected intraoperatively at the base of the wound. After the operation, a Foley catheter of the appropriate size (No. 24-30) was inserted into the anus and around it, a turunda soaked in Bakstims balm was inserted, which was protected from infection of the operating wounds. At the same time, gases and intestinal contents were released freely. We performed a similar operation in 4 school-age patients. Relapses of hemorrhoids in the long-term period were not noted.

In the postoperative period, patients are prescribed any painkillers 1-2 times in the first 3 days. The gas outlet tube was removed for 6-7 days., with the help of a cleansing enema with chamomile solution, good intestinal emptying was ensured.

References:

1. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol.* 2015;21(31):9245-52. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9245
2. Sun Z, Migaly J. Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016;29(1):22-9. doi: 10.1055/s-0035-1568144
3. Jacobs DO. Hemorrhoids: what are the options in 2018? *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(1):46-9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000408
4. Pfenninger JL, Zainea GG. Common anorectal conditions: Part I. Symptoms and complaints. *Am Fam Physician.* 2001;63(12):2391-8.
5. Johannsson HO, Graf W, Pählman L. Bowel habits in hemorrhoid patients and normal subjects. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):401-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40195.xh
6. Clinical Practice Committee, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Gastroenterology.* 2004;126(5):1461-2. doi: 10.1053/j.gastro.2004.03.001
7. Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL, et al. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised 2010). *Dis Colon Rectum.* 2011;54(9):1059-64. doi: 10.1097/DCR.0b013e318225513d
8. Yildiz T, Aydin DB, Ilce Z, Yucak A, Karaaslan E. External hemorrhoidal disease in child and teenage: Clinical presentations and risk factors. *Pak J Med Sci.* 2019;35(3):696-700. doi: 10.12669/pjms.35.3.442
9. Harish K, Harikumar R, Sunilkumar K, Thomas V. Videomanoscopy: useful technique in the evaluation of hemorrhoids. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008[cited 2022 Sep 30];23(8 Pt 2):e312-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2007.05143.x> doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05143.x
10. Rubbini M, Ascanelli S. Classification and guidelines of hemorrhoidal disease: Present and future. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11(3):117-21. doi: 10.4240/wjgs.v11.i3.117
11. Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(3):284-92. doi: 10.1097/DCR.0000000000001030
12. Tarasconi A, Perrone G, Davies J, Coimbra R, Moore E, Azzaroli F, et al. Anorectal emergencies: WSES-AAST guidelines. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2021[cited 2022 Sep 30];16(1):48. Available from: <https://wjcs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-021-00384-x> doi: 10.1186/s13017-021-00384-x
13. Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(3):284-92. doi: 10.1097/DCR.0000000000001030
14. Mott T, Latimer K, Edwards C. Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options. *Am Fam Physician.* 2018;97(3):172-9.
15. Wald A, Bharucha AE, Limketkai B, Malcolm A, Remes-Troche JM, Whitehead WE, et al. ACG Clinical Guidelines: Management of Benign Anorectal Disorders. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(10):1987-2008. doi: 10.14309/ajg.0000000000001507
16. Perera N, Liolitsa D, Iype S, Croxford A, Yassin M, Lang P, et al. Phlebotonics for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012[cited 2022 Sep 30];(8):CD004322. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004322.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD004322.pub3
17. Albuquerque A. Rubber band ligation of hemorrhoids: A guide for complications. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(9):614-20. doi: 10.4240/wjgs.v8.i9.614
18. Peery AF, Sandler RS, Galanko JA, Bresalier RS, Figueiredo JC, Ahnen DJ, et al. Risk Factors for Hemorrhoids on Screening Colonoscopy. *PLoS One* [Internet]. 2015[cited 2022 Oct 10];10(9):e0139100. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0139100> doi: 10.1371/journal.pone.0139100
19. Gralnek IM, Ron-Tal Fisher O, Holub JL, Eisen GM. The role of colonoscopy in evaluating hematochezia: a population-based study in a large consortium of endoscopy practices. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(3):410-8. doi: 10.1016/j.gie.2012.10.025
20. Porrett LJ, Porrett JK, Ho YH. Documented complications of staple hemorrhoidopexy: a systematic review. *Int Surg.* 2015;100(1):44-57. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00173.1
21. Goncharuk PA, Stegnyy KV, Krekoten' AA, Grossman SS, Sarychev VA, Agapov MYu. Opyt lecheniya khronicheskoy gemorroidal'noy bolezni metodom dopplerorientirovannoy dezarterizatsii gemorroidal'nykh uzlov s mukopeksiey i liftingom slizistoy obolochki anal'nogo kanala (HAL-RAR). *Endoskopicheskaya khirurgiya.* 2013;19(3):32-4. (in Russian).
22. Dzhavadov E A, Khalilova LF. Gemorroidal'naya bolezni', soprovozhdayushchayasya anal'nym prolapsom i metody ee lecheniya. *Khirurgiya im. Pirogova.* 2014;3:43-8. (in Russian).
23. Zagryadskiy EA. Transanal'naya dezarterizatsiya v lechenii gemorroidal'noy bolezni. M.: GEOTAR-Media, 2015, 176 s. (in Russian).
24. Titov A.Yu. Dezarterizatsiya vnutrennikh gemorroidal'nykh uzlov so skleroterapiy v lechenii bol'nykh khronicheskimi gemorroem: nauchnyy vypusk. *Ambulatornaya khirurgiya. Bol'nichno-zameshchayushchie tekhnologii.* 2013;48(4):47-9. (in Russian).
25. Chan KK, Arthur JD. External haemorrhoidal thrombosis: evidence for current management. *Tech Coloproctol.* 2013;17(1):21-5. doi: 10.1007/s10151-012-0904-8

Conclusions:

1. Persistent constipation is a common cause of hemorrhoids in children; increased diarrhea, a two-stage act of defecation, tension in sports, tense cough and urination.

2. The clinical features of the course of hemorrhoids in children 1-3 years old is the transient nature of the course in 70% of cases.

3. Hemorrhoids are often found in children of preschool age, with the absence of pain and bleeding.

4. The most frequent (65%) localization is 4 and 7 on the clock face.

5. In children under 3 years of age with hemorrhoids, only conservative treatment is an effective method. Surgical treatment is more susceptible to school age.

6. Indications for hemorrhoid surgery in children are: the presence of large varicose nodes that violate the act of defecation, inflammation, prolapse, infringement, as well as easily or constantly falling out nodes and causing pain.

Conflict of interest: none.

Sources of funding: self-financing.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕМОРОЮ У ДІТЕЙ

А.Ж. Хамраєв, С.Ш.Джораяєв

Ташкентський педіатричний медичний інститут
(Ташкент, Республіка Узбекистан)

Резюме

Мета: аналіз поточної ситуації в проблемі геморою у дітей різного віку на основі власного досвіду.**Матеріали і методи:** автор провів обстеження 71 дитини з гемороєм: загальне клінічне та лабораторне обстеження, пальцеве обстеження прямої кишки, аноскопію, ректоскопію та додаткові методи обстеження. Серед них 56 (78,8%) хлопчиків та 15 (21,2%) дівчат.**Результати і обговорення.** Вивчені основні причини захворювання, клінічні прояви та перебіг, локалізація гемороїдальних вузлів та розроблені тактичні підходи до лікування пацієнтів різного віку з гемороєм. У дітей грудного віку частою причиною геморою є двоментний акт дефекації при діарейному синдромі; у дітей раннього і дошкільного віку – тривале сидіння на горщику та вроджена неповноцінність вен малого тазу; у дітей шкільного віку важливу роль у виникненні геморою грають хронічні захворювання прямої та товстої кишки. Найчастіше гемороєм зустрічається у дітей дошкільного віку – 71,7% випадків. Зовнішня форма геморою виявлена у 90%, комбінована у 10% пацієнтів. Консервативне лікування проведено у 59 (83%) хворих, хірургічне – у 12 (17%) дітей.

У грудному і ранньому віці у комплекс консервативного лікування входили: лікування основного первинного захворювання (хронічного захворювання прямої чи товстої кишки, діарейного синдрому тощо) та місцеве лікування. У дітей шкільного віку застосовували лікувальні клізми та ректальні свічки, мазі та фізметоди лікування.

Показами до операції були: наявність великих варикозних вузлів, що порушують акт дефекації, запальні захворювання прямої кишки, випадіння та защемлення вузлів, що викликало больовий синдром. У дітей застосовували щадні хірургічні методи. Ускладнень у післяопераційному періоді не було.

Висновки. 1. Хронічні закрепки є основною причиною геморою у дітей; виражена діарея, двоментний акт дефекації, спортивні навантаження, напружений кашель та утруднене сечопускання також є причинами геморою у дітей.

2. Клінічними особливостями перебігу геморою у дітей віком 1-3 роки є транзиторний характер у 70% випадків.

3. Гемороєм найчастіше зустрічається у дітей дошкільного віку з відсутністю болю та кровотечі.

4. Найчастіше (65% випадків) гемороїдальні вузли локалізуються на 4 та 7 годинах по часовому циферблату.

5. У дітей до 3 років з гемороєм застосовується тільки консервативне лікування, яке ефективний метод. Хірургічне лікування найчастіше виконується у дітей шкільного віку.

6. Показаннями до хірургічного лікування геморою є: наявність великих варикозних вузлів та больовий синдром при їх запаленні, випадінні, защемленні тощо.

Ключові слова: гемороєм; діти; консервативне лікування; хірургічне лікування.

Contact Information:

Abdurashid Hamraev - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Pediatric Surgery of Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan.**e-mail:** abdurashid-56@rambler.ru**ORCID ID:** 0000-0002-7651-8901**Shams Jorayev** – pediatric surgeon in Tashkent pediatric hospital №1, Tashkent, Republic of Uzbekistan.**e-mail:** Shamsjorayev@gmail.com

Контактна інформація:

Хамраєв А.Ж. - доктор медичних наук, професор кафедри госпітальної дитячої хірургії Ташкентського педіатричного медичного інституту, м. Ташкент, Республіка Узбекистан.**e-mail:** abdurashid-56@rambler.ru**ORCID ID:** 0000-0002-7651-8901**Джораяєв С.Ш.** – дитячий хірург Ташкентської дитячої лікарні №1, м. Ташкент, Республіка Узбекистан.**e-mail:** Shamsjorayev@gmail.com

© A.Zh. Hamraev, H.A. Saidkulov, 2022

© А.Ж. Хамраєв, С.Ш.Джораяєв, 2022

Received for editorial office on 12/06/2022
Signed for printing on 20/08/2022

UDC: 618.36:572.7:616.891-036.12
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.9

MORPHOLOGICAL FEATURES OF STRESS MARKERS IN PLACENTA

Yu. Bondarenko, T. Zadorozhna

SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology
named after acad. O.M. Lukyanova of the National
Academy of Medical Sciences of Ukraine»
(Kiev, Ukraine)

Summary

Introduction. *The human placenta multinucleated villous syncytiotrophoblast is responsible for transport functions between the maternal and fetal circulations and is the main site of protein synthesis and steroid production. It is formed by the fusion of cytotrophoblast cells located under it. The nuclei of the multinucleated syncytiotrophoblast are not mitotic, but the mechanism of cell cycle arrest in the syncytiotrophoblast is not known. Single publications have reported that cell fusion induces cellular senescence, best known as a component of the stress response and an important factor in preventing tumor cell growth. For a syncytiotrophoblast, one of the criteria for its aging is the formation of so-called syncytial nodes in it - local accumulations of nuclear material with protrusion of these cells into the intervillous space.*

The aim of the study. *To determine the morphological features in the placentas of women under the influence of chronic stress caused by the coronavirus disease and internal radiation, with the subsequent formation of criteria for diagnosing diseases and assessing the severity of lesions in the mother and fetus.*

Material and methods. *A morphological study of syncytial nodes in the placenta villi of women groups with chronic stress caused by internal exposure and COVID-19 (classified by the severity of the disease) was carried out, in comparison with the physiological course of pregnancy and childbirth. A histopathological and ultrastructural study of placentas was carried out with the detection of syncytial nodules with morphometric analysis of their ultrastructural features of the nuclear component of syncytiotrophoblast nodules and in comparison with clinical groups. The number of syncytial nodes was assessed on histological preparations stained with hematoxylin and eosin. The effect of chronic stress in women was reliably ($p < 0.05$) confirmed by an increase in the level of cortisol (saliva test). Statistical processing of the obtained results was carried out using the licensed programs "Microsoft Excel" and "Statistica". The design of the study and all methods that we used in this study were reviewed and approved by the bioethics commission of the State University "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.*

Research results. *A morphological study of the woman placenta tissue which had COVID-19 showed an increase in the number of syncytial nodes in the villi, which we associated with stress presence. Ultrastructural studies revealed changes in the syncytial nodules nuclei depending on the pathology.*

Conclusion. *An increase in the syncytial nodes number in the chorionic structures was found in pregnant women exposed to internal irradiation and COVID-19, which is important as a placental factors predictor for the child health in the future.*

Keywords: *Internal radiation; Chronic stress; Cell senescence; Syncytiotrophoblast.*

Introduction

Cellular senescence is best known as a response to stress or DNA damage in the stratified epithelial structures of the chorionic villi [1, 2, 3, 4, 5, 6].

It is known that the placenta is an organ responsible for organogenesis and maintaining the vital activity of the fetus during pregnancy, therefore its condition is a predictor of health in the future [7, 8, 9, 10, 11].

According to some publications [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24], the most common damage to the placenta in pregnant women with COVID-19 is fetal vessels thrombosis and intervillous space thrombosis due to violation blood flow in the mother uteroplacental compartment, as a result of which hypoxic zones are formed in both placental and fetal structures.

There are isolated contradictions that indicate the predominance of various phases of the inflammatory process with subsequent fibrosis in the chorionic structures of the placenta with the predominance of chorioamnionitis [24].

The purpose and task of the study is to determine the impact of chronic stress caused by coronavirus disease and internal exposure on the morphological features of women's placentas, with the subsequent formation

of criteria for diagnosing diseases and assessing the severity of mother and fetus lesions.

Materials and methods

The study was carried out with the morphological analysis of 40 placentas: 1 group of 10 cases - from women who suffered from COVID-19 in the first half of pregnancy (up to 20 weeks); 2nd group of 10 cases - from women who suffered from COVID-19 in the second half of pregnancy (39-40 weeks); 3rd group of 10 cases - from women with chronic stress caused by internal radiation with a content of radionuclides of 3-5 Bq/kg and more 4 group (control) of 10 cases - women with a physiological course of pregnancy and a delivery period of 39-40 weeks. The effect of chronic stress in women was reliably confirmed by an increase in the level of cortisol (saliva test).

Morphological examination of the placenta was performed in accordance with the latest Amsterdam classification of placenta lesions (2015) and the placenta certificate (copyright 2016) based on the placenta examination protocol (order No. 417 approved by the Ministry of Health of Ukraine, 2004). After macroscopic examination, samples of placental tissue were cut from

the paracentral zone of the placental disc and fixed in 10% neutral formalin.

Histological examination was performed on paraffin sections stained with hematoxylin and eosin. The number of syncytial nodes and intervillous bridges was assessed in terminal and immature intermediate villi in ten fields of view with a x20 microscope objective.

In addition, electron microscopy was performed. For this, small pieces were cut from the center of the placental tissue (always from the same place), which were fixed in 2.5% glutaraldehyde in 0.1 M phosphate buffer, in 1% osmium oxide, dehydrated in alcohol at 2.5% uranyl acetate in 70% ethanol and embedded in epon-araldite (Reynolds contrast).

Radiometric measurements of internal exposure due to the incorporation of Cs137 were carried out using Y-spectrometers of the company "Selena", "Samberra" with a scintillation detector, "Camberra" well-type detector and an isotope sample analyzer RC-101.

Ultrathin sections were obtained on an LKB ultratome (Sweden) and studied on a JEM 1230 transmission electron microscope (Geol, Tokyo, Japan).

The statistical processing of the obtained results was carried out using the licensed programs "Microsoft Excel" and "Statistica", the Student's statistical method was used. The design of the study and all methods that we used in this study were reviewed and approved by the bioethics commission of the State University "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

Research results and their discussion

The histological data analysis in groups 1 and 2, compared to the control, revealed more pronounced changes of the placenta structure in the syncytial nodules structures of terminal and middle villi, which reliably revealed an increase in nuclear clusters in group

1 which had COVID-19 in the first half of pregnancy (Fig. 1, table 1, graph 1). It should be noted the increase presence of syncytial nodules in the villi, which are located under the decidual membrane in groups 1 and 2 in the form of clusters in comparison with the control group and group 3 (Fig. 2, Table 1, Graph. 1).

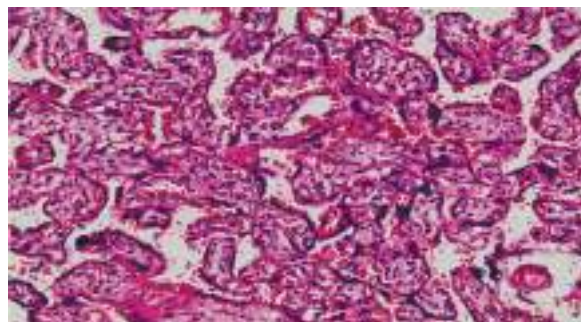


Fig. 1. Syncytial nodules in the women placenta with COVID-19. Staining with hematoxylin and eosin, Occ. x10, Len. x10.

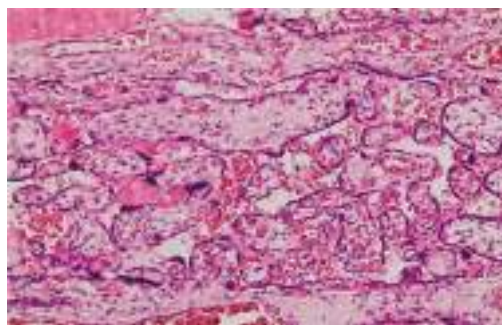


Fig. 2. Syncytial nodules in the placenta with internal irradiation. Staining with hematoxylin and eosin, Occ. x10, Len. x10.

Table 1.

Syncytiotrophoblast nodules as markers of chronic stress

Groups	Age	The average number of nodules
in ten fields of view with a x20 objective	24-35	72,04±2,824
Group 1 - placenta from women who suffered from COVID-19 in the first half of pregnancy (up to 20 weeks)	24-35	72,04±2
Group 2 - placenta from women who suffered from COVID-19 in the second half of pregnancy (39-40 weeks)	24-37	61,21±2
Group 3 - placenta from women with chronic stress as a result of internal irradiation with a content of radionuclides of 3-5 Bq/kg and more	28-37	46,79±2
Group 4 (control) - placentas from women with physiological pregnancy without COVID-19, mainly during 39-40 weeks of gestation	22-35	9,27±2

Also, in the 2nd group of placentas from women with COVID-19 in the second half of pregnancy, a violation of the perfusion of the vascular processes of the maternal structures of the placenta was noted. Thus, in 3 cases (12%), the presence of an internal heart attack in the mother was revealed, which had a widespread nature in the form of foci. In 1 case (4%), foci of necrosis of the decidual membrane were

detected, which were accompanied by lymphocytic and macrophage infiltrates, thickening of the decidual membrane and edema. In 8%, micro-foci of detachment of the decidual membrane were detected.

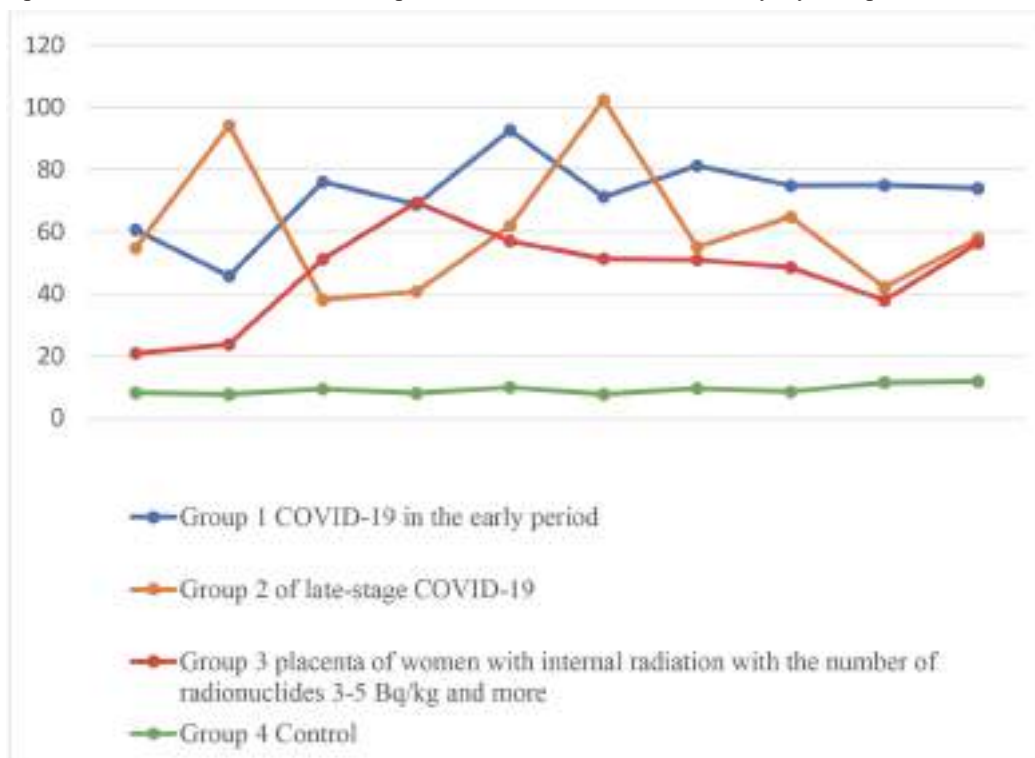
The analysis of the obtained data, in addition to the damage to the maternal structures of the placental barrier that we found, established a violation of the fetal structures. At the same time, in the 2nd

group, in 6.7% of cases, thrombosis of the venous vascular structures of the chorion and umbilical cord was noted. Partial perfusion due to morphological manifestations of placental maturation delay was found in 10% of cases.

Histologically, in group 4, the presence of syncytiotrophoblast with multinucleated epithelium

was present in single villi in the control with their uniform location in the field of vision.

An uneven accumulation of syncytiotrophoblast nodules with multinucleated epithelium was found when the placentas of women with coronavirus disease were examined (Fig. 1). It should be noted (Graph 1) fluctuations in the number of syncytiotrophoblast nodules.



Graph 1. The number of syncytiotrophoblast nodules as chronic stress markers

Histologically, unevenly located nodules of syncytiotrophoblast with multinucleated epithelium (Fig. 2) with foci of clusters in the middle and mesenchymal villi were found in the placentas of women of 3 groups with internal irradiation.

At the ultrastructural level, changes in the ultrastructure of the nuclei of syncytial nodules

(Fig. 3) were detected, which have a clear matrix in the presence of COVID-19 in the placenta at the beginning of development. In studies of placentas of groups 1 and 2, the formation of sludge and thrombosis in the fetal vessels of the placenta and the presence of the virion (Fig. 4) in the placental barrier were revealed.

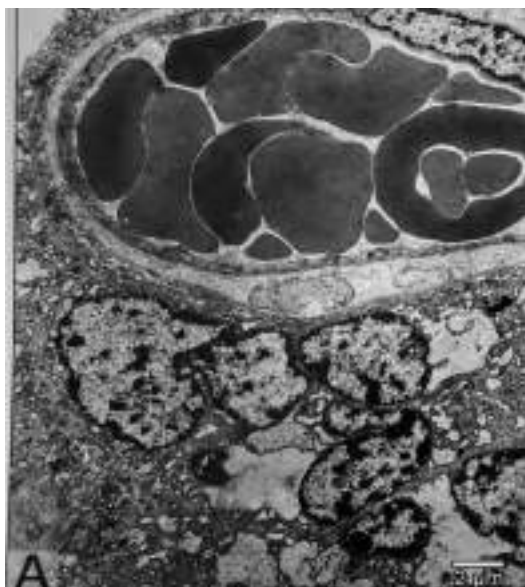


Fig. 3. Ultrastructures of nuclei of syncytial nodules in patients with COVID-19 in the first half of pregnancy. The scale of the image is indicated in the photo.

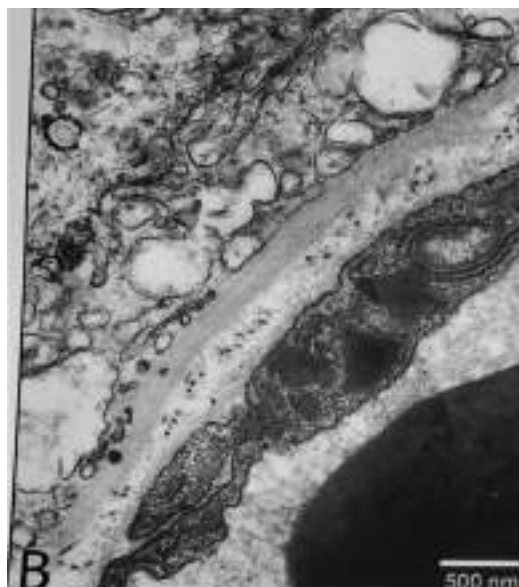


Fig. 4. Ultrastructure of the syncytiotrophoblast of villi in patients with COVID-19 in the first half of pregnancy with the presence of a virion. The scale of the image is indicated in the photo.

Ultrastructurally, the nuclei of syncytial nodes with internal irradiation had pronounced changes in chromatin with its compaction and pyknosis of the nucleus.

A significant increase in the number of syncytial nodes was detected, especially in the placentas of women of group 1 with COVID-19 in the first half of pregnancy, which affects the appearance of destruction of blood vessels and blood clots in the maternal part of the placenta. It can be a predictor for the diagnosis of fetal lesions. Since fetal vessels and syncytiocapillary membranes are an important factor for the transfer of

oxygen and protein from the mother to the fetus to participate in the processes of gestation, the detection of thrombosis of these vessels may indicate damage to the fetal placental vessels.

Conclusion

An increase in the number of syncytial nodes in the chorionic structures was found in pregnant women exposed to internal irradiation and COVID-19, which is important as predictors of placental factors for the child's health in the future.

References

1. Goldman-Wohl D, Yagel S. United we stand not dividing: the syncytiotrophoblast and cell senescence. *Placenta*. 2014;35(6):341-4. doi: 10.1016/j.placenta.2014.03.012
2. Da Silva-Álvarez S, Picallos-Rabina P, Antelo-Iglesias L, Triana-Martínez F, Barreiro-Iglesias A, Sánchez L, et al. The development of cell senescence. *Exp Gerontol* [Internet]. 2019[cited 2022 Oct 14];128:110742. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0531556519305091?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.exger.2019.110742
3. de Magalhães JP, Passos JF. Stress, cell senescence and organismal ageing. *Mech Ageing Dev*. 2018;170:2-9. doi: 10.1016/j.mad.2017.07.001
4. Shmulevich R, Krizhanovsky V. Cell Senescence, DNA Damage, and Metabolism. *Antioxid Redox Signal*. 2021;34(4):324-34. doi: 10.1089/ars.2020.8043
5. Tjempakasari A, Suroto H, Santoso D. Mesenchymal Stem Cell Senescence and Osteogenesis. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2021[cited 2022 Oct 12];58(1):61. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/1/61> doi: 10.3390/medicina58010061
6. Khong TY, Mooney EE, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn S. *Pathology of the Placenta: A Practical Guide*. (1 ed.) (Eds.) Springer Nature. 2019 <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5>
7. Nikkels PG, Evers AC, Schuit E, Brouwers HA, Bruinse HW, Bont L, et al. Placenta Pathology From Term Born Neonates With Normal or Adverse Outcome. *Pediatr Dev Pathol*. 2021;24(2):121-30. doi: 10.1177/1093526620980608
8. Ravishankar S, Redline RW. The placenta. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:57-66. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00003-5
9. Tong M, Abrahams VM. Immunology of the Placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Mar;47(1):49-63. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.006
10. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development* [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 10];146(22):dev163428. Available from: <https://journals.biologists.com/dev/article/146/22/dev163428/223131/Development-of-the-human-placenta> doi: 10.1242/dev.163428
11. Resta L, Vimercati A, Cazzato G, Mazzia G, Cicinelli E, Colagrande A, et al. SARS-CoV-2 and Placenta: New Insights and Perspectives. *Viruses* [Internet]. 2021[cited 2022 Oct 18];13(5):723. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/5/723> doi: 10.3390/v13050723
12. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(3):177-80. doi: 10.1177/1093526620925569
13. Galang RR, Chang K, Strid P, Snead MC, Woodworth KR, House LD, et al. Severe Coronavirus Infections in Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):262-72. doi: 10.1097/AOG.0000000000004011
14. Zaigham M, Gisselsson D, Sand A, Wikström AK, von Wöern E, Schwartz DA, et al. Clinical-pathological features in placentas of pregnancies with SARS-CoV-2 infection and adverse outcome: case series with and without congenital transmission. *BJOG*. 2022;129(8):1361-74. doi: 10.1111/1471-0528.17132
15. Rad HS, Röhl J, Stylianou N, Allenby MC, Bazaz SR, Warkiani ME, Guimaraes FSF, Clifton VL, Kulasinghe A. The Effects of COVID-19 on the Placenta During Pregnancy. *Front Immunol* [Internet]. 2021[cited 2022 Oct 18];12:743022. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.743022/full> doi: 10.3389/fimmu.2021.743022
16. Menter T, Tzankov A, Bruder E. Impact of SARS-CoV-2/COVID-19 on the placenta. *Pathologie*. 2021;42(6):591-7. doi: 10.1007/s00292-021-00952-7
17. 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: 10.1002/jmv.26857
18. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2022 Oct 18];11(1):94. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/1/94/htm> doi: 10.3390/diagnostics11010094
19. Zare S, Sufizadeh N, Rezaghali P. Termination of Pregnancy Due to COVID-19 Induced Damage to the Placenta: A Case Report. *Caspian J Intern Med*. 2022;13(Suppl 3):295-8. doi: 10.22088/cjim.13.0.295
20. Fernandez Z, Lichs GGC, Zubieta CS, Machado AB, Ferreira MA, Valente N, et al. Case Report: SARS-CoV-2 Gamma Isolation From Placenta of a Miscarriage in Midwest, Brazil. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2022 Oct 18];9:839389. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.839389/full> doi: 10.3389/fmed.2022.839389
21. Alouini S, Guinard J, Belin O, Mesnard L, Werner E, Prazuck T, et al. Maternal-Fetal Implications of SARS CoV-2 Infection during Pregnancy, Viral, Serological Analyses of Placenta and Cord Blood. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022[cited 2022 Oct 12];19(4):2105. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/4/2105/htm> doi: 10.3390/ijerph19042105
22. Beesley MA, Davidson JR, Panariello F, Shibuya S, Scaglioni D, Jones BC, et al. COVID-19 and vertical transmission: assessing the expression of ACE2/TMPRSS2 in the human fetus and placenta to assess the risk of SARS-CoV-2 infection. *BJOG*. 2022;129(2):256-66. doi: 10.1111/1471-0528.16974
23. Fahmi A, Brügger M, Démoulin T, Zumkehr B, Oliveira Esteves BI, et al. SARS-CoV-2 can infect and propagate in human placenta explants. *Cell Rep Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Oct 12];2(12):100456. Available from: [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791\(21\)00324-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(21)00324-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub)

elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666379121003244%3Fshowall%3Dtrue doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100456

24. Савчук ТВ, Гичка СГ, Лещенко ІВ. Патоморфологические изменения плаценты при коронавирусной болезни (COVID 19). Патологія. 2021;2(52):128-35. doi: 10.14739/2310-1237.2021.2.231461

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МАРКЕРІВ СТРЕСУ В ПЛАЦЕНТІ

Ю.М. Бондаренко, Т.Д. Задорожна

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

Резюме

Вступ. Багатоядерний синцитіотрофобласт ворсинок плаценти людини відповідає за транспортні функції між кровообігом матері та плода і є основним місцем синтезу білка та виробництва стероїдів. Він утворюється шляхом злиття розташованих під ним клітин цитотрофобласта. Ядра багатоядерного синцитіотрофобласта є немітотичними, але механізм зупинки клітинного циклу в синцитіотрофобласті не є відомий. У поодиноких публікаціях описано, що злиття клітин викликає старіння клітин, найбільш відоме як компонент реакції на стрес і важливий фактор у запобіганні росту пухлинних клітин. Для синцитіотрофобласта одним із критеріїв його старіння є утворення в ньому так званих синцитіальних вузлів - локальних нагромаджень ядерного матеріалу з вип'ячуванням цих осередків у міжворсинчастий простір.

Мета дослідження. Визначити морфологічні особливості в плацентах жінок при дії хронічного стресу, обумовленого коронавірусним захворюванням та внутрішнім опроміненням, з подальшим формуванням критеріїв діагностики захворювань та оцінки тяжкості уражень у матері та плоду.

Матеріал та методи. Проведено морфологічне дослідження синцитіальних вузлів у ворсинках плаценти груп жінок з хронічним стресом, який обумовлений внутрішнім опроміненням та COVID-19 (класифікованих за тяжкістю захворювання), у порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності та пологів. Виконано гістопатологічне та ультраструктурне дослідження плацент з виявленням синцитіальних вузлів з морфометричним аналізом їх ультраструктурних особливостей ядерного компоненту вузликів синцитіотрофобласту та в порівнянні з клінічними групами. Кількість синцитіальних вузлів оцінювали на гістологічних препаратах, які забарвлені гематоксиліном та еозином. Вплив хронічного стресу в жінок був вірогідно ($p < 0,05$) підтверджений підвищенням рівня кортизолу (saliva test). Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням ліцензійних програм «Microsoft Excel» і «Statistica». Дизайн дослідження та всі методики, які були нами використані в даному дослідженні, розглянуті та схвалені комісією з біоетики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна.

Результати дослідження. Морфологічне дослідження тканини плаценти породіллі з COVID-19 показало збільшення кількості синцитіальних вузлів у ворсинках, що ми пов'язали з наявністю стресу. Ультраструктурні дослідження виявили зміни в ядрах синцитіальних вузликів в залежності від патології.

Висновок. Встановлено збільшення числа синцитіальних вузлів у структурах хоріона при внутрішньому опроміненні та перенесеному COVID-19 у вагітних жінок, що має значення в якості предикторів плацентарних факторів для здоров'я дитини в майбутньому.

Ключові слова: внутрішнє випромінювання; хронічний стрес; старіння клітин; синцитіотрофобласт.

Contact Information:

Bondarenko Yuriy Mykhailovych - junior researcher of the Department of Pathomorphology SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology named after acad. O.M. Lukyanova 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: GNP-2127-2022

Zadorozhna Tamara Danylivna - Corresponding Member, Professor, Head of the Department of Pathomorphology SI "Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology named after acad. O.M. Lukyanova 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>

Researcher ID: GPK-4730-2022

Контактна інформація:

Бондаренко Юрій Михайлович - молодший науковий співробітник відділу патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна/

e-mail: urabondarenko151@gmail.com

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

Researcher ID: GNP-2127-2022

Задорожна Тамара Данилівна - член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач відділу патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна.

e-mail: zadorozhnatd2018@gmail.com

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

Researcher ID: GPK-4730-2022

© Yu. Bondarenko, T. Zadorozhna, 2022

© Ю.М. Бондаренко, Т.Д. Задорожна, 2022



Received for editorial office on 06/06/2022
Signed for printing on 23/08/2022

ANALYTICAL REVIEWS / АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИУДК 616.831.1/98-036-001.8-0.53.3
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.10BENIGN ENLARGEMENT OF
SUBARACHNOID SPACES IN INFANCY**T.K. Mavropulo, K.K. Hodiatska**Dnipro State Medical University
(Dnipro, Ukraine)**Summary**

Benign enlargement of subarachnoid spaces (BESS) constitutes is one of the most frequent neurosonographic findings in infancy and is considered to regress spontaneously by the age of 2 years. Although the majority of children with BESS demonstrate normal developmental milestones, some patients may experience a transient psychomotor delay under the age of 2 year. Besides clinical and neuroimaging findings, the long-term impact of BESS is of great interest (learning difficulties at school, language delay, impairments in social-cognitive abilities, reduced quality of life, decreased attention skills and poor visual-motor performance, increased risk of autism spectrum disorders as well as a higher incidence of epilepsy). It is considered that the risk of long-term consequences may be associated with pathogenetic features of dilation of extra-axial cerebrospinal fluid spaces. In this review, we describe potential pathogenetic mechanisms of dilatation of the subarachnoid space and its pathological sequelae in children. Generally, numerous pathogenetic hypotheses about developing BESS have been proposed as follows: remarkable physiological imbalance between the skull and brain growth in infants aged from three months to one year; manifestation of cerebral atrophy; communicating hydrocephalus due to a distal block with a valve mechanism; a delay in maturation of arachnoid villi/granulations until two years of age; the result of abusive head trauma in infants. However, the hypothesis about pathological consequences of BESS in the long run due to abnormal venous hemodynamics has emerged in recent years. Impaired venous outflow is the main driving factor of subarachnomegaly and the more severe pathological changes the more significant symptoms of subarachnomegaly. We also highlight the role of impaired cerebral venous circulation in the development of subarachnomegaly. Further studies are needed to investigate the clinical relevance of chronic increased intracranial pressure due to venous outflow disturbance in infants with enlarged subarachnoid spaces. The subject for future research should be to determine a diagnostic algorithm to help distinguish patients with BESS from those who are at risk of impaired neurological development and require additional diagnostic and therapeutic interventions.

Key words: *Benign Expansion of Cerebrospinal Fluid Spaces; Cerebral Blood Flow; Prognosis; Infants.*

Recently, numerous terms have been used to define cases characterized by a rapid increase in head circumference in infants in combination with the enlargement of external cerebrospinal fluid spaces: external/extraventricular hydrocephalus, pseudo-hydrocephalus, subdural hygroma/effusion, external cerebrospinal fluid enlargement, and benign external hydrocephalus. However, benign enlargement of subarachnoid spaces (BESS) has become the most common name over the last few years [1-5]. Such findings are often seen on pediatric neurosonography (NSG) [5-7]. Expansion of subarachnoid spaces decreases with age in most patients, although in some of them, macrocephaly persists. There is some evidence for a family history of macrocephaly, however, not all researchers agree with this statement [8-12].

The estimated prevalence of BESS among infants ranges from 0.4 to 0.8 per 1000 live births, with a male predominance (86.4% according to Wiig US et al., 2017) [1, 13, 14].

Typically, the child's head circumference at birth is normal. The initial neurosonographic examination is applied once a rapid acceleration of head circumference is detected [14, 15, 16]. Enlarged subarachnoid space and the absence or mild ventriculomegaly are usually observed. Macrocephaly, or head circumference more than two standard deviations above the mean value, is commonly diagnosed at about 6 months. Dilatation of subarachnoid spaces and interhemispheric fissure

at this age is maximal (bifrontal dilatation >1 cm, especially above the frontal lobes of the brain). There are no additional clinical or instrumental manifestations associated with increased intracranial pressure. However, other symptoms, such as prominent forehead and scalp venous vasculature, temporary hypotonia, and developmental delay, were present in some cases [1, 13, 14, 17-19].

According to the study by Zahl SM et al. (2019), approximately 6% of patients had motor impairments and 10.5% of children demonstrated a temporary delay in gross motor skills until the age of 3 years [42]. Delayed motor development during long-term follow-up has also been reported by other authors [37, 46]. Maruccia F et al. (2021) conducted a cohort study of 42 children aged 6 to 38 months with BESS and assessed the child's psychomotor development using Bayley-III. The study findings showed that 43% of children had statistically lower scores in gross motor and composite motor of the Bayley-III scales compared to healthy peers [21]. In general, it is believed that by the age of 2, moderate general delay in motor development and minimal delay in speech development can be observed [4, 22].

Long-term effects of BESS have not been comprehensively investigated yet. Scientists express different views on this topic. It is notable that delayed psychomotor development is usually observed during the first few years of life, and further developmental assessment reveals age-appropriate milestones (health-

related quality of life score). The vast majority of cases with subarachnomegaly are followed without medical intervention because enlargement of subarachnoid space regresses spontaneously within 1-2 years [1, 8]. The head circumference usually stabilizes simultaneously, although it can remain above P97 until the age of 18 months. In some cohorts of patients, more than half of infants have macrocephaly throughout the entire study period [4, 23].

Most commonly, children and adolescents with a history of BESS demonstrated mild neurocognitive difficulties, school problems language delay, and reduced quality of life at school age [20, 24]. A more detailed analysis of children (8-12 years) and adolescents (13-18 years) did not show significant differences between the study groups, except that parents considered school performance lower than normal values [13]. Zahl SM et al. (2019) in a retrospective population-based study of children aged 8 to 18 years diagnosed with benign external hydrocephalus during the years 1994-2003 in Southern Norway showed that some patients may experience a variety of developmental, social, and cognitive problems as well as struggle more in school than their healthy peers [25].

Shen MD et al. (2013) speculate that persistent enlargement of subarachnoid spaces after 12-24 months of life may be a predictive marker for early detection of the risk of autism spectrum disorders [13, 26]. Syvertsen M et al. (2015) indicate a higher incidence of epilepsy in children with enlarged subarachnoid spaces than in general population [27].

Although long-term studies show that the majority of children presents with normal activity, a significant proportion of patients have disorders, such as decreased attention skills and poor visual-motor performance, or failure to reach major stages of motor function [11, 25]. Hence, such data suggest limiting the use of terminology that includes "benign" since it assumes a favorable outcome, but actually patients may have mild neurocognitive difficulties and delay in gross motor skills [2, 4, 22].

It is believed that the risk of long-term sequelae may be linked to pathogenetic features of dilation of extra-axial cerebrospinal fluid spaces. Several pathogenetic hypotheses have been proposed. One of these theories indicates a delay in maturation of arachnoid villi/granulations until 2 years of age. It has been hypothesized that impaired absorption of cerebrospinal fluid (CSF) due to insufficient reabsorption from subarachnoid spaces would lead to cortical subarachnoid space enlargement while the ventricles remain normal or slightly expanded [1, 4, 10, 28]. Meanwhile, enlargement of the subarachnoid space on account of skull growth, open fontanelles and sutures would prevent intracranial hypertension. Nevertheless, it has been controversial. Firstly, immaturity of arachnoid granulations is common in all infants. Secondly, the primary disturbance of CSF absorption predominantly contributes to ventriculomegaly rather than to the expansion of the subarachnoid space. Lastly, arachnoid granulations are not the major pathway of CSF outflow in infants [4, 5, 8, 29, 30].

BESS can also be caused by a significant physiological imbalance between the skull and brain growth in healthy children aged three months to one year or a temporary accumulation of CSF due to a

rapid acceleration of head size, for instance, in patients born prematurely with postnatal catch-up growth [1, 28, 31, 32, 33]. In a study conducted by the present author, no concomitant somatic pathology was found in 45 full-term infants during the first six months of life, but observed a rapid acceleration of head circumference for some period of time (there was no reason to consider familial macrocephaly or rickets). NSG has been performed at least three times and revealed no pathology besides expansion of external cerebrospinal fluid spaces. Notably, none of the age groups demonstrated significant associations between anthropometric and neurosonographic data. The highest variability of interhemispheric fissure width was present at the age of 3-5 months [7].

It is believed that BESS may be characteristic of premature babies with rapid catch-up growth. But there is also a question. The published research results indicate that a smaller gestational age at birth caused smaller sizes of the external CSF spaces during the first half of the year. Children with a gestational age of less than 32 weeks did not demonstrate reliable signs of dependence between calendar age and the size of the external CSF spaces [33].

It has also been suggested that dilatation of the subarachnoid space may be caused by communicating hydrocephalus due to a distal block by a valve mechanism formed by rupture of the subarachnoid membrane [1, 34].

Several researchers relate BESS to familial predisposition and, in some cases, heredity. Although enlargement of subarachnoid spaces may be an early sign of a variety of genetic disorders (mucopolysaccharidosis, achondroplasia, agenesis of the corpus callosum, Sotos syndrome, glutaric aciduria), follow-up data appear to be inconsistent with this viewpoint [1, 12, 35]. Expansion of subarachnoid spaces can be a symptom of cerebral atrophy. However, atrophic processes are characterized by a total widening of cerebral sulci, not only in the frontal lobe, insufficient evidence of increased head circumference, and prominent manifestations of neurological dysfunction [1, 7, 30].

Nowadays, similar epidemiological and instrumental characteristics of benign enlargement of extra-axial cerebrospinal fluid spaces and abusive head trauma in infants (including an increase in head circumference at the expense of subarachnoid space during the first months of life, the peak age for onset is 3-4 months, normal or moderately dilated lateral ventricles, and male predominance) are of great scientific interest [4, 14, 34-44]. A number of authors state that chronic subdural hygroma can be either a sign of abusive head trauma or a complication of benign enlargement of external cerebrospinal fluid spaces [3, 15, 35, 36, 39, 40] and highlight that spontaneous subdural hematoma in the presence of enlarged subarachnoid spaces can be misdiagnosed as subdural hematoma in abusive head trauma in infants [35, 42]. Tucker J et al. (2016) support the theory that subdural fluid collections in infants with BESS are not necessarily indicative of abusive head trauma. The study suggests that greater depth of the subarachnoid space is associated with increased prevalence of such collections [5, 45].

Some other studies have also linked subarachnomegaly to an increased risk of developing

subdural hematoma (the most common complication in these infants, either due to minor injury or spontaneously) [22, 39, 41, 42]. There are a few possible mechanisms for such predisposition of infants with BESS to subdural fluid collections. In the first place, a large proportion of newborns develop subdural hemorrhage. Later on, subdural blood is gradually converted into larger hematomas, which have growth factors that stimulate pathological neovascularization resulting in bleeding in combination with other factors affecting normal coagulation [35, 43, 46]. Besides that, birth-related subdural blood by itself can lead to expansion of the subarachnoid space [35, 44]. Secondly, this predisposition may be explained by the susceptibility of stretched bridging veins in the enlarged subarachnoid space to minimal traumatic injuries. In the presence of an excessive amount of CSF, dilated veins can bleed spontaneously in places where they enter the dura mater [1, 22, 35, 47].

The hypothesis about pathological consequences of BESS in the long run due to abnormal venous hemodynamics has emerged in recent years. Impaired venous outflow (and therefore an increased intracranial pressure) is a driving factor in subarachnomegaly. Further still, the more severe pathological changes the more significant symptoms of subarachnomegaly [18, 19]. There are various types of venous circulation disturbances. Both anatomical features of the venous system and the functional state of venous blood flow have been proposed as explanations [10, 18, 48-52].

Cinalli G et al. (2021) assessed the anatomical variations of dural venous sinuses in children with BESS during the first 3 years of life. Brain phase-contrast magnetic resonance (MR) venography was performed to evaluate venous outflow. The study results showed that reduced patency of the dural sinuses followed by increased venous outflow resistance may play an important role in the pathophysiology. In the patient group (N=97), venous anomalies were detected in 84.53% of children compared to 25.33% in the control group ($p < 0.001$). Significant correlations were observed between the grading of venous drainage alterations and diagnosis of disease as well as the severity of vascular anomalies and the dilation of subarachnoid space [19].

The pathological mechanism of other types of subarachnomegaly without MR phlebography anomalies is different. They can be referred to forms of precapillary and postcapillary hypertension.

About 12-21% of infants with subarachnomegaly have no MR venography abnormalities. Elevated capillary bed pressure was caused by an increased arterial inflow instead of venous stenosis (precapillary hypertension resembling a hyperemic form of pseudotumor cerebri in adults) [4, 9, 10]. Abnormally high arterial inflow can also raise capillary bed pressure and lead to a relative increase in venous outflow resistance with no venous stenosis [9]. Hence, this will affect the absorption of CSF by increasing the capillary bed pressure resulting in intracranial hypertension and enlargement of the skull, contributing to the expansion of the subarachnoid space. Apart from enhancing CSF reabsorption resistance, increased capillary bed pressure causes cerebral blood volume expansion improving brain turgor. This prevents excessive ventricular dilation despite increased CSF pressure [9].

Sainz LV et al. (2019, 2021) using 3D contrast-

enhanced MR phlebography substantiated the hypothesis of venous stasis as the major pathophysiological factor in the development of subarachnomegaly (postcapillary hypertension) [4, 18].

Since the dynamics of CSF circulation depends on the hydrostatic pressure gradient between blood flow in the perforating veins and the subarachnoid space, any form of cerebral venous congestion can lead to venous hypertension and postcapillary pressure increase. This increases the capillary bed pressure and impairs reabsorption of CSF from the interstitial space. Further elevation of intracranial pressure (increase in venous pressure and CSF pressure) would accelerate skull growth resulting in the disproportion between head circumference and normal brain volume, and enlargement of the subarachnoid space [4, 19, 53]. Raised venous pressure increases the capillary bed pressure and brain turgor preventing ventricular enlargement forcing displacement of ventricular CSF to the cortical subarachnoid space. Consequently, ventriculomegaly is rarely detected [4, 18, 54].

Increased CSF pressure can provoke a secondary collapse of the venous sinuses and, regardless of the initial cause of the rise in venous sinus pressure, CSF pressure in the subarachnoid space will increase accordingly and lead to further deterioration of venous outflow [18].

Although previous research has demonstrated significant results, a number of questions remain open. The first question is whether anamnestic data influence subarachnoid spaces in children of the first year of life. Perhaps differences between changes in arterial and venous blood flow were the causes for "etiological differences" between assessment of the subarachnoid spaces in children of the first months of life and perinatal central nervous system disorders. In particular, earlier signs of dilatation of subarachnoid spaces and their largest sizes were observed in intranatal injuries of hypoxic-traumatic nature compared to antenatal hypoxic brain injury. This was accompanied by a preceding marked acceleration of arterial and venous blood flow [2].

Another problem to be considered is that the size of subarachnoid spaces varies with age, and their evaluation is critical at 6 months of age. Up to now, the clinical significance of early enlargement of the subarachnoid space has not been extensively studied yet.

The answer to the question of the long-term clinical importance of BESS also remains unknown, and it is unclear whether alterations in venous blood flow are the cause or consequence of subarachnoid space dilation in the future [18, 55-60]. Therefore, further studies are needed to investigate the clinical relevance of chronic increased intracranial pressure due to venous outflow disturbance in infants with enlarged subarachnoid spaces.

Hence, the subject for future research should be to determine a diagnostic algorithm to help distinguish patients with BESS from those who are at risk of impaired neurological development and require additional diagnostic and therapeutic interventions.

Funding. This research received no external funding.

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

References

1. Marino MA, Morabito R, Vinci S, Germano A, Briguglio M, Alafaci C, et al. Benign external hydrocephalus in infants. A single centre experience and literature review. *Neuroradiol J.* 2014;27:245-50. doi: 10.15274/NRJ-2014-10020
2. Mikkelsen R, Rødevand LN, Wiig US, Zahl SM, Berntsen T, Skarbø A-B, et al. Neurocognitive and psychosocial function in children with benign external hydrocephalus (BEH) - a long-term follow-up study. *Child's Nervous System.* 2017;33(1):91-9. doi: 10.1007/s00381-016-3267-z
3. Miller D, Barnes P, Miller M. The significance of macrocephaly or enlarging head circumference in infants with the triad further evidence of mimics of shaken baby syndrome. *Am J Foren Med Path.* 2015;36:111-20. doi: 10.1097/PAF.0000000000000152
4. Sainz LV, Schuhmann MU. Subarachnomegaly-venous congestion of infancy. *Childs Nerv Syst.* 2021;37:3455-63. doi: 10.1007/s00381-021-05328-z
5. Tucker J, Choudhary AK, Piatt J. Macrocephaly in infancy: benign enlargement of the subarachnoid spaces and subdural collections. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18:16-20. doi: 10.3171/2015.12.PEDS15600
6. Кирилова ЛГ, Ткачук ЛІ, Мірошников ОО, Юзва ОО. Диференціальна діагностика макроцефалій (мегаленцефалій) у дітей. Міжнародний неврологічний журнал. 2016; 4:88-96.
7. Мавропуло ТК. Перинатальні ураження ЦНС у доношених новонароджених (варіанти перебігу при клінічних ознаках гіпоксично-ішемічного ушкодження) [дисертація]. Харків; 2005. 381с.
8. Kapoor KG, Katz SE, Grzybowski DM, Lubow M. Cerebrospinal fluid outflow: an evolving perspective. *Brain Res Bull.* 2008;77:327-34. doi: 10.1016/j.brainresbull.2008.08.009
9. Bateman G. Hyperemic hydrocephalus: a new form of childhood hydrocephalus analogous to hyperemic intracranial hypertension in adults. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;5(1):20-6. doi: 10.3171/2009.8.PEDS09204
10. Bateman GA, Napier BD. External hydrocephalus in infants: six cases with MR venogram and flow quantification correlation. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(12):2087-96. doi: 10.1007/s00381-011-1549-z
11. Castro-Gago M, Pérez-Gómez C, Novo-Rodríguez MI, Blanco-Barca O, Alonso-Martin A, Eiris-Puñal J. Benign idiopathic external hydrocephalus (benign subdural collection) in 39 children: its natural history and relation to familial macrocephaly. *Rev Neurol.* 2005;40:513-7. doi: 10.33588/rn.4009.2004534
12. Paciorkowski AR, Greenstein RM. When is enlargement of the subarachnoid spaces not benign? A genetic perspective. *Pediatr Neurol.* 2007;37:1-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.04.001
13. Zahl SM, Egge A, Helseth E, Skarbø AB, Wester K. Quality of life and physician-reported developmental, cognitive, and social problems in children with benign external hydrocephalus-long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2019;35:245-50. doi: 10.1007/s00381-018-4016-2
14. Wiig US, Zahl SM, Egge A, Helseth E, Wester K. Epidemiology of benign external hydrocephalus in Norway a population-based study. *Pediatr Neurol.* 2017;73:36-41. doi: 10.1007/s00381-018-4016-2
15. Hellbusch LC. Benign extracerebral fluid collections in infancy: clinical presentation and long-term follow-up. *J Neurosurg Pediatr.* 2007;107(2):119-25. doi: 10.3171/PED-07/08/119
16. Haws ME, Linscott L, Thomas C, Orscheln E, Radhakrishnan R, Kline-Fath B. A Retrospective Analysis of the Utility of Head Computed Tomography and/or Magnetic Resonance Imaging in the Management of Benign Macrocrania. *J Pediatr [Internet].* 2017 [cited 2022 Aug 11];182:283-9.e1. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(16\)31262-8/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(16)31262-8/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.033
17. Zahl SM, Egge A, Helseth E, Wester K. Benign external hydrocephalus: a review, with emphasis on management. *Neurosurg Rev.* 2011;34:417-32. doi: 10.1007/s10143-011-0327-4
18. Sainz LV, Zipfel J, Kerscher SR, Weichselbaum A, Bevot A, Schuhmann MU. Cerebro-venous hypertension: a frequent cause of so-called "external hydrocephalus" in infants. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(2):251-6. doi: 10.1007/s00381-018-4007-3
19. Cinalli G, di Martino G, Russo C, Mazio F, Nastro A, Mirone G, et al. Dural venous sinus anatomy in children with external hydrocephalus: analysis of a series of 97 patients. *Childs Nerv Syst.* 2021;37:3021-32. doi: 10.1007/s00381-021-05322-5
20. Yew AY, Maher CO, Muraszko KM, Garton HJ. Long-term health status in benign external hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg.* 2011;47(1):1-6. doi: 10.1159/000322357
21. Maruccia F, Gomáriz L, Rosas K, Durduran T, Paredes-Carmona F, Sahuquillo J, et al. Neurodevelopmental profile in children with benign external hydrocephalus syndrome. A pilot cohort study. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(9):2799-806. doi: 10.1007/s00381-021-05201-z
22. Khosroshahi N, Nikkha A. Benign Enlargement of Subarachnoid Space in Infancy: "A Review with Emphasis on Diagnostic Work-Up". *Iran J Child Neurol.* 2018;12(4):7-15.
23. Fessell DP, Frankel DA, Wolfson WP. Sonography of extraaxial fluid in neurologically normal infants with head circumference greater than or equal to the 95th percentile for age. *J Ultrasound Med.* 2000;19:443-7. doi: 10.7863/jum.2000.19.7.443
24. Muenchberger H, Assaad N, Joy P, Brunsdon R, Shores EA. Idiopathic macrocephaly in the infant: long-term neurological and neuropsychological outcome. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(10):1242-8. doi: 10.1007/s00381-006-0080-0
25. Zahl SM, Egge A, Helseth E, Wester K. Clinical, radiological, and demographic details of benign external hydrocephalus: a population-based study. *Pediatr Neurol.* 2019;96:53-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.015
26. Shen MD, Nordahl CW, Young GS, Wootton-Gorges SL, Lee A, Liston SE, et al. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder. *Brain.* 2013;136(9):2825-35. doi: 10.1093/brain/awt166
27. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county - a population based study. *Epilepsia.* 2015;56(5):699-706. doi: 10.1111/epi.12972
28. Rumboldt Z, Castillo M, Huang B, Rossi A, editors. *Brain Imaging with MRI and CT: An Image Pattern Approach.* Cambridge: Cambridge University Press; 2012. 428 p. doi: 10.1017/CBO9781139030854
29. Turner L. The structure of arachnoid granulations with observations on their physiological and pathological significance: Arris and gale lecture delivered at the royal college of surgeons of England on 15th december 1960. *Ann R Coll Surg Engl [Internet].* 1961[cited 2022 Aug 12];29(4):237. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2414134/pdf/annrscse00377-0035.pdf>
30. Sun M, Yuan W, Hertzler DA. Diffusion tensor imaging findings in young children with benign external hydrocephalus differ from the normal population. *Childs Nerv Syst.* 2012;28:199-208. doi: 10.1007/s00381-011-1651-2
31. Maytal J, Alvarez LA, Elkin CM, Shinnar S. External hydrocephalus: radiologic spectrum and differentiation of cerebral atrophy. *AJR Am J Roentgenol [Internet].* 1987[cited 2022 Aug 10];148:1223-30. Available from: <https://www.>

- ajronline.org/doi/epdf/10.2214/ajr.148.6.1223 doi: 10.2214/ajr.148.6.1223
32. Kumar R. External hydrocephalus in small children. *Childs Nerv Syst.* 2006;22:1237-41. doi: 10.1007/s00381-006-0047-1
33. Мавропуло ТК, Архіпова ІЮ, Соколова КЮ. Стан лікворних просторів у недоношених дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;1:41-4. doi: 10.11603/24116-4944.2015.1.4667
34. Mori K, Sakamoto T, Nishimura K, Fujiwara K. Subarachnoid fluid collection in infants complicated by subdural hematoma. *Child's Nervous System.* 1993;9(5):282-4. doi: 10.1007/BF00306274
35. Scheller J, Wester K. Is external hydrocephalus a possible differential diagnosis when child abuse is suspected? *Acta Neurochir.* 2022;164(4):1161-72. doi: 10.1007/s00701-021-04786-3
36. Ghosh PS, Ghosh D. Subdural hematoma in infants without accidental or nonaccidental injury: benign external hydrocephalus, a risk factor. *Clin Pediatr.* 2011;50(10):897-903. doi: 10.1177/0009228111406435
37. Hogberg U, Andersson J, Squier W, Hogberg G, Fellman V, Thiblin I, et al. Epidemiology of subdural haemorrhage during infancy: a population-based register study. *PLoS One* [Internet]. 2018[cited 2022 Aug 12];13:0206340. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0206340> doi: 10.1371/journal.pone.0206340
38. Kumar R, Singhal N, Mahapatra AK. Traumatic subdural effusions in children following minor head injury. *Childs Nerv Syst.* 2008;24:1391-6. doi: 10.1007/s00381-008-0645-1
39. Lee HC, Chong S, Lee JY, Cheon JE, Phi JH, Kim SK, et al. Benign extracerebral fluid collection complicated by subdural hematoma and fluid collection: clinical characteristics and management. *Childs Nerv Syst.* 2018;34:235-45. doi: 10.1007/s00381-017-3583-y
40. McKeag H, Christian CW, Rubin D, Daymont C, Pollock AN, Wood J. Subdural hemorrhage in pediatric patients with enlargement of the subarachnoid spaces. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11(4):438-44. doi: 10.3171/2012.12.PEDS12289
41. McNeely PD, Atkinson JD, Saigal G, O'Gorman AM, Farmer JP. Subdural hematomas in infants with benign enlargement of the subarachnoid spaces are not pathognomonic for child abuse. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(8):1725-8.
42. Vinchon M, Delestret I, DeFoort-Dhellemmes S, Desurmont M, Noule N. Subdural hematoma in infants: can it occur spontaneously? Data from a prospective series and critical review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2010;26:1195-205. doi: 10.1007/s00381-010-1105-2
43. Weigel R, Schilling L, Schmiedek P. Specific pattern of growth factor distribution in chronic subdural hematoma (CSH): evidence for an angiogenic disease. *Acta Neurochir.* 2001;143(8):811-8. doi: 10.1007/s007010170035
44. Zahl SM, Wester K, Gabaeff S. Examining perinatal subdural haematoma as an aetiology of extra-axial hygroma and chronic subdural haematoma. *Acta Paediatr.* 2020; 109:659-66. doi: 10.1111/apa.15072
45. De Simone R, Ranieri A, Montella S, Bilo L, Cautiero F. The role of dural sinus stenosis in idiopathic intracranial hypertension pathogenesis: the self-limiting venous collapse feedback-loop model. *Panminerva Med.* 2014;56(3):201-9.
46. Rooks VJ, Eaton JP, Ruess L, Petermann GW, Keck-Wherley J, Pedersen RC. Prevalence and evolution of intracranial hemorrhage in asymptomatic term infants. *Am J Neuroradiol.* 2008;29:1082-9. doi: 10.3174/ajnr.A1004
47. Papasian NC, Frim DM. A theoretical model of benign external hydrocephalus that predicts a predisposition towards extra-axial hemorrhage after minor head trauma. *Pediatr Neurosurg.* 2000;33:188-93. doi: 10.1159/000055951
48. Bateman GA, Yap SL, Subramanian GM, Bateman AR. The incidence of significant venous sinus stenosis and cerebral hyperemia in childhood hydrocephalus: prognostic value with regards to differentiating active from compensated disease. *Fluids Barriers CNS* [Internet]. 2020[cited 2022 Aug 14];17:33. Available from: <https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12987-020-00194-4#citeas> doi: 10.1186/s12987-020-00194-4
49. Bryant JP, Hernandez NE, Niazi TN. Macrocephaly in the Primary Care Provider's Office. *Pediatr Clin North Am.* 2021;68(4):759-73. doi: 10.1016/j.pcl.2021.04.004
50. Bateman GA, Alber M, Schuhmann MU. An association between external hydrocephalus in infants and reversible collapse of the venous sinuses. *Neuropediatrics.* 2014;45:183-7. doi: 10.1055/s-0033-1363092
51. Bateman GA. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:198-203. doi: 10.3174/ajnr.A0739
52. Aguilar-Pérez M, Henkes H. Treatment of idiopathic intracranial hypertension by endovascular improvement of venous drainage of the brain. *Ophthalmologe.* 2015;112:821-7. doi: 10.1007/s00347-015-0136-1
53. Frydrychowski AF, Winklewski PJ, Guminski W. Influence of acute jugular vein compression on the cerebral blood flow velocity, pial artery pulsation and width of subarachnoid space in humans. *PLoS One* [Internet]. 2012[cited 2022 Aug 15];7(10):e48245. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0048245> doi: 10.1371/journal.pone.0048245
54. ReKate HL, Nadkarni TD, Wallace D. The importance of the cortical subarachnoid space in understanding hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;2:1-11. doi: 10.3171/PED/2008/2/7/001
55. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS* [Internet]. 2014[cited 2022 Aug 15];11:10. Available from: <https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-8118-11-10> doi: 10.1186/2045-8118-11-10
56. Kuruvilla LC. Benign enlargement of sub-arachnoid spaces in infancy. *J Pediatr Neurosci.* 2014;9(2):129-31. doi: 10.4103/1817-1745.139309
57. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet.* 2016;387(10020):788-99. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60694-8
58. Peterson M, Prigge MBD, Bigler ED, Zielinski B, King JB, Lange N, et al. Evidence for normal extra-axial cerebrospinal fluid volume in autistic males from middle childhood to adulthood. *Neuroimage* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 15];240:118387. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811921006637?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118387
59. Thomale UW. Integrated understanding of hydrocephalus - a practical approach for a complex disease. *Childs Nerv Syst.* 2021;37:3313-24. doi: 10.1007/s00381-021-05243-3
60. Yum SK, Im SA, Seo YM, Sung IK. Enlarged subarachnoid space on cranial ultrasound in preterm infants: Neurodevelopmental implication. *Sci Rep* [Internet]. 2019[cited 2022 Aug 15];9(1):19072. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-55604-x#citeas> doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55604-x>

ДОБРОЯКІСНЕ РОЗШИРЕННЯ СУБАРАХНОЇДАЛЬНИХ ПРОСТОРІВ У НЕМОВЛЯТ

Т.К.Мавропуло, К.К.Годяцька

Дніпровський державний медичний університет
(м.Дніпро, Україна)

Резюме

Доброякісне розширення субарахноїдальних просторів (ДРСП) є однією з частіших нейросонографічних знахідок у немовлят і вважається, що ці прояви спонтанно зменшуються до двох років. Незважаючи на те, що більшість дітей з ДРСП демонструють нормальний розвиток, у деяких пацієнтів у віці до двох років може спостерігатися транзитрна затримка психомоторного розвитку. Крім клінічних даних та результатів нейровізуалізації, значний інтерес представляє довгостроковий вплив ДРСП (проблеми з навчанням в школі, затримка мовного розвитку, проблеми соціальної та когнітивної діяльності, знижена якість життя, зниження навичок уваги та низька продуктивність зорово-моторного сканування, можливість розладів аутичного спектру та вища захворюваність на епілепсію). Вважають, що ризик формування довгострокових наслідків може бути обумовлений патогенетичними особливостями процесу розширення зовнішніх лікворних просторів. У цьому огляді ми розглядаємо потенційні патогенетичні механізми розширення субарахноїдального простору та його патологічних наслідків у дітей. Загалом, були запропоновані різні патогенетичні гіпотези виникнення ДРСП: посилення фізіологічного дисбалансу між ростом черепа та мозку у немовлят у віці від трьох місяців до одного року; прояв церебральної атрофії; сполучна гідроцефалія внаслідок дистального блоку з клапанним механізмом; уповільнене дозрівання арахноїдальних ворсинок/грануляцій до двох років; наслідки насильницької травми голови у немовлят. Але на теперішній час отримала поширення гіпотеза, що патологічні наслідки ДРСП можуть виникнути у довгостроковій перспективі внаслідок аномальної венозної гемодинаміки. Порушення венозного відтоку є основним рушійним фактором субарахномегалії, і чим тяжчими є такі порушення, тим виразнішими є прояви субарахномегалії. Ми також підкреслюємо роль порушення мозкового венозного кровообігу в розвитку субарахномегалії. Питання клінічної значущості хронічно підвищеного внутрішньочерепного тиску внаслідок порушення венозного відтоку має бути з'ясовано для немовлят і дітей із розширенням субарахноїдальних просторів у майбутніх дослідженнях. Темою майбутніх досліджень має також бути встановлення діагностичного алгоритму, який допомагає відрізнити пацієнтів з ДРСП від тих, у кого є ризик порушень неврологічного розвитку і які потребують додаткових діагностичних та лікувальних втручань.

Ключові слова: доброякісне розширення лікворних просторів; мозковий кровотік; прогноз; немовлята.

Contact Information:

Tetiana Mavropulo - MD, Professor, Chief Department of Pediatrics 3 and Neonatology of the Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

e-mail: mavropulotk@ukr.net

e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

Kateryna Hodiatska - Candidate of Medical Sciences? Associate Professor of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology of the Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

e-mail: katerynahodiatska@gmail.com

Researcher ID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-4989>

© T. Mavropulo, K. Hodiatska, 2022

Контактна інформація:

Мавропуло Т.К. - д.мед.н., професор, завідувачка кафедри педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету, м.Дніпро, Україна.

e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

Годяцька К.К. - к.мед.н., доцент кафедри педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету, м.Дніпро, Україна.

e-mail: katerynahodiatska@gmail.com

Researcher ID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-4989>

© Т.К.Мавропуло, К.К.Годяцька, 2022

Received for editorial office on 05/06/2022

Signed for printing on 22/08/2022



УДК 616-053.2+615;616-085+661.185
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.11

*Yu.I. Chernyavska, V.I. Pokhylko,
Z.I. Rossokha, S.M. Tsvirenko,
N.I. Hasiuk*

THE OUTLOOKS FOR THE SURFACTANT
REPLACEMENT THERAPY OF COVID-19
INDUCED RESPIRATORY DISTRESS
SYNDROME IN CHILDREN

Poltava State Medical University
(Poltava, Ukraine)

Summary

Nearly 6.5 million people have died worldwide from the COVID-19 pandemic. Improvement of pediatric patients' survival depends on the continued provision of basic health services to women and children all over the world. The world scientific community must start more scientific clinical investigations and receive more data in order to define the impact of COVID-19 on children's health and mortality, and to ensure that children and adolescents do not die from preventable events.

Such trends in the spread of morbidity and mortality from COVID-19 require an interdisciplinary approach as soon as possible to further contain the spread of the disease and prevent complications in order to improve the quality of life. Insufficiently studied molecular changes in lung morpho-biology due to the action of COVID-19 complicate its clinical treatment. An in-depth genetic mechanisms investigation during pathogenetic disorders caused by virus can help in the development of new treatment methods, in particular, the use of surfactant drugs as a component of basic therapy. Recently, it became known that COVID-19-associated lung damage is characterized by typical pathophysiological changes for RDS. Diffuse alveolar damage occurs due to edema of the interstitium, the formation of hyaline membranes, as well as the proliferation of fibroblasts at the stage of recovery. When COVID-19 affects the lungs, surfactant synthesis is dysregulated, as viral proteins suppress the expression of regulatory genes. Changes during the reparation process also lead to loss of surfactant function. Surfactant replacement therapy can be an alternative in the treatment of patients with COVID-19-associated lung damage - there are a number of studies that prove the effectiveness of such therapy in other infections. COVID-19 can be especially dangerous for children with chronic lung disease, congenital malformations, previously undiagnosed genetic defects in the surfactant production system. However, timely use of surfactant replacement therapy can prevent one of the worst complications during mechanical ventilation - air leakage syndrome.

Key words: COVID-19; Children; COVID-19-induced RDS; Surfactant Dysfunction; Surfactant Replacement Therapy.

On January 30, 2020, the World Health Organization (WHO) declared the outbreak of COVID-19 a "public health emergency of international concern" and on March 11, 2020, a pandemic. As of August 2022, nearly 6.5 million people have died worldwide from the COVID-19 pandemic [1]. There was registered a sharp increase in COVID-19 cases among pediatric patients in 2022 during the Omicron winter outbreak. According to MPIDR COVerAGE database the morbidity of patients under 20 years old made 0.4 % (over 17.200, 53 % -10–19 years old, 47 % - 0–9 years[2].

Improvement of pediatric patients' survival depends on the continued provision of basic health services to women and children all over the world. Although, there's no fully taken in account the COVID-19 burden, due to its influence on the economic situation, mobility and health care for children. Nowadays, COVID-19 outbreak can damage the system of emergent and life-saving measures, that is why the number of deaths due to preventable reasons increases. Every Woman, Every Child global strategy appeals not only to continue all needed health-care services and activities, but also to use an evidence-based decision in critically important areas of medicine. The world scientific community must start more scientific clinical investigations and receive more data in order to define the impact of COVID-19 on children's health and mortality, and to ensure that children and adolescents do not die from preventable events.

Such trends in the spread of morbidity and mortality

from COVID-19 require an interdisciplinary approach as soon as possible to further contain the spread of the disease and prevent complications in order to improve the quality of life.

After the penetration of SARS-CoV-2 virus into the lungs, this influences on alveoli in such a way, that it causes the damage of surfactant synthesis system. Very important to note, that infection may have clinical manifestations of very different severity: from mild or moderate (like a "common cold") to very severe symptoms such as pneumonia, tachypnea, severe respiratory distress and respiratory acidosis. That is investigated that severe cases are pathomorphologically accompanied by interstitial inflammatory changes, pronounced release of cytokines (so called "storm") and pneumonia foci, and it results the worst possible situation – acute respiratory distress syndrome (ARDS) [3]. Various drugs which have an antiviral effect are already being used to treat COVID-19 and some clinical investigations dedicated to the antiviral medicines in pediatric population are already finished. Vaccine prophylaxis is effective in protecting adults from exposure to the SARS-CoV-2 virus, but it is still not available for young children.

The COVID-19 pandemic has resulted in the morbidity of millions of patients with a wide range of clinical manifestations, from mild symptoms to severe incurable ARDS, which may require aggressive regimens of invasive mechanical ventilation and often leads to air-leakage syndrome and patient's death.

Many years official medicine widely uses drugs containing exogenous surfactants for the prevention and treatment of neonatal RDS, but there's hardly a pair of investigations devoted to COVID-19 treatment with such a way. Insufficiently studied molecular changes in lung morpho-biology due to the action of COVID-19 complicate its clinical treatment [7-10].

An in-depth genetic mechanisms investigation during pathogenetic disorders caused by virus can help in the development of new treatment methods, in particular, the use of surfactant drugs as a component of basic therapy [4].

The morphology of the SARS-CoV-2 virus is well-studied, it has a spherical shape, and the spike (S) protein on the surface of its envelope forms pronounced protrusions, which in electron micrographs looks like the solar corona [5]. Protein S is responsible for the interaction with angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) receptors in the lungs and can use that as a way of penetration inside the alveolar cells. There's proven ACE-2 expression practically in all inner organs of human organism – lungs, small intestine, heart, liver, and kidneys [6]. Very significant part of ACE-2 receptors is situated in alveolar cells type II. ACE-2 concentrations are higher in males than in females and increase with age, which may explain the pattern of COVID-19 pneumonia incidence. The expression of ACE-2 is different in individuals of different races and leads to differences in susceptibility to infection and in the severity of the disease [7].

After the invasion has occurred, COVID-19 multiplies in the epithelial cells of target organs, which leads to cytopathic changes and accompanying clinical manifestations. Alveolocytes form almost the entire surface area of the acini and play a significant protective role. Virus SARS-CoV-2 causes pathological changes of alveolocytes II, leading to the reduction of pulmonary surfactant secretion and, in addition, damage of its functional properties (dysfunction). It is known that SARS-CoV-2 infection causes the acute pulmonary failure, affecting not only the surfactant proteins, but also the genes regulating their synthesis, such as SP-D, SP-C and TTF1; regulators of thrombosis PLAT (tissue plasminogen activator) and EGR1 (early growth response factor 1), as well as mitochondrial genes NDUFA10, NDUFA5 and SAMM50, provoking mitochondrial dysfunction. Recently, it became known that COVID-19-associated lung damage is characterized by typical pathophysiological changes for RDS. Diffuse alveolar damage occurs due to edema of the interstitium, the formation of hyaline membranes, as well as the proliferation of fibroblasts at the stage of recovery [8]. As already mentioned, when COVID-19 affects the lungs, surfactant synthesis is dysregulated, as viral proteins suppress the expression of regulatory genes [9]. Changes during the reparation process also lead to loss of surfactant function. As part of the coagulation cascade, fibrinogen can penetrate into the alveolar space, after that massive formation of fibrin clots starts and again it blocks pulmonary surfactant secretion, leading to alveolar collapse.

Cytokines are important for embryonic development and play a critical role in defense against infection and other immune responses, but they have some negative consequences that lead to life-threatening diseases. Excessive secretion of cytokines leads to a dangerous

cytokine storm syndrome. Frequent cases of ARDS and multiorgan failure due to COVID-19 are caused precisely by the cytokine storm. Recent studies have shown that seriously ill patients with COVID-19 pneumonia have a high level of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-7, IL-10, IL-2, TNF- α [10]. In addition, the response to hypoxia via HIF-1 signaling may also be targeted by COVID-19.

Pulmonary surfactant consists of 10% of proteins and 90% of lipids, that is a substance reducing surface tension and, therefore, preventing the collapse of alveoli. It also plays an important role in protecting the lungs from bacteria and viruses. The lungs begin to produce surfactant at approximately 24 weeks of gestation (4 months prior to term, which is 37-40 weeks), and adequate amounts are present beginning at 35 weeks of gestation. The lipid part contains 80% phospholipids and 10% neutral lipids. Phosphatidylcholine (PH) is the most important phospholipid component and accounts for more than 70% of the total amount of lipids. PH is present in both unsaturated (17%) and saturated forms, especially in the dipalmitoylated form. Phosphophatidylglycerol also plays some role in reducing the surface tension in the alveoli [11].

Surfactant proteins A, B, C, and D are specific proteins that make up approximately 5% of lung surfactant. Surfactant protein B (SP-B) and C (SP-C) are mainly involved in preventing alveolar collapse, while surfactant protein A (SP-A) and D (SP-D) play an important role in immune defense of lungs. ABCA3 is a protein that transports surfactant in alveolocytes type II. Thyroid transcription factor (TTF1) is a protein that activates genes associated with surfactant production. Problems with any of these can cause lung damage.

It is known that the signs and symptoms of genetically determined surfactant dysfunction can vary in degrees of severity. The most severe form of this condition causes RDS in newborns. Sick children develop severe respiratory failure and hypoxia, which leads to damage of the brain and other organs of the child. Less severe forms of surfactant dysfunction cause gradual onset of respiratory failure in children. Signs and symptoms of mild forms include abnormal tachypnea, hypoxemia, and failure to thrive. SP-B protein deficiency, according to literature sources, occurs in 1 per one million newborns worldwide. It is an autosomal recessive condition with an unfavorable prognosis, which requires lung transplantation for successful treatment. The prevalence of surfactant dysfunction due to other genetic factors has not been investigated. The impact of genetically determined functional deficiency of surfactant on the clinical manifestations and course of respiratory failure in COVID-19 is also unknown.

Meanwhile, there are several types of surfactant dysfunction that are caused by genetic polymorphisms. Thus, SP-C dysfunction and ABCA3 deficiency have signs and symptoms that vary from mild to severe. Each of these genes is involved in the production and excretion of surfactant. The phospholipids and proteins that make up its composition are packed into cellular structures known as lamellae. In them, in turn, surfactant proteins are processed, which is necessary for them to acquire functionality, then the surfactant is released from the lung cells. These two proteins help to spread surfactant over the surface of the lung tissue, and

contribute to the reduction of surface tension. In addition, SP-B plays a role in the formation of lamellar bodies.

Mutations in the SFTPC gene (8th chromosome) is a dominant condition that results in reduced or absent mature SP-C and accumulation of abnormal forms of SP-C. It is not clear what exactly causes the signs and symptoms of SP-C dysfunction. The absence of mature SP-C can lead to abnormal composition of the surfactant and impairment of its functional capacity. In addition, research shows that abnormally packaged SP-C proteins form an irregular three-dimensional shape and accumulate inside lung cells, which in turn provokes the activation of the immune response and cell death.

The ABCA3 gene programs the creation of a protein that is found in the membrane surrounding lamellar bodies. The ABCA3 protein transports phospholipids into lamellar bodies, and also participates in their formation. Mutations in the ABCA3 gene (16th chromosome) lead to a decrease or absence of surfactant function, as the transport of phospholipids decreases. In addition, the formation of the lamellar body is disturbed, which causes the formation of abnormal SP-B and SP-C [12].

Mutations in the TTF1 gene (14th chromosome, autosomal dominant condition) can cause chronic breathing problems, underactive thyroid gland, neurological disorders. These mutations, as a rule, occur spontaneously and are not inherited.

The average time to start a RDS clinic for COVID-19 is 8-14 days [13]. COVID-19-induced RDS is a predictable severe complication that requires early diagnosis and proper treatment. As it was noted, coagulation disorders are also one of the most frequent components of pathophysiological changes in COVID-19 [14]. In fatal cases, diffuse microvascular thrombosis is observed, indicating thrombotic microangiopathy. This explains some atypical or unexpected pulmonary findings, such as pulmonary vasodilatation on CTS and episodes of pleural pain. Pulmonary vasodilation is rarely diagnosed in ordinary ARDS, and almost always in COVID-19 [15].

Surfactant replacement therapy can be an alternative in the treatment of patients with COVID-19-associated lung damage, there are a number of studies that prove the effectiveness of such therapy in other infections [16]. Detection of surfactant deficiency as the main cause of neonatal RDS in prematurely born children became the basis for successful treatment using intratracheal administration of pulmonary surfactant. The first generation of clinical surfactant preparations, made from the lungs of cattle and pigs, consisted of surface-active lipids and proteins B and C (SP-B and SP-C). The use of these drugs made it possible to significantly reduce mortality from neonatal RDS.

Administration of exogenous surfactant in patients, not included in the newborn cohort, requires further study in order to establish the regimen and dosage size [17], but may improve the condition of patients with COVID-19-induced RDS.

About 10% of all pediatric interstitial lung diseases are accompanied by surfactant deficiency. Clinical manifestations, treatment effectiveness and prognosis vary depending on the severity of the deficiency. Neonates with incomprehensible respiratory distress or failure and older children with idiopathic chronic lungs diseases, especially those, who have a family

anamnesis of respiratory failure, should be evaluated for surfactant protein deficiency. The question arises of the need for such an assessment in children with severe RDS during COVID-19, which could help to adopt new methods in the clinical strategy of managing pediatric patients, in particular, the use of surfactant replacement therapy.

Surfactant plays an important role in innate immunity against respiratory viral infections. A number of studies indicate that surfactant protein polymorphisms are associated with the severity of lung diseases, such as respiratory syncytial virus, tuberculosis, and RDS. As there is considerable heterogeneity in the presentation of COVID-19 infection from asymptomatic patients to severe RDS, given the reported cases of death and complicated course with respiratory failure in the same family, it is possible to suggest that genetic determinism plays an important role in the severity of this infection.

An in-depth analysis of the genetic regulation of pathogenetic disorders caused by SARS-CoV-2 may help in the development of new treatment methods. From the previous explanation, it is clear that a decrease in the concentration or change in the type of pulmonary surfactant may be a major risk factor for severe COVID-19. Some researchers have proposed prevention and therapy based on the use of surfactants to fight the acute lung injury [18].

There are several types of exogenous surfactants that have been used around the world to reduce lung damage from COVID-19 and restore respiratory function.

According to one study, exogenous surfactant improves oxygenation and restores lung function, and therefore can be used to prevent COVID-19 pneumonia. There is an assumption that after distribution, it enters the pulmonary alveoli, where it meets the virus. Surfactant molecules interact with the spike glycoproteins of the virus in the alveolar space, destroying them.

A clinical trial was conducted for patients with COVID-19 based on therapy with exogenous bovine lipid-based surfactants (LESSCOVID) [19]. This animal pulmonary surfactant is a lipid extract that contains 3% neutral lipids, mainly diacylglycerol and cholesterol. It also has a phospholipid content of 97%. Another natural pulmonary surfactant (bovactant) is synthesized by one company in Germany from the lungs of cattle. It consists of polar lipids with 41.7 mg/ml of phospholipids and approximately 1% of specific low molecular weight proteins SP-B and SP-C. Now this surfactant is being used as an alternative treatment option for COVID-19 due to its potential therapeutic value [20].

COVsurf, an inhaled surfactant variant, has been presented as a potential treatment option for moderate to severe COVID-19 patients [21].

Recent research reports that the well-known poractant alfa, a pyrogenic, sterile pulmonary surfactant, can be used to treat COVID-19. It consists mainly of low-molecular hydrophobic proteins SP-B and SP-C, isolated from the natural surfactant of pigs. It also consists of polar lipids, mainly phospholipids [22]. Administration of this surfactant reduces mortality and duration of mechanical ventilation in patients.

Surfactant KL4 (lucinactant), which effectively mimics some of the functional properties of SP-B, usually

consists of 1-palmitoyl-2-oleoyl-phosphatidylglycerol, palmitic acid. It has been used in clinical trials in patients with COVID-19. Preclinical studies of KL4 have shown that it also has other beneficial properties, such as modulation of the inflammatory process, lack of immunogenicity, and antimicrobial properties [23].

Surfactant CHF5633 is an artificial surfactant composed of two surfactant proteins: SP-B (0.2%) and SP-C (1.5%), which enhances the role of exogenous surfactant therapy in lung diseases, including COVID-19 [24].

Exogenous surfactants have also been shown to have anti-inflammatory properties and, as a result, reduce the secretion of IL-1, IL-6, IL-7 and TNF- α , etc. After their use, the expression of pro-inflammatory cytokines decreases, which contributes to the effective restoration of damaged alveoli and prevents the progression of respiratory failure. Phospholipids such as palmitoyl-oleol-phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol are used to suppress the secretion of these proinflammatory cytokines [25,26].

Phosphatidylglycerol is a significant part of pulmonary surfactant, and it plays some role in maintaining the surface tension of the lungs. In patients with ARDS, the activity of secretory phospholipase A2, which destroys phospholipids by hydrolysis, increases. Due to the anti-inflammatory effect of phosphatidylglycerol, it can be used to prevent the expression of interleukin components. Bollag et al. recommended the use of a surfactant based on phosphatidylglycerol to improve lung function in patients with COVID-19 [27, 28].

We believe surfactant replacement therapy could be potentially helpful and sometimes life-saving in COVID-19. Several publications have suggested the use of surfactants to treat patients with COVID-19 due to their antiviral and anti-inflammatory properties [29].

References

1. Wolrdometer. COVID-19 Coronavirus/death toll [Internet]. [updated 2022 Aug 2, cited 2022 aug 2] Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-toll/>
2. Unicef. Unicef data:Monitoring the situation of children and women. Child mortality and COVID-19. [Internet] [updated 2022 Jun, cited 2022 Aug 2] Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/covid-19/>
3. Ghati A, Dam P, Tasdemir D, Kati A, Sellami H, Sezgin GC, Ildiz N, Franco OL, Mandal AK, Ocoy I. Exogenous pulmonary surfactant: A review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker. *CURR. Opin. Colloid Interface Sci.* 2021;51:101413. doi: 10.1016/j.cocis.2020.101413
4. Islam ABMMK, Khan MA. Lung transcriptome of a COVID-19 patient and systems biology predictions suggest impaired surfactant production which may be druggable by surfactant therapy. *Sci Rep.* 2020 Nov 10;10(1):19395. doi: 10.1038/s41598-020-76404-8.
5. Zhu C, He G, Yin Q, Zeng L, Ye X, Shi Y, Xu W. Molecular biology of the SARs-CoV-2 spike protein: A review of current knowledge. *J Med Virol.* 2021 Oct; 93(10):5729-5741. doi: 10.1002/jmv.27132.
6. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, Wang H, Liu J, Yang D, Xu Y, Cao Z, Gao Z. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care.* 2020 Jul 13;24(1):422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.
7. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 May;40(5):905-919. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6.
8. Tian S, Xiong Y, Liu H. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33:1007–14. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
10. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020 Jul 10;11:1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708. PMID: 32754163; PMCID: PMC7365923.
11. Agassandian M, Mallampalli RK. Surfactant phospholipid metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Mar;1831(3):612-25. doi: 10.1016/j.bbalip.2012.09.010.
12. Cooney AL, Wambach JA, Sinn PL and McCray PB (2022) Gene Therapy Potential for Genetic Disorders of Surfactant Dysfunction. *Front. Genome Ed.* 3:785829. doi: 10.3389/fgeed.2021.785829
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/

Glycolipid and lipopeptide biosurfactants have the highest antimicrobial activity. The use of surfactants was proposed by Smith et al. and Subramaniam et al. There is a hypothesis that the surfactant interacts with the lipid membrane and disrupts its structure due to its amphiphilic nature. After the virus is destroyed, the lipid moieties and the adhesion glycoprotein are placed into micelles formed by surfactants, and virulence is eventually lost. Due to their ability to form micelles, surfactants can also be used to deliver drugs against COVID-19 [30].

The authors of the article had an experience of using surfactant replacement therapy in children with a severe course of COVID-19 as a life-saving measure. As an example, a corresponding clinical case of a 6-month-old baby was described [31].

It has been proven that through a number of mechanisms, including by modifying gene expression, COVID-19 leads to surfactant dysfunction and the development of severe RDS. This condition can be especially dangerous for children with chronic lung disease, congenital malformations, previously undiagnosed genetic defects in the surfactant production system. However, timely use of surfactant replacement therapy can prevent one of the worst complications during mechanical ventilation - air leakage syndrome. The question of exogenous surfactant dosage in the cohort of early age and older children, the choice of a specific effective drug from the variety of surfactants offered by the pharmaceutical industry today, remains open. It is important to note that a combination of surfactant replacement therapy and non-invasive mechanical ventilation is possible. We are expecting, that the scientific community will pay more attention to this promising therapy, and basic research on exogenous surfactants will be implemented in medical practice.

S0140-6736(20)30183-5.

14. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020 Jul;213(2):54-56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674.

15. Ye Z, Zhang Y, Wang Y. et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020; 30:4381–9. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>

16. Walther F, Gordon LM, Waring AJ. Advances in synthetic lung surfactant protein technology. *Expert review of respiratory medicine.* 2019; 13(6):499-501.<https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1589372>

17. Skokic F, Hudic I, Hotic N et al. Surfactant replacement therapy in influenza A H1N1. *The Pediatric infectious disease journal.* 2010; 29 (4): 387. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181cf2eaa;>

18. Czyzewski AM, McCaig LM, Dohm MT et al. Effective in vivo treatment of acute lung injury with helical, amphipathic peptoid mimics of pulmonary surfactant proteins. *Sci Rep.* 2018. 8:6795. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25009-3>

19. Cattel F, Giordano S, Bertiond C et al. Use of exogenous pulmonary surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS): Role in SARS-CoV-2-related lung injury. *Respiratory Physiology and Neurobiology.* 2021;1: 288. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103645>.

20. Islam ABMMK, Khan MA. Lung transcriptome of a COVID-19 patient and systems biology predictions suggest impaired surfactant production which may be druggable by surfactant therapy. *Sci Rep.* 2020 Nov 10;10(1):19395. doi: 10.1038/s41598-020-76404-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33173052/#:~:text=Network%20analyses%20suggest%20that%20SARS,NDUFAF5%2C%20and%20SAMM50%20through%20NSP12>

21. Lawson Health Research Institute. London's Exogenous Surfactant Study for COVID19 (LESSCOVID). [Internet] ClinicalTrials.gov. US National library of medicine. [updated 2021 Nov11, cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04375735>

22. Davidson, WJ, Dorscheid D, Spragg R, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. *Crit. Care.* 2006;10. DOI:10.1186/cc4851

23. Dushianthan A, Clark H, Madsen J, Mogg R, Matthews L, Berry L, de la Serna JB, Batchelor J, Brealey D, Hussell T, Porter J, Djukanovic R, Feelisch M, Postle A, Grocott MPW. Nebulised surfactant for the treatment of severe COVID-19 in adults (COV-Surf): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020 Dec 10;21(1):1014. doi: 10.1186/s13063-020-04944-5.

24. Ruaro B, Confalonieri P, Pozzan R, Tavano S, Mondini L, Baratella E, Pagnin A, Lerda S, Geri P, Biolo M et al. Severe COVID-19 ARDS Treated by Bronchoalveolar Lavage with Diluted Exogenous Pulmonary Surfactant as Salvage Therapy: In Pursuit of the Holy Grail? *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3577. <https://doi.org/10.3390/jcm11133577>

25. Windtree Therapeutics. Windtree Announces Results from Its Phase 2 Study of Lucinactant for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Lung Injury [Internet] [Updated 2022, March 22, cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2022/03/22/2407470/0/en/Windtree-Announces-Results-from-Its-Phase-2-Study-of-Lucinactant-for-COVID-19-Associated-Acute-Respiratory-Distress-Syndrome-ARDS-and-Lung-Injury.html>

26. Rahaman S, Chowdhury B, Acharjee A, Singh B, Saha B. Surfactant-based therapy against COVID-19: A review. *Tenside Surfactants Detergents.* 2021. 58(6), 410-15. <https://doi.org/10.1515/tsd-2021-2382>

27. Han S, Mallampalli RK. The role of surfactant in lung disease and host defence against pulmonary infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12:765-74. DOI 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR. DOI:10.1513/AnnalsATS

28. Bollag WB, Gonzales JN. Phosphatidylglycerol and surfactant: A potential treatment for COVID-19? *Med. Hypothesis.* 2020;144:110277. DOI:10.1016/j.mehy.2020.110277

29. Subramaniam MD, Venkatesan D, Mahalaxmi I, Subbarayan S, Vivekanandhan G, Ayan R, Narayanasamy A, Kamalakannan S, Gopalakrishnan AV, Raviminickam T, Nachimuthu SK, Vellingiri B. Biosurfactants and anti-inflammatory activity: A potential new approach towards COVID-19. *Current Opinion in Environmental Science & Health.* 2020; 17:72-81. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2020.09.002>.

30. Smith ML, Gandolfi F, Coshall PM, Rahman PKSM. Biosurfactants: A COVID-19 perspective. *Front. Microbiol.* 2020;11:1341. DOI:10.3389/fmicb.2020.0134110.3389/fmicb.2020.01341

31. Pokhylo VI, Cherniavska Yul, Rossokha ZI, Medvedieva NL, Popova OF. Clinichniy vypadok tiazkoi koronavirusnoi infektsii u dytyny 6-misiachnogo viku. [Clinical case of severe coronavirus infection in 6 months old child]. *Modern pediatrics. Ukraine.* 2021;5(117): 77-81. (In Ukrainian)

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ СУРФАКТАНТОМ ПРИ РЕСПИРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ, СПРИЧИНЕНОМУ COVID-19, У ДІТЕЙ

Ю.І.Чернявська, В.І.Похилько, З.І.Россоха, С.М.Цвіренко, Н.І.Гасюк

**Полтавський державний медичний університет
(м. Полтава, Україна)**

Резюме

У світі від пандемії COVID-19 померли майже 6,5 мільйонів людей. Поліпшення виживання дітей залежить від постійного надання базових медичних послуг жінкам і дітям у всьому світі. Світове наукове співтовариство має розпочати більше наукових клінічних досліджень і отримати більше даних, щоб знати вплив COVID-19 на здоров'я та смертність дітей, а також переконатися, що діти та підлітки не помирають від подій, яким можна запобігти.

Такі тенденції поширення захворюваності та смертності від COVID-19 вимагають якнайшвидшого міждисциплінарного підходу для подальшого стримування поширення хвороби та запобігання ускладнень з метою покращення якості життя. Недостатньо вивчені молекулярні зміни морфобіології легень внаслідок дії COVID-19 ускладнюють його клінічне лікування. Поглиблене вивчення генетичних механізмів патогенетичних розладів, спричинених вірусом, може допомогти у розробці нових методів лікування, зокрема використання препаратів сурфактантів як компонента базисної терапії. Нещодавно стало відомо, що ураження легень, асоційоване з COVID-19, характеризується типовими для РДС патологічними змінами. Дифузне альвеолярне пошкодження виникає внаслідок набряку інтерстицію, утворення гіалінових мембран, а також проліферації фібробластів

на етапі відновлення. Коли COVID-19 вражає легені, синтез сурфактанту порушується, оскільки вірусні білки пригнічують експресію регуляторних генів. Зміни під час процесу репарації також призводять до втрати функції сурфактанту. Замісна терапія сурфактантом може бути альтернативою в лікуванні пацієнтів із COVID-19-асоційованим ураженням легенів- існує ряд досліджень, які доводять ефективність такої терапії при інших інфекціях. Особливо небезпечним COVID-19 може бути для дітей із хронічними захворюваннями легенів, вродженими вадами розвитку, раніше не діагностованими генетичними дефектами в системі продукції сурфактанту. Своєчасне застосування замісної терапії сурфактантом може запобігти одному з найстрашніших ускладнень ШВЛ – синдрому витоку повітря.

Ключові слова: COVID-19; діти; РДС, спричинений COVID-19; дисфункція сурфактанту; замісна терапія сурфактантом.

Contact Information:

Yu. Chernyavska - Ph.D., Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

e-mail: ychernyavska32@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4522-7538

Scopus ID: 57031925700

V. Pokhylko - MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department №1 with Propaedeutics and Neonatology of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine.

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

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

Researcher ID: H-6284-2017

Scopus Author ID: 16245511700

Z. Rossokha - PhD, Director of the State Institution «Reference Center of Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine

e-mail: zoiroh071@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4767-7364

Researcher ID: C-8783-2019

Scopus ID: 36621241300

S. Tsvirenko - Ph.D., Associate Professor, Head of Department of Pediatrics No. 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

e-mail: elajsa@ukr.net

ORCID: 0000-0002-2304-9136

Scopus ID: 6602431937

N. Hasiuk - PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics No. 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

e-mail: gasyukn7@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5387-317X

Scopus ID: 57195949522

© Yu.I. Chernyavska, V.I. Pokhylko, Z.I. Rossokha,
S.M. Tsvirenko, N.I. Hasiuk, 2022

Контактна інформація:

Контактні дані: Чернявська Ю.І. - к.м.н., доцент кафедри педіатрії №1 Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна

e-mail: ychernyavska32@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4522-7538

Scopus ID: 57031925700

Похилько В.І. – д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна.

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

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

Researcher ID: H-6284-2017

Scopus Author ID: 16245511700

Россоха З.І. - к.м.н., директор ДУ «Референс-центр молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ, Україна

e-mail: zoiroh071@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4767-7364

Scopus ID: 36621241300

Researcher ID: C-8783-2019

Цвіренко С.М. - к.м.н., доцент, завідувач кафедри педіатрії №1 Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна

e-mail: elajsa@ukr.net

ORCID: 0000-0002-2304-9136

Scopus ID: 6602431937

Гасюк Н.І. - к.м.н., доцент кафедри педіатрії №1 Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна

e-mail: gasyukn7@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5387-317X

Scopus ID: 57195949522

© Ю.І.Чернявська, В.І.Похилько, З.І.Россоха,
С.М.Цвіренко, Н.І.Гасюк, 2022



Received for editorial office on 06/06/2022
Signed for printing on 17/08/2022

УДК: 616. 2 - 008. 4 -008. 843. 5 - 02 : 618. 33 | – 038
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.12

THE INFLUENCE OF PERINATAL RISK FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF MECONIUM ASPIRATION SYNDROME IN NEWBORN: IMPORTANT IN THE ROUTINE PRACTICE OF NEONATOLOGIST

M.M. Kiselova, A.V. Komar

Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Department of Pediatrics and Neonatology FPDO

Summary

The article summarizes the data on known risk factors for meconium aspiration syndrome (MAS) and those that continue to be studied to increase the effectiveness of the organization and provision of primary resuscitation for newly born, intensive care for newborns with MAS, prevention of aspiration pneumonia and complications of MAS, including early onset and late onset neonatal sepsis. MAS remains an issue despite studies of this problem on all continents and in almost every country in the world, which is due to a high incidence of MAS, aspiration pneumonia, persistent pulmonary hypertension, and pneumothorax. The incidence of meconium contamination of amniotic fluid is 10 to 24%, with meconium aspiration syndrome occurring in 3 to 12% of cases. MAS increases antenatal and intrapartum fetal and neonatal mortality to 4.2% in case of severe meconium aspiration. Despite the scientifically proven link between the occurrence of meconium amniotic fluid and individual factors, including post-term pregnancy, infection, and hypoxia, which play a key role in the development of MAS, the degree of influence of these factors at different stages of pregnancy is still being studied. In relation to hypoxia and infection, the imbalance between fetal faeces, urination, swallowing, respiratory tract secretion, and amniotic fluid clearance is examined. The differences in physiological intrauterine defecation and pathological intrauterine meconium excretion against the background of the infectious process in the mother (microbial colonization of the amniotic cavity funisitis), and fetal distress are shown. The role of post-term pregnancy, infection, and hypoxia during pregnancy in the development of MAS is emphasized, with the focus on the chronic course of these processes. It is noted that gestational age beyond 41 weeks cannot be considered a primary risk factor for the development of MAS, and that birth weight is important for the emergence of meconium contaminated amniotic fluid and the development of MAS. The development of MAS in preterm infants may be associated with microbial invasions of the amniotic cavity, such as chorioamnionitis and funicitis. The diagnostic value of intrauterine infection, a risk factor for MAS, has been noted due to an excessive increase in a number of inflammatory mediators found in umbilical cord blood. The impact of circulatory problems occurring in the intrauterine organism under the influence of stress and shock factors (functional disturbances in the mother-placenta-fetus system, arterial hypertension, and late gestosis in the mother, oligohydramnios, infection, metabolic disturbances, and bad habits) is indicated. It is emphasized that adequate assessment of the indications for oxytocin administration requires increased attention from neonatologists to ensure objective monitoring of the status of the intrauterine baby in maternity hospitals during the briefing and prediction of the course of MAS. Timely identification and investigation of new risk factors for MAS will help to improve and update protocols for management of labor in the presence of meconium contaminated amniotic fluid, neonatal resuscitation and post-neonatal care, and optimize clinical patient pathways.

Keywords: meconium aspiration syndrome; meconium amniotic fluid; perinatal risk factors.

Introduction

A thorough analysis of the risk factors for Meconium Aspiration Syndrome (MAS) is essential when it comes to collecting the medical history of the gravid patient, obstetric patient, during childbirth, planning possible interventions during the briefing and a probable short- and long-term prognosis of various clinical events in neonates born from one environment to another through meconium contaminated amniotic fluid, and during primary resuscitation care.

According to various authors, meconium in amniotic fluid is observed in 10-24% of all deliveries [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Meconium in amniotic fluid is six times more common in pregnancies 42 weeks and beyond compared to 37 weeks gestation (18% versus 3%, respectively). One of the main risk factors for MAS is a gestational age beyond 41 weeks. In women who give birth after 42 weeks of pregnancy, the occurrence of meconium in the amniotic fluid is 23–52%. [3, 7]. Induction of labor for women at risk of amniotic fluid meconium contamination prior to 41 weeks helped to reduce the incidence of MAS in the United States by 33% from 1990 to 1997 [8]. However,

it cannot be unequivocally asserted that gestational age of > 41 weeks is an undeniable risk factor for MAS because according to Yokoi K., Iwata O. et al., 2019, gestational age did not differ between neonates who did and did not develop MAS [5]. Neonates weighing between 2500g and 2999g are 33% less likely to have meconium contamination of amniotic fluid during birth, and neonates weighing less than 2500g are 7.9% less likely. Research conducted by Mazor M., Furman B, 1995 and Romero R., Hanaoka S., 1991, shows that the presence of meconium in the amniotic fluid is also possible during a premature birth. Among patients with suspected preterm labor, 66.1% (66/108) had meconium fluid and 33.9% (42/108) had clear amniotic fluid [4]. The authors associate the presence of meconium in the amniotic fluid during premature pregnancy with infection, which is accompanied by microbial invasion of the amniotic cavity, funisitis, and chorioamnionitis, which in turn are risk factors for the development of MAS [4, 9, 10], a low Apgar score ≤ 7, elevated acute-phase inflammatory reaction score and cord blood acidosis [1, 5, 11]. Meconium fluid is also among the perinatal risk factors for intrauterine and

intranatal fetal death. [1, 4, 12].

The effect of MAS on neonatal mortality varies widely, from a mortality rate of 5/1000 live births in a case-control study in Jordan [13] to 96/1000 live births in an Australian cohort of 2,490,862 live births. With severe meconium aspiration, the fatal outcome reaches 4.2%. [11, 14].

Meconium is a multi-component substance containing water, amniotic fluid, lanugo, desquamated epithelial cells, vernix, pancreatic, and bile enzymes. Due to the characteristic combination of components, meconium is an extremely aggressive factor in lung tissue damage and a good nutrient medium for the growth of bacteria, especially gram-negative rods.

Normally, meconium is sterile and first appears in the ileum on day 70-85 of fetal life, by the end of the fourth month of pregnancy it enters the colon and lower ileum. The characteristic green color is caused by the presence of bile pigments (in particular, biliverdin), which are formed as a result of heme catabolism and appear in the bile of the fetus at 12-14 weeks of pregnancy. As gestational age increases, so does the concentration of bile acids in the fetal bile. In the early stages of pregnancy, the contents of the fetal colon are colorless or light yellow. Between 12-23 weeks, small brown-green fragments appear in the colorless contents [4, 15, 16]. It was previously thought that the fetus does not defecate until the 24th week because the anus is open and the sphincter does not function during this period. Defecation after week 24 was thought to be a consequence of hypoxia as a stressor. However, there is now a considerable amount of research treating fetal defecation as a physiological event. These include studies in the goat and rabbit fetuses [17, 18], as well as high-resolution ultrasonographic studies of the anuses of the human fetuses between weeks 15 and 41 of gestation [15], which documented one or more defecations in all fetuses. The frequency of defecation was highest between week 28 and 34 of gestation. In the case of animal models, apart from fetal distress which was not diagnosed with pH changes, and blood gas analysis, the means of detecting meconium in amniotic fluid could be radioactive technetium, which was injected into fetuses as a contrast agent in the digestive tract and used to detect X-ray contrast agent in amniotic fluid, as well as other manipulations performed during the study (anesthesia, open surgery), while a large body of ultrasound research regarding fetal defecation and meconium particles in amniotic fluid in uncomplicated pregnancies suggest that fetal defecation is a normal physiologic behavior [4, 17, 18].

Meconium contamination of the amniotic fluid is diagnosed when the amniotic fluid discharged is of a greenish color, but the results of the ultrasound study carried out in 2004 [16] in 70 fetuses from the 14th to the 22nd week of gestation, which included recording fetal defecations and performing amniocentesis to obtain the samples, showed that amniotic fluid was clear in all fetuses and that the material expelled during fetal defecation was always of a whitish color. Amniotic fluid was clear upon all the deliveries. This experimental study demonstrated that up to the 22nd week of pregnancy, the intestinal content of fetuses is not greenish. Most likely, the formation of biliverdin, which stains the meconium, would start

over the next weeks or at a time closer to the date of delivery. [15, 16]. The scientists behind the research on in-utero defecation suggest that the amniotic fluid remains transparent during pregnancy and labor, because there is a balance between fetal urination, defecation, swallowing, secretion of the respiratory tract and the clearance of the amniotic fluid; in the event of an imbalance in this circuit, the amniotic fluid will be contaminated with meconium [15, 16, 17, 19]. The amount of meconium in amniotic fluid is impacted by the clearance of amniotic fluid. A 1996 study by Ciftci AO, Tanyel FC, in animal models showed no effect of fetal distress on the dynamics of intestinal passage and in utero defecation, but revealed a fetal distress-induced impairment of amniotic fluid transport and its passage into the maternal bloodstream. Ciftci et al. suggested that meconium contamination of amniotic fluid may be caused by inadequate meconium transport [17]. This concept was based on studies done on rabbits that were given intramuscular injections of technetium. The study involved fetal rabbits whose mothers were divided into two groups: (1) the control group, sham operated, and (2) the experimental group in which the maternal aorta was narrowed below the level of the renal arteries. Fetal defecation occurred with the same frequency in both groups. However, the concentration of radioactive technetium were higher in the amniotic fluid of hypoxemic animals than in the control group, and conversely, the concentration of technetium were lower in the maternal blood of hypoxemic rabbits than in the control group. The authors suggested that the presence of meconium in amniotic fluid is not primarily due to a change in defecation frequency during hypoxia, but rather to amniotic fluid clearance [4, 17, 19].

Over the years, scientists have continually questioned why not all infants born through meconial waters develop MAS, which has motivated numerous studies, meta-analyses, and systematic examinations. [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]. The pathophysiological mechanisms of meconium release into the amniotic fluid before childbirth are poorly understood; however, they are known to be associated with a postmaturity, infection and hypoxia [6, 35, 36, 37]. Chronic hypoxia and infection are among the key risk factors for MAS [36, 38, 39].

Fetal distress conditions lead to a redistribution of blood flow to the vital organs, in particular the heart and the brain. The blood circulation in the digestive tract becomes insufficient, which causes vasoconstriction of the mesenteric vasculature and, consequently, hyperperistalsis, relaxation of the anal sphincter and meconium passage into the amniotic fluid. Hypoxia causes rapid respiratory movements in the fetus, resulting in aspiration of meconium, which can reach the lower airways and subsequently cause pneumonitis and atelectasis (MAS), contributes to the development of fetal distress, abnormal heart rate in the fetus (fetal monitoring with CTG shows baseline fetal bradycardia <110 or baseline fetal tachycardia >170 beats per minute), intrauterine growth retardation (IUGR).

Thus, for an obstetrician and neonatologist, information on the risk factors for circulatory

disorders in the digestive tract of the intrauterine baby, introduction of meconium into the amniotic fluid with subsequent development MAS, which will not occur in all cases of meconium stained amniotic fluid delivery, is of practical importance. Approximately in 50% of infants exposed to meconium contaminated fluid, a certain amount of fetal excrements gets into the trachea, but only 1/3 of them develop respiratory distress. Only about 1% of neonates born through meconium contaminated fluid will develop MAS [40].

Fetal distress and hypoxia contributing to meconium in the amniotic fluid are caused by various upstream events. In turn, fetal hypoxic stress can occur due to the development of placental insufficiency, premature detachment of the placenta, maternal arterial hypertension and the effects of late gestosis (preeclampsia and eclampsia), oligohydramnios, infections, acidosis, taking certain medications (antispasmodics, antiarrhythmics, muscle relaxants, etc.) and maternal drug abuse (cocaine, morphine, etc.) and in the case of maternal smoking and drug (cocaine, morphine) abuse during pregnancy, etc. [41, 42, 43, 44]

A factor contributing to fetal intrauterine infection and the development of MAS is a large number of inflammatory mediators, such as cytokines (IL-1 α and β , TNF α , IL-6, IL-18, IL-16, leukemia inhibitory factor (IL-10), chemokines (IL-8, monocyte chemoattractant protein-1 [MCP-1], CXCL-10 [IP-10], macrophage inflammatory protein-1 α [MIP-1 α], growth-regulated oncogene- α [GRO- α]), complement cleavage products, phospholipase A2 and matrix-degrading proteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9), and other components involved in regulation of programmed cell death [4, 45].

Inhalation of amniotic fluid containing bacteria, endo- and exotoxins, inflammatory mediators and aggressive components of meconium leads to destructive and inflammatory changes in the lungs with the development of MAS and MAS-associated aspiration pneumonia. Other factors, such as thick meconium, the duration of intrauterine meconium exposure, and the presence of diseases that can cause dyspnea, contribute to the occurrence of MAS. Fetuses with oligohydramnios and umbilical cord blood flow disorders that have developed microbial invasion of the amniotic cavity are at a significantly higher risk of developing MAS, especially if there is prolonged exposure to infected meconium. [5, 46].

The role of infection is confirmed by the fact that fetal ingestion of amniotic fluid, which contains inflammatory mediators, can lead to the passage of meconium into the amniotic fluid. These data have been confirmed in animal models and in clinical studies. In particular, animal models have demonstrated inflammation, hyperperistalsis, and the passage of meconium after the fetus swallows amniotic fluid containing bacteria, endotoxin, and pro-inflammatory mediators, which in turn can explain the intrauterine appearance of meconium in the amniotic fluid and its aspiration in association with fetal infection and inflammation. [5].

The presence of meconium in the amniotic fluid is known to correlate with microbial invasion of

the amniotic cavity. The microorganisms are gram-negative bacilli, *Ureaplasma urealyticum*, Gram-positive rods, and *Mycoplasma hominis*. In a study by Romero R, Yoon BH, 2014, organisms were found in 19.6% (13/66) of patients exposed to meconium-stained fluid and in 4.7% (2/42) with clear amniotic fluid ($p < 0.05$), the presence of microbial invasion was also confirmed by a lower level of glucose and a higher level of IL-6 in amniotic fluid contaminated with meconium than in clear amniotic fluid. [4]. Unlike clear and transparent amniotic fluid, amniotic fluid contaminated with meconium is more exposed to contamination by bacteria, endotoxins and inflammatory mediators, which may also be accompanied by clinical signs of intra-amniotic inflammation. [4, 46] The response to the presence of infection is formed not only by the mother's body but also the body of the fetus. Chorioamnionitis, a reaction of the maternal body to inflammation, is defined as neutrophil infiltration of chorionic membranes, and funisitis, a reaction of the fetal body to inflammation, is defined as neutrophil infiltration of the walls of umbilical vessels or Wharton's jelly [5]. Newborns with funisitis have a high level of interleukin-6 (IL-6) in blood plasma and umbilical cord blood, which in turn is associated with chronic lung disease, intracranial haemorrhages, and cerebral palsy. When examining the blood of newborns with funisitis, an elevated level of acute-phase proteins, such as C-reactive protein (CRP), α 1-acid glycoprotein (α 1 AG), and haptoglobin, etc., is also noted, which are also associated with an increase in the frequency of MAS. [5]. The close relationship of meconium amniotic fluid and MAS with infection is also confirmed by the frequency of early and late neonatal sepsis, which is significantly higher in newborns through meconium contaminated waters than in the case of clean amniotic fluid (early onset sepsis occurred in 81% of neonates with meconium amniotic fluid vs. 29.1% in the case of clear amniotic fluid; late onset sepsis – in 85.7% vs. 38.5%, respectively) [47]. The dynamics of the increase in the frequency of sepsis due to the presence of meconium in the amniotic fluid is typical for both full-term and premature babies [47, 48, 49].

Ingestion of meconium contaminated amniotic fluid may result from fetal distress with or without acidemia. Hypoxia causes hypoxic stress in the fetus, which induces fetal distress and can eventually lead to a terminal condition. The secret of the respiratory tract, which is formed in utero, is released in the direction of the amniotic fluid, and the reverse aspiration of the liquid is prevented by the presence of resistance of the respiratory tract, in particular the larynx. [4, 50] In the case of shortness of breath, which occurs because of the development of a terminal condition in the fetus, there is a change in the pressure gradients in the amniotic fluid and the respiratory tract and a violation of the resistance of the latter, which leads to aspiration of amniotic fluid and its contents. [4, 44] This mechanism of intrauterine aspiration explains the reduced efficiency of intratracheal suction of the contents of the trachea in newborns through the amniotic fluid in the case of their aspiration long before birth. [20, 51, 52, 53, 54] The influence of hypoxia on the passage of meconium

into the amniotic fluid and its subsequent aspiration by the fetus confirms many previous studies in which the connection with hypoxic-ischemic phenomena and MAS shows a low pH of the umbilical cord blood and 5-min Apgar score. [11, 44, 45, 55, 56] However, not all studies have demonstrated a correlation between these indicators and the development of MAS. A low 1-min Apgar score may be indicative of the development of MAS is, which in turn indicates that antenatal hypoxia and ischemia are not the only factors that can explain the development of MAS, but still remain important factors in its pathogenesis of MAS. [5, 44, 57, 58, 59, 60]

A cross-sectional study (n=2,441 newborns), São Paulo, Brazil examined the effects of maternal age, parity, history of cesarean delivery, obstetric history, use of oxytocin during labor, medical cervical dilatation, duration and tactics of labor, gestational age, body weight at birth, 1- and 5-min Apgar scores on the frequency of meconium in the perinatal period, determining the prevalence ratio (PR) showed that meconium in the amniotic fluid was found in 11.9% of newborns; 68.2% of them were born through natural childbirth and 38.8% by cesarean section. The presence of meconium in amniotic fluid was detected in 11.9% of women (289/2437), it was associated with first pregnancies: (HR = 1.49 with 95% CI 1.29, 1.73), gestational age \geq 41 weeks (HR = 5.05, 95% CI 1.93; 13.25), oxytocin in childbirth (CI = 1.83, 95% CI 1.60; 2.10), cesarean section (CI = 2.65, 95% CI 2.17; 3.24) and 5-min Apgar score $<$ 7 (OR = 2.96, 95% CI 2.94, 2.99). The use of oxytocin during labor can contribute to the emergence of meconium in the amniotic fluid. Unjustified use of oxytocin in obstetric facilities increases the controlled risk of meconium contaminated fluid. This fact should additionally focus the attention of doctors on the observance of safety measures for monitoring the condition of the unborn child in maternity hospitals, as well as the improvement and updating protocols for delivery through the meconium contaminated amniotic fluid.

Conclusions:

1. Meconium aspiration syndrome is a dangerous condition of the neonatal period, which in turn can cause aspiration pneumonia, persistent pulmonary

Literature

- Chand S, Salman A, Abbassi RM, Siyal AR, Ahmed F, Leghari AL, et al. Factors Leading To Meconium Aspiration Syndrome in Term- and Post-term Neonates. *Cureus* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 25];11(9):e5574. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6820683/> doi: 10.7759/cureus.5574
- Fischer C, Rybakowski C, Ferdynus C, Sagot P, Gouyon JB. A Population-Based Study of Meconium Aspiration Syndrome in Neonates Born between 37 and 43 Weeks of Gestation. *Int J Pediatr* [Internet]. 2012[cited 2022 Jul 29];2012:321545. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236482/pdf/IJPED2012-321545.pdf> doi: 10.1155/2012/321545
- Monfredini C, Cavallin F, Villani PE, Paterlini G, Allais B, Trevisanuto D. Meconium Aspiration Syndrome: A Narrative Review. *Children (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 4];8(3):230. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/3/230> doi: 10.3390/children8030230
- Romero R, Yoon BH, Chaemsaitong P, Cortez J, Park CW, Gonzalez R, et al. Bacteria and endotoxin in meconium-stained amniotic fluid at term: could intra-amniotic infection cause meconium passage? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(8):775-88. doi: 10.3109/14767058.2013.844124
- Yokoi K, Iwata O, Kobayashi S, Muramatsu K, Goto H. Influence of foetal inflammation on the development of meconium aspiration syndrome in term neonates with meconium-stained amniotic fluid. *PeerJ* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 29];7:e7049. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6546081/pdf/peerj-07-7049.pdf> doi: 10.7717/peerj.7049
- Lama S, Mahato SK, Chaudhary N, Agrawal N, Pathak S, Kurmi OP, Bhatia B, Agarwal KN. Clinico-radiological Observations in Meconium Aspiration Syndrome. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2018 Jan-Feb;56(209):510-515. PMID: 30058634; PMCID: PMC8997330. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058634/>
- Ward C, Caughey AB. The risk of meconium aspiration syndrome (MAS) increases with gestational age at term. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(1):155-60. doi: 10.1080/14767058.2020.1713744
- Yeh TF. Core concepts: meconium aspiration syndrome: pathogenesis and current management. *Neoreviews* [Internet].

hypertension, air leakage syndromes, bronchial hyperresponsiveness, and high infant mortality.

2. The problem of eliminating or minimizing the adverse impact of MAS risk factors necessitates a comprehensive solution that involves taking into account previously known risk factors and in-depth research on new risk factors relating to the emergence of MAS, as well as approaches to prevent or lessen their detrimental effects on the onset and severity of the clinical course of MAS, and the early correction of pathological conditions linked to ASD at all stages of antenatal and postnatal development.

3. Advanced training for medical personnel who care for pregnant women, women in labor, and newborns, as well as improvements to existing protocols and algorithms for the diagnosis of meconium amniotic fluid and MAS, will ensure the formation of necessary neonatal care tactics and prevent the development of significant pathological changes in the neonate and the life-threatening course of MAS.

Recommendations:

1. Further research into the factors that contribute to the development of meconium aspiration syndrome. A more comprehensive study of known factors as well as the search for new factors influencing the occurrence of the syndrome.

2. Improvement of obstetricians-gynecologists' and neonatologists' understanding of the role of various factors of MAS in the basic pathophysiological mechanisms of meconium aspiration syndrome and how to effectively impact them.

3. Improvement of existing clinical protocols for emergency care, resuscitation, and post-resuscitation care for neonates born through meconium contaminated amniotic fluid based on the neonate's condition, with mandatory consideration of factors that led to meconium contaminated water and the development of meconium aspiration syndrome.

4. Update of the clinical pathways for meconium aspiration syndrome management, according to current evidence-based medicine recommendations and clinical studies.

The authors declare no conflict of interest.

Sources of funding: self-financing.

- 2010[cited 2022 Jul 29];11(9):e503-e512. Available from: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/11/9/e503/88356/Core-Concepts-Meconium-Aspiration-Syndrome?redirectedFrom=fulltext>
9. Mazor M, Furman B, Wiznitzer A, Shoham-Vardi I, Cohen J, Ghezzi F. Maternal and perinatal outcome of patients with preterm labor and meconium-stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol.* 1995;86(5):830-3. doi: 10.1016/0029-7844(95)00265-S
 10. Romero R, Hanaoka S, Mazor M, Athanassiadis AP, Callahan R, Hsu YC, et al. Meconium-stained amniotic fluid: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(3):859-62. doi: 10.1016/0002-9378(91)90529-z
 11. Dargaville PA, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics.* 2006;117(5):1712-21. doi: 10.1542/peds.2005-2215
 12. Avagliano L, Massa V, Bulfamante G. Meconium-stained amniotic fluid and histologic signs of fetal distress in stillbirths. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;266:55-62. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.09.016
 13. Ziadeh SM, Sunna E. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies with term labour and meconium-stained amniotic fluid. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;264(2):84-7. doi: 10.1007/s004040000088
 14. Thornton PD, Campbell RT, Mogos MF, Klima CS, Parsson J, Strid M. Meconium aspiration syndrome: Incidence and outcomes using discharge data. *Early Hum Dev.* 2019;136:21-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.06.011
 15. Ramón y Cajal CL, Martínez RO. Defecation in utero: a physiologic fetal function. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):153-6. doi: 10.1067/mob.2003.107
 16. Ramón Y Cajal CL, Martínez RO. In-utero defecation between weeks 14 and 22 of gestation: stools are whitish. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(1):94-5. doi: 10.1002/uog.239
 17. Ciftci AO, Tanyel FC, Ercan MT, Karnak I, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. In utero defecation by the normal fetus: a radionuclide study in the rabbit. *J Pediatr Surg [Internet].* 1996[cited 2022 Jul 3];31(10):1409-12. Available from: [https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468\(96\)90841-6/pdf](https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(96)90841-6/pdf) doi: 10.1016/s0022-3468(96)90841-6
 18. Kizilcan F, Karnak I, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. In utero defecation of the nondistressed fetus: a roentgen study in the goat. *J Pediatr Surg.* 1994;29(11):1487-90. doi: 10.1016/0022-3468(94)90152-x
 19. Yurdakök M. Meconium aspiration syndrome: do we know? *Turk J Pediatr.* 2011;53(2):121-9.
 20. Dikou M, Xanthos T, Dimitropoulos I, Iliodromiti Z, Sokou R, Kafalidis G, et al. Routine Tracheal Intubation and Meconium Suctioning in Non-Vigorous Neonates with Meconium-Stained Amniotic Fluid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel) [Internet].* 2022[cited 2022 Aug 3];12(4):881. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9027554/pdf/diagnostics-12-00881.pdf> doi: 10.3390/diagnostics12040881
 21. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2014[cited 2022 Aug 1];2014(12):CD002054. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/resolve/doi?DOI=10.1002/14651858.CD002054.pub3> doi: 10.1002/14651858.CD002054.pub3
 22. Fan HC, Chang FW, Pan YR, Yu SI, Chang KH, Chen CM, et al. Approach to the Connection between Meconium Consistency and Adverse Neonatal Outcomes: A Retrospective Clinical Review and Prospective In Vitro Study. *Children (Basel) [Internet].* 2021[cited 2022 Jul 30];8(12):1082. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8700184/pdf/children-08-01082.pdf> doi: 10.3390/children8121082
 23. Girdhar A, Kumar H, Abbas A, Singh A. EBNEO commentary: Randomised controlled trial of heliox in newborn infants with meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr.* 2022;111(6):1285-6. doi:10.1111/apa.16298
 24. Matalon R, Wainstock T, Walfisch A, Sheiner E. Exposure to Meconium-Stained Amniotic Fluid and Long-Term Neurological-Related Hospitalizations throughout Childhood. *Am J Perinatol.* 2021;38(14):1513-8. doi: 10.1055/s-0040-1713863
 25. Meydanli MM, Dilbaz B, Calişkan E, Dilbaz S, Haberal A. Risk factors for meconium aspiration syndrome in infants born through thick meconium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72(1):9-15. doi: 10.1016/s0020-7292(00)00265-4
 26. Pandita A, Murki S, Oleti TP, Tandur B, Kiran S, Narkhede S, et al. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Infants With Meconium Aspiration Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(2):161-5. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3873
 27. Phattraprayoon N, Ungtrakul T, Tangamornsuksan W. The Effects of Different Types of Steroids on Clinical Outcomes in Neonates with Meconium Aspiration Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis and GRADE Assessment. *Medicina (Kaunas) [Internet].* 2021[cited 2022 Jul 31];57(11):1281. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/11/1281> doi: 10.3390/medicina57111281
 28. Phattraprayoon N, Tangamornsuksan W, Ungtrakul T. Outcomes of endotracheal suctioning in non-vigorous neonates born through meconium-stained amniotic fluid: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(1):31-8. doi: 10.1136/archdischi-1d-2020-318941
 29. Singh P, Kumar M, Basu S. Gastric Lavage for Prevention of Feeding Intolerance in Neonates Delivered Through Meconium-Stained Amniotic Fluid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian Pediatr.* 2021;58(10):973-7.
 30. Toro-Huamanchumo CJ, Hilario-Gomez MM, Diaz-Reyes N, Caballero-Alvarado JA, Barboza JJ. The Efficacy of CPAP in Neonates with Meconium Aspiration Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children (Basel) [Internet].* 2022[cited 2022 Jul 26];9(5):589. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9139540/pdf/children-09-00589.pdf> doi: 10.3390/children9050589
 31. Trevisanuto D, Strand ML, Kawakami MD, Fabres J, Szyld E, Nation K et al. Tracheal suctioning of meconium at birth for non-vigorous infants: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2020;149:117-26. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.01.038
 32. Xu H, Calvet M, Wei S, Luo ZC, Fraser WD; Amnioinfusion Study Group. Risk factors for early and late onset of respiratory symptoms in babies born through meconium. *Am J Perinatol.* 2010;27(4):271-8. doi: 10.1055/s-0029-1241740
 33. Xu Y, Guo X, Chen M, Ricci F, Salomone F, Murgia X, et al. Efficacy of synthetic surfactant (CHF5633) bolus and/or lavage in meconium-induced lung injury in ventilated newborn rabbits. *Pediatr Res [Internet].* 2022 Jun 14 [cited 2022 Jul 29]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-022-02152-2> doi: 10.1038/s41390-022-02152-2
 34. Yang G, Qiao Y, Sun X, Yang T, Lv A, Deng M. The clinical effects of high-frequency oscillatory ventilation in the treatment of neonatal severe meconium aspiration syndrome complicated with severe acute respiratory distress syndrome. *BMC Pediatr [Internet].* 2021[cited 2022 Jul 31];21(1):560. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-03042-y> doi: 10.1186/s12887-021-03042-y
 35. Monen L, Hasaart TH, Kuppens SM. The aetiology of meconium-stained amniotic fluid: pathologic hypoxia or physiologic foetal ripening? (Review). *Early Hum Dev.* 2014;90(7):325-8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.04.003
 36. Olicker AL, Raffay TM, Ryan RM. Neonatal Respiratory Distress Secondary to Meconium Aspiration Syndrome. *Children (Basel) [Internet].* 2021[cited 2022 Aug 2];8(3):246. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/3/246> doi: 10.3390/children8030246
 37. Tanveer S, Basheer F, Khushdil A, Motlaq F, Nawaz R, Javed M. Frequency and Risk Factors of Meconium Aspiration Syndrome in Babies Delivered to Mothers with Meconium Stained Amniotic Fluid. *PAFMJ [Internet].* 2022 [cited 2022 Aug 6];72(SUPPL-2):S140-4. Available from: <https://pafmj.org/index.php/PAFMJ/article/view/3184> doi: 10.51253/pafmj.v72iSUPPL-2.3184
 38. Alexander GR, Hulsey TC, Robillard PY, De Caunes F, Papiernik E. Determinants of meconium-stained amniotic fluid in term pregnancies. *J Perinatol.* 1994;14(4):259-63.
 39. He XG, Huang TL, Xu FD, Xie HQ, Li JF, Xie CX. Clinical features and prognosis of severe meconium aspiration

- syndrome with acute respiratory distress syndrome. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021;23(9):903-8. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2106121
40. Hutton EK, Thorpe J. Consequences of meconium stained amniotic fluid: what does the evidence tell us? *Early Hum Dev*. 2014;90(7):333-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.04.005
41. Fujioka I, Ohtsu H, Yonemoto N, Sase K, Murashima A. Association between prenatal exposure to antidepressants and neonatal morbidity: An analysis of real-world data from a nationwide claims database in Japan. *J Affect Disord*. 2022;310:60-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.103>
42. Haakonsen Lindenskov PH, Castellheim A, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology*. 2015;107(3):225-30. doi: 10.1159/000369373
43. Webster WS, Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2007;81(3):215-28. doi: 10.1002/bdrc.20102
44. Yokoi K, Iwata O, Kobayashi S, Kobayashi M, Saitoh S, Goto H. Evidence of both foetal inflammation and hypoxia-ischaemia is associated with meconium aspiration syndrome. *Sci Rep [Internet]*. 2021[cited 2022 Aug 6];11(1):16799. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8373916/pdf/41598_2021_Article_96275.pdf doi: 10.1038/s41598-021-96275-x
45. He XG, Li JF, Xu FD, Xie HQ, Huang TL. Clinical features of severe meconium aspiration syndrome (MAS) and early predicting factors for severe MAS in neonates with meconium-stained amniotic fluid. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2022;24(6):662-8. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2202011
46. Tran SH, Caughey AB, Musci TJ. Meconium-stained amniotic fluid is associated with puerperal infections. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(3):746-50. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00767-1
47. Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya DL, Jeremiah S, Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. *BMC Pediatr [Internet]*. 2010[cited 2022 Jul 29];10:39. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-10-39> doi: 10.1186/1471-2431-10-39
48. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*. 2000;106:256-63. doi: 10.1542/peds.106.2.256
49. Schrag SJ, Cutland CL, Zell ER, Kuwanda L, Buchmann EJ, Velaphi SC, et al. Risk factors for neonatal sepsis and perinatal death among infants enrolled in the prevention of perinatal sepsis trial, Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):821-6. doi: 10.1097/INF.0b013e31825c4b5a
50. Fewell JE, Johnson P. Upper airway dynamics during breathing and during apnoea in fetal lambs. *J Physiol*. 1983;339:495-504. doi: 10.1113/jphysiol.1983.sp014729
51. Chiruvolu A, Wiswell TE. Appropriate Management of the Nonvigorous Meconium-Stained Newborn Meconium. *Neoreviews [Internet]*. 2022[cited 2022 Jul 26]; 23(4):e250-61. Available from: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/23/4/e250/185625/Appropriate-Management-of-the-Nonvigorous-Meconium?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/neo.23-4-e250
52. Kalra V, Leegwater AJ, Vadlapati P, Garlapati P, Chawla S, Lakshminrusimha S. Neonatal outcomes of non-vigorous neonates with meconium-stained amniotic fluid before and after change in tracheal suctioning recommendation. *J Perinatol*. 2022;42(6):769-74. doi: 10.1038/s41372-021-01287-0
53. Kumar G, Goel S, Nangia S, Ramaswamy VV. Outcomes of Nonvigorous Neonates Born through Meconium-Stained Amniotic Fluid after a Practice Change to No Routine Endotracheal Suctioning from a Developing Country. *Am J Perinatol [Internet]*. 2022[cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1797-7005> doi: 10.1055/a-1797-7005
54. Huang L, Winokur EJ. A Sticky Situation: Meconium Aspiration in the Emergency Department. *J Emerg Nurs*. 2019;45(1):6-11. doi: 10.1016/j.jen.2018.06.007
55. van Ierland Y, de Beaufort AJ. Why does meconium cause meconium aspiration syndrome? Current concepts of MAS pathophysiology. *Early Hum Dev*. 2009;85(10):617-20. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.09.009
56. Y RB, S LR, Lewis LE. Umbilical Cord Blood Acid-Base Parameters and Lactate as Predictors of Subsequent Meconium Aspiration Syndrome in Neonates. *Indian J Pediatr [Internet]*. 2022[cited 2022 Aug 5]. <https://manipal.pure.elsevier.com/en/publications/umbilical-cord-blood-acidbase-parameters-and-lactate-as-predictor> doi: 10.1007/s12098-022-04082-7
57. Kim-Fine S, Regnault TR, Lee JS, Gimbel SA, Greenspoon JA, Fairbairn J, et al. Male gender promotes an increased inflammatory response to lipopolysaccharide in umbilical vein blood. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(11):2470-4. doi: 10.3109/14767058.2012.684165
58. Louis D, Sundaram V, Mukhopadhyay K, Dutta S, Kumar P. Predictors of mortality in neonates with meconium aspiration syndrome. *Indian Pediatr*. 2014;51(8):637-40. doi: 10.1007/s13312-014-0466-0
59. Mahmoud EL, Benirschke K, Vaucher YE, Poitras P. Motilin levels in term neonates who have passed meconium prior to birth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7(1):95-9. doi: 10.1097/00005176-198801000-00018
60. Sriram S, Wall SN, Khoshnood B, Singh JK, Hsieh HL, Lee KS. Racial disparity in meconium-stained amniotic fluid and meconium aspiration syndrome in the United States, 1989-2000. *Obstet Gynecol*. 2003;102(6):1262-8. doi: 10.1016/j.obstetgynecol.2003.07.006

ВПЛИВ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ЧИННИКІВ РИЗИКУ НА РОЗВИТОК СИНДРОМУ АСПІРАЦІЇ МЕКОНІЮ В НОВОНАРОДЖЕНИХ: ВАЖЛИВЕ В РУТИННІЙ РОБОТІ ЛІКАРЯ-НЕОНАТОЛОГА

М.М. Кісельова, А.В. Комар

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
кафедра педіатрії і неонатології ФПДО
(м. Львів, Україна)

Резюме

У статті узагальнені дані про відомі чинники ризику синдрому аспірації меконію (САМ) і ті, що продовжують вивчатись, з метою підвищення ефективності організації й надання первинної реанімаційної допомоги щойно народженій дитині, інтенсивної допомоги новонародженим зі САМ, профілактики аспіраційної пневмонії й ускладнень, асоційованих зі САМ, у тому числі, раннього та пізнього неонатального сепсису. САМ не втрачає своєї актуальності впродовж останніх років, незважаючи на дослідження даної проблеми на усіх континентах та майже в кожній країні світу, що пов'язане із достатньо високою частотою розвитку САМ, аспіраційної пневмонії, синдрому персистоючої легеневої гіпертензії, пневмотораксу. Частота появи меконію в навколоплідних водах складає від 10 до 24 %, реалізація синдрому аспірації меконію відбувається у 3-12% випадків. САМ збільшує частоту антенатальної, інтранатальної загибелі плоду, а також неонатальної смертності до 4,2% у випадку важкої меконіальної аспірації. Незважаючи на науково-доведений зв'язок появи меконіальних навколоплідних вод з окремими факторами, серед яких переносна вагітність, інфекція та гіпоксія, які відіграють ключову роль у розвитку САМ, ступінь впливу даних факторів у різні терміни вагітності все ще вивчається. Зокрема, дослідження впливу гіпоксії та інфекції на порушення рівноваги між внутрішньоутробною дефекацією, сечовипусканням, ковтанням, секрецією респіраторного тракту та кліренсом амніотичної рідини. Показані відмінності між значенням фізіологічної внутрішньоутробної дефекації і патологічним відходженням меконію внутрішньоутробно на тлі інфекційного процесу у матері (мікробна колонізація амніотичної порожнини, фунізит), фетального дистресу. Підкреслена роль переносної вагітності, інфекції та гіпоксії під час вагітності у розвитку САМ з акцентом на хронічний перебіг цих процесів. Виділено, що гестаційний вік понад 41 тижнів не може розглядатись як першочерговий чинник, ризик розвитку САМ і те, що маса тіла при народженні також має значення у появі навколоплідних вод, забруднених меконієм й розвитку САМ. Якщо у вагітної жінки наявна мікробна інвазія амніотичної порожнини: хоріоамніоніт, фунізит, то розвиток САМ можливий у дитини, що народилась передчасно. Підкреслено діагностичне значення внутрішньоутробного інфікування – чинника ризику САМ через збільшення понад норму низки медіаторів запалення, визначених у пуповинній крові. Зазначений вплив циркуляторних порушень, що виникають в організмі внутрішньоутробної дитини під впливом стресових та шоків чинників (функціональних порушень в системі «мати-плацента-плід», артеріальної гіпертензії, пізнього гестозу у матері, маловоддя, інфекції, метаболічних порушень, шкідливих звичок). Потребує додаткової уваги лікарів-неонатологів з метою забезпечення об'єктивного моніторингу стану внутрішньоутробної дитини у пологових стаціонарах під час брифінгу, прогнозування перебігу САМ матиме недостатнє обґрунтування показань до застосування окситоцину. Вчасно виявленні нові чинники ризику САМ, доповнення їх значень у розвитку САМ допоможуть удосконалювати й вчасно оновлювати протоколи ведення пологів, за наявності навколоплідних вод, забруднених меконієм, реанімаційної і постреанімаційної допомоги новонародженим, оптимізувати клінічні маршрути пацієнта.

Ключові слова: синдром аспірації меконію; меконіальні навколоплідні води; перинатальні чинники ризику.

Contact Information:

Maria Kiselyova - Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine.

e-mail: drmaria@online.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X> ; <http://orcid.org/0000-0002-9954-5443>

Alyona Komar - assistant professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

e-mail: alenka123921@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-1801>

© M.M. Kiselyova, A.V. Komar, 2022



Контактна інформація:

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

e-mail: drmaria@online.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X> ; <http://orcid.org/0000-0002-9954-5443>

Комар Альона Вікторівна - асистент кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

e-mail: alenka123921@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-1801>

© M.M. Кісельова, А.В. Комар, 2022

Received for editorial office on 10/05/2022
Signed for printing on 23/08/2022

CASES FROM PRACTICE / ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК: 616.523-022.6-07-08-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.13

**О.О. Нечехова, В.В. Павлюченко,
Ю.А. Батман***

ТОВ «Пологовий будинок «Лелека»
Національний медичний університет
ім.О.О.Богомольця*
(м. Київ, Україна)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ
ВРОДЖЕНОЇ ГЕРПЕС-ВІРУСНОЇ
ІНФЕКЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНОГО,
ВНАСЛІДОК БЕЗСИМПТОМНОГО
ПЕРВИННОГО ІНФІКУВАННЯ МАТЕРІ
HSV 2 ТИПУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Резюме. У статті описано клінічний випадок генералізованої вродженої герпес-вірусної інфекції з маніфестацією на четвертий день життя внаслідок безсимптомного первинного інфікування матері HSV 2 типу під час вагітності, ускладнений раннім неонатальним бактеріальним сепсисом. Наведено особливості клініки, діагностики, принципи лікування та катамнестичні дані дитини.

Клінічна маніфестація вродженої герпетичної інфекції відбулась на 4-ту добу життя. Лабораторно підтверджена виявленням в крові ДНК вірусу герпесу 2 типу, з наступним визначенням кількісного рівня цього показника та наступною клініко-лабораторною динамікою. Відміна специфічної терапії через 21 день у зв'язку з закінченням курсу. Продовження до 1 року 2 місяців сумарного курсу специфічної імуносупресивної терапії ацикловіром з посиленням терапії при рецидиві локальних проявів. У віці 1 рік і 2 місяці - відміна специфічної імуносупресивної терапії. Протягом наступного року життя - 4 епізоди рецидива герпетичної інфекції у вигляді локальних уражень шкіри. Проведена вакцинація дитини за календарем, додатково вакцинація від ветряної віспи, гепатиту А, пневмококу, ротавірусної інфекції, сезонного грипу. Наразі дитині 2,4 роки. Стан дитини задовільний. Розвиток за віком.

Публікація матеріалів погоджена із Комісією з біоетики Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця. Усі анамнестичні дані, результати обстежень та фотоматеріали опубліковані за письмовою згодою батьків новонародженої дитини.

Висновки. Неонатальна герпетична інфекція може призводити до значної захворюваності, смертності та несприятливих віддалених наслідків. Незважаючи на адекватну терапію, рецидиви везикулярної висипки протягом перших років життя зустрічаються дуже часто. Враховуючи високий рівень інфікування вірусом простого герпесу серед населення, а особливо вагітних жінок, усі діти повинні вважатися потенційно схильними до герпетичної інфекції. Визначення материнського імунного статусу, рання діагностика клінічних ознак з верифікацією збудника та своєчасна й адекватна специфічна противірусна терапія є запорукою покращення прогнозу та зниження рівня інвалідизації у подальші роки життя.

Ключові слова: новонароджений; сепсис; герпес вірусна інфекція; ацикловір.

Актуальність проблеми

Сепсис новонароджених (СН) - це бактеріємія, яка виникає на фоні зміненої реактивності і проявляється ознаками важкої генералізованої інфекції. Частота СН у доношених дітей становить 0,1 - 1%, у недоношених - 5-10 %. Летальність при сепсисі у доношених дітей коливається в межах 20-30 % , у недоношених - 30-50 % випадків [2,3].

Висока частка (85%) інфікування новонародженого вірусом простого герпесу (ВПГ) набувається під час пологів, передача може відбуватися також в антенатальному (5%) та постнатальному (10%) періодах. Первинна інфекція протягом останнього триместру пов'язана з найбільшим ризиком передачі (33%) та поширенням захворювання у новонароджених [1,6].

Неонатальна ВПГ-інфекція (НВПГ) зустрічається рідко. Захворюваність оцінюється в усьому світі лише у 10,3 на 100 000 народжених, але це може спричинити важкі захворювання у недоношених дітей [3].

Щорічно кількість глобальних випадків НВПГ за період з 2010 по 2015 рр. в усьому світі оцінюється як 14 257 випадків, з яких приблизно

дві третини - від ВПГ-2, а третина - від ВПГ-1 та складає 10·3 на 100 000 народжених дітей [7,8]. Новонароджені набувають захворювання переважно за рахунок вірусного відтоку із статевих шляхів матері протягом пологів, але передача від матері новонародженому може бути в 85%, у післяпологовому періоді (10%) та рідше внутрішньоутробно (5%). Ризик передачі інфекції також значно вищий, якщо мати має первинну інфекцію, особливо наприкінці вагітності. У новонароджених ВПГ зазвичай може бути як слизово-шкірне ураження (45%), неврологічна інфекція (30%) або як дисемінована інфекція (25%) [5,6,9].

Диференціальна діагностика неонатального сепсису повинна бути проведена за інфекційним збудником - бактеріальні інфекції, особливо грамнегативні бактерії, стрептокок групи В та інші грампозитивні бактерії, такі як золотистий стафілокок. У недоношених дітей грибові інфекції, зокрема *Candida albicans*, також можуть викликати сепсис, хоча клінічний перебіг може бути не таким швидким. Крім того, вірусні інфекції, такі як дисемінована ентеровірусна інфекція, розповсюдженим вірусом герпесу або цитомега-

ловірусом повинні залишатися в диференційному діагнозі [4,10].

Віруси простого герпесу (ВПГ) також можуть викликати сепсис у новонароджених. За оцінками, кількість випадків захворюваності на ВПГ новонароджених складала від 12 до 60/100 000 живонароджених у ретроспективних когортах та оглядах. Приблизно 5% випадків ВПГ новонароджених набувають внутрішньоутробно, 85% - інтранатально, а 10% - після пологів. ВПГ новонароджених може мати одну з трьох різних форм: ураження шкіри, очей та рота (45% випадків); менінгоенцефаліт (центральна нервова система) (30% випадків); або генералізована інфекція (25% випадків)[6,7].

Клінічний випадок

Дитина матері С., чоловічого полу з вагою при народженні 3050,0 г, зростом 51 см, з оцінкою за шкалою Апгар 8/9 балів була народжена шляхом кесаревого розтину від першої вагітності терміном гестації 38 тижнів.

Перебіг вагітності у матері

Акушерський анамнез обтяжений: двійня, загроза переривання, у терміні 9-10 тижнів – саморедукція одного з ембріонів, стаціонарне лікування; у 12 тижнів – загострення хронічного циститу. Стаціонарне лікування у 32 тижні з приводу позагоспітальної двосторонньої полісегментарної пневмонії з ДН І ст., гострим риносинуситом, гострим фарингітом, гострим правостороннім середнім катаральним отитом. У 32 тижні у зв'язку із шийковою недостатністю встановлений акушерський песарій. Обстеження на TORCH - інфекції в першому триместрі вагітності виявило відсутність антитіл класу Ig M та Ig G до HSV 1/2 типів.

Післяпологовий період ускладнився підвищенням температури до 38,1^o, з'явилися скарги на біль при диханні, кашель, біль уздовж міжреберних ділянок, загальну слабкість. Консультована пульмонологом: заключення - переконливих даних за пневмонію на момент огляду немає. Рекомендовано проведення антибактеріальної терапії. Проведені діагностичні та лікувальні процедури мультиспіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки (МСКТ ОГК) з внутрішньовенним контрастуванням: заключення -вогнищевої та інфільтративної патології в легенях не виявлено; ознак тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) не відзначається. Через 11 днів після пологів 22.07.2019 жінка у задовільному стані виписана під спостереження лікаря акушера-гінеколога жіночої консультації.

Консультація інфекціоніста: заключення - за совокупністю клініко-лабораторних даних має місце безсимптомне первинне інфікування HSV 1 / 2 тип (наявність ДНК HSV 2 типу у крові, наявність антитіл класу Ig M без Ig G при відсутності будь-яких клінічних проявів.). Враховуючи наявність лейкопенії, підвищення рівню С - реактивного білка (СРБ) до 90,5 мг/л, призначена специфічна противірусна терапія для попередження ураження життєво-важливих органів: вальтрекс у дозі 500 мг кожні 12 годин – 7 днів.

Після терапії був проведений лабораторний контроль:

- Антитіла до HSV 2 типу: наявність антитіл класу Ig M та поява антитіл класу Ig G.

- ПЛР якісне визначення (кров): HSV 1 та 2 типів – не виявлений.

- ПЛР кількісне визначення (кров): HSV 1 типу не виявлений; HSV 2 типу – виявлено близько 9.690 Viruskopien/ml.

Перебіг захворювання у новонародженого.

Стан дитини з народження задовільний. Перебував в умовах спільного перебування з матір'ю до четвертої доби життя без порушення загального стану, на грудному вигодуванні. Загальний аналіз крові на першу добу життя в межах вікової норми. З другої доби відмічались ознаки неонатальної жовтяниці в межах фізіологічної.

Порушення стану новонароджено діагностовано на четверту добу за рахунок неврологічної симптоматики у вигляді пригнічення ЦНС, епізодів апное, ознак інтоксикації, нападів десатурації при навантаженні. За даними пульсоксиметрії спостерігалосі зниження SpO₂ до 75%. Для подальшого обстеження та лікування переведений до блоку інтенсивної терапії новонароджених (БІТН) з попереднім діагнозом:

Основний: Внутрішньоутробна інфекція, не уточнена? Вроджена вада розвитку серця?

Ускладнення: Дихальна недостатність І ст.

Супутній: Гіпоксично- ішемічна енцефалопатія. Неонатальна жовтяниця, не уточнена.

Дитині було розпочато респіраторну підтримку – киснева терапія через лицьову маску з поступовим переведенням на ШВЛ з фракцією кисню 30%. У динаміці спостерігався стан з прогресивним погіршенням за рахунок зростання інтоксикаційного синдрому, дихальної недостатності, прогресування церебральної депресії, синдрому апное. Виключено підозру на наявність вродженої вади серця. Проведена люмбальна пункція – запальних змін у лікворі не виявлено. У неврологічному статусі з'явилися неонатальні судоми у вигляді скорочень діафрами, що підтверджувалося також результатами енцефалографії, прогресувала церебральна депресія.

У лабораторних даних на момент переведення у БІТН відмічались помірні запальні зміни у вигляді палочкоядерного зсуву вліво до 13 (лейкоцитарний індекс при цьому 0,18), помірного підвищення СРБ до 17,5 мг/л при рівні прокальцитоніну 0,25 нг/мл (норма). У якості стартової антибактеріальної терапії призначено ампісульбін та гентаміцин. У динаміці погодинно стан дитини прогресивно погіршувався за рахунок зростання дихальної недостатності, гемодинамічних розладів, синдрому ендогенної інтоксикації. На шосту добу життя була проведена зміна антибактеріальної терапії – призначений сульперазон та ванкоміцин. Посилені параметри ШВЛ, відсоток кисню збільшено до 50%. Розпочата інотропна підтримка – добутамін у дозі 10 мкг/кг. На сьому добу життя – явища полісерозиту. Лабораторне дослідження виявило негативну динаміку біохімічних показників крові за рахунок зростання активності трансаміназ - АЛТ до 258 од/л, АСТ до 292 од/л; збільшення відсотку прямого білірубіну до 28%, прогресування лейкопенії, зниження рівня тромбоцитів, еритроцитів, зростання рівня прокальцитоніну до 8 нг/

мл. У віці сьомої доби було отримано позитивний результат ПЛР: у крові виявлено вірус герпесу 2 типу (в лікворі – ПЛР Вірус герпесу 1/2 типу - негативний). З восьмої доби життя до терапії додана специфічна протівірусна терапія – ацикловір (курсом 21 день по 20 мг/кг кожні 8 годин). У подальшому стан дитини залишався дуже важким за рахунок зростання гепатоспленомегалії, явищ полісерозиту, важких дихальних розладів, кисневої залежності FiO₂-50%. Продовжувалась інотропна підтримка - добутамін в дозі 10 мкг/кг/хв. У неврологічному статусі зберігалось церебральне пригнічення з періодами гіперзбудливості. З боку шлунково-кишкового тракту відмічалось зниження толерантності до ентерального харчування у зв'язку зі зростанням кількості випоту у черевній порожнині. Об'єм ентерального навантаження був зменшений до 1/3 разового об'єму харчування. Лабораторно відмічалось зростання рівня трансаміназ максимально до: АЛТ – 411од/л; АСТ - 488,2од/л; підвищення рівня прокальцитоніну (до 8,23 нг/мл), СРБ (до 26,6 мг/л).

На фоні інтенсивної терапії з одинадцятої доби життя було відмічено поступове покращення стану дитини: почали регресувати явища полісерозиту, гепатоспленомегалії, знижувалась киснева залежність, зменшувались параметри вентиляції. З тринадцятої доби була відмінена інотропна підтримка. У динаміці у зв'язку із регресуванням дихальних розладів на сімнадцяту добу життя дитину переведено на неінвазивну ШВЛ, з подальшим переведенням у режим назального СРАР. З двадцятої доби життя дитина перебувала без рес-

піраторної підтримки.

У подальшому спостерігалась позитивна клініко-лабораторна динаміка загального стану. Нормалізація показників, зокрема рівня лейкоцитів та лейкоцитарної формули, рівня тромбоцитів; нормалізувались показники печінкового, ниркового комплексу, прозапальні протеїни при біохімічному дослідженні крові. У показниках червоної крові - легка анемія, проводилась протианемічна терапія. При рентгенологічному обстеженні – виявлена картина позитивної динаміки в легенях. У неврологічному статусі - зростання активності дитини, покращення м'язового тону, підвищення рефлекторної активності.

Курс антибактеріальної терапії було відмінено на 25 добу життя. Проведено повний курс специфічної протівірусної терапії (зовіракс, 21 день). У віці двадцяти п'яти діб для подальшого глибокого обстеження (стандартний ЕЕГ-моніторинг, МРТ, ПСГ) дитина була переведена до НДСЛ «ОХМАТДИТ», де перебувала протягом 6 діб.

Діагноз клінічний:

Основний: Ранній неонатальний сепсис вірусно-бактеріальної етіології, реконвалесцент: вроджена герпес-вірусна інфекція, генералізована; бактеріальний сепсис новонародженого, неуточнений: пневмонія, гепатит, ендокардит.

Супутній: Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. Анемія новонароджених, легка. Помірна двобічна пієлоектазія. Серцево-судинний розлад, що виник в перинатальному періоді, в анамнезі. Асцит, в анамнезі. Синдром ендогенної інтоксикації, в анамнезі.

Таблиця 1

Лабораторні данні та лікувально-діагностичний процес

Вік	Лабораторні данні	Клінічна ситуація	Терапія
4-та доба життя (погіршення стану)	1. ПЛР (кров, якісне визначення): ДНК HSV 1/2 типів – ВИЯВЛЕНИЙ 2. ПЛР (ліквор, якісне визначення): ДНК HSV 1/2 типів не виявлено 1. МІКРОБІОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА (кров): ріст мікроорганізмів не виявлено, ріст грибів роду Candida не виявлено 2. МІКРОБІОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА (ліквор): ріст мікроорганізмів не виявлено, ріст грибів роду Candida не виявлено	1. Пригнічення ЦНС 2. Епізодів апное 3. Ознаки інтоксикації 4. Десатурація при навантаженні. 5. Прогресування церебральної депресії	1. Киснева терапія через лицьову маску, ШВЛ з фракцією кисню 30%. 2. Стартова- ампісульбін та гентаміцин., з 8 сут - сульперазон, ванкомицин, ацикловір.
11 день (середина курсу специфічної терапії)	1. ПЛР вірусу герпесу 1/2 типу (кров, кількісний): - HSV-1 тип ДНК – негативний, - HSV-2 тип ДНК – позитивний, близько 11900 Viruskopien/ml (протестована ділянка вірусного генома: gpD-Gen)	Покращення стану дитини: почали регресувати явища полісерозиту, гепато-спленомегалії, зменшилась киснева залежність, зменшились параметри вентиляції	1. З тринадцятої доби відмінена інотропна 2. Неінвазивну ШВЛ 3. Режим назального СРАР
1 місяць (закінчення курсу специфічної терапії)	1. ПЛР вірусу герпесу 1/2 типу (кров, КІЛЬКІСНИЙ): - HSV-1 тип ДНК – негативний, - HSV-2 тип ДНК – позитивний, близько 6000 viruskopien/ml. 2. Антитіла до HSV 2 типу: - Ig M 11,5g/l (N 0,00 – 1,45 g/l) - Ig G 14,2 g/l (N 2,32-14,11g/l).	• Розвиток за віком. Позитивна динаміка ваги. • Помірна анемія, приймає препарати заліза, вітамін Д3 • Офтальмолог - вікова норма • Невролог: синдром вегетативних дисфункцій, церебрального пригнічення. • ЕЕГ – відсутні ознаки епілептиформної активності, помірна нервно-фізіологічна незрілість • НСГ – серединні структури не зміщені. НЛП і шлуночкова система не розширені. Паренхіма головного мозку без структурних змін. • УЗД ОЧП, нирок – норма • Клінічних ознак герпес-вірусної інфекції не виявлено.	Відміна специфічної терапії

2 місяці	ПЛР (кров, якісний): HSV-2 тип ДНК –виявлено	<ul style="list-style-type: none"> Через місяць після закінчення прийому зовіраксу поява елементів на стопі Ще через тиждень (2міс 10 днів) – поява елементів на верхній губі 	Призначена специфічна терапія – ацикловір 100 мг на добу 2 тижня
2,5 місяців		Вакцинація АКДП від гемофільної палички, гепатиту В, поліомієліту, ротавірусної інфекції, пневмококу	Без терапії
3 місяці	ПЛР вірусу герпесу 1/2 типу (кров, кількісний): HSV-1 тип ДНК– негативний HSV-2 тип ДНК – позитивний - близько 1970 Viruskopien/ml	Стан здорової дитини, розвиток за віком.	Ацикловір в профілактичній дозі продовжено на 3 місяці
5 місяців	Перший кількісний негативний результат ПЛР: HSV-1 тип, HSV-2 тип ДНК – не виявлено	<ul style="list-style-type: none"> Стан здорової дитини, розвиток за віком. Огляд ортопеда, невролога, офтальмолога – вікова норма. Вакцинація за віком: (АКДП); гемофільної палички, гепатиту В, поліомієліту, ротавірусної інфекції, пневмококу Регресування анемії, відміна терапії препаратами заліза 	Закінчення 3-х місячного курсу, відміна протівірусної специфічної терапії
5,5 місяців		Через 10 днів після закінчення тримісячного курсу терапії, після перенесення ГРВІ, на штучному вигодовуванні (закінчилась лактація) - поява елементів везикулярної висипки на верхній губі.	Призначений 5-денний курс специфічної терапії ацикловір (per os) по 20 мг/кг на добу та зовнішньо місцево.
6 місяців	<ol style="list-style-type: none"> ПЛР вірусу герпесу 1/2 типу (кров, кількісний): - HSV-1 тип ДНК– негативний - HSV-2 тип ДНК – позитивний - виявлено близько 61 Viruskopien/ml ПЛР (кров, якісний): ДНК HSV 1/2 типів - не виявлено (у Сінево та Діла) Аналіз вмісту елемента на стопі (культуральний метод) - HSV-2 тип ДНК – позитивний У батьків: ПЛР (кров, якісний): ДНК HSV 1/2 типів - не виявлено 	Через 10 днів після закінчення п'ятиденного курсу прийому зовіраксу - поява везикулярних елементів на правій стопі, у звичному місті	Призначена специфічна профілактична терапія на 6 місяців: ацикловір в дозі 20 мг/кг на добу
7 місяців		<ul style="list-style-type: none"> Розвиток за віком. Вакцинація від грипу, гемофільної палички, гепатиту В, АКДП, поліомієліту, пневмококу 	Продовжується специфічна терапія.
11 місяців		Вакцинація від вітряної віспи	
12 місяців		Рецидив герпетичної інфекції з ураженням шкіри підшви На шкірі лівой стопи	Призначений 5-денний курс специфічної терапії ацикловір (per os) по 20 мг/кг 3 рази на добу
1 рік і 1 місяць		Вакцинація КПК, від гепатиту А	
1 рік 2 місяці			Відміна специфічної імуносупресивної терапії ацикловіром
1 рік і 3 місяці		Коронавірусна хвороба (COVID-19): антиген до covid-19 виявлено. Мінімальна клінічна симптоматика	
Протягом наступного року життя		4 епізоди рецидивів герпетичної інфекції, у вигляді локальних уражень шкіри підшви лівой п'ятки. Розвиток за віком.	Специфічна терапія місцево

Висновки:

1. Неонатальна герпетична інфекція може призводити до значної захворюваності, смертності та несприятливих віддалених наслідків.

2. Незважаючи на адекватну терапію, рецидиви везикулярної висипки протягом перших років життя зустрічаються дуже часто.

3. Враховуючи високий рівень інфікування ВПГ серед населення, а особливо вагітних жінок, усі діти повинні вважатися потенційно схильними до герпетичної інфекції.

4. Визначення материнського імунного статусу, рання діагностика клінічних ознак з верифікацією збудника та своєчасна й адекватна специфічна протівірусна терапія є запорукою покращення прогнозу та зниження рівня інвалідизації.

Конфлікт інтересів. Автори не заявляли будь якого конфлікту інтересів.

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

Література

1. Павлишин ГА, Сарапук ІМ, Сарапук ГС, Бойко ВГ. Неонатальна герпетична інфекція: сучасні погляди на проблему. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(2-3):44-53.
2. Tesini BL. Neonatal Herpes Simplex Virus (HSV) Infection (2022). MSD Manual. Available from: <https://www.msmanual.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/neonatal-herpes-simplex-virus-hsv-infection>
3. Kylat RI, Addams J, Sobonya RE. Fatal Disseminated Herpes Simplex in a very premature neonate. Autops Case Rep [Internet]. 2018[cited 2022 Sep 29];8(4):e2018050. Available from: <https://autopsyandcasereports.org/article/doi/10.4322/acr.2018.050> doi: 10.4322/acr.2018.050
4. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):21-47. doi: 10.1128/CMR.00031-13
5. Demmler-Harrison GJ. Neonatal herpes simplex virus infection: Clinical features and diagnosis. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-herpes-simplex-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis>
6. Kimberlin DW, Baley J. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. Pediatrics. 2013;131(2):383-6. doi: 10.1542/peds.2012-3217
7. Berardi A, Lugli L, Rossi C, Maria CL, Guidotti I, Gallo C, et al. Neonatal herpes simplex virus. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24(1):88-90. doi: 10.3109/14767058.2011.607560
8. Marquez L, Levy ML, Munoz FM, Palazzi DL. A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(2):153-7. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f55a5c
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin 220: Management of herpes in pregnancy. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/05/management-of-genital-herpes-in-pregnancy>
- Fitzgerald LA, Kevitiyagala D, Gould S, Zengeya S. Neonatal sepsis: A, B, C-don't ever forget herpes. BMJ Case Rep [Internet]. 2011[cited 2022 Sep 30];2011:bcr0720114423. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/2011/bcr.07.2011.4423.long> doi: 10.1136/bcr.07.2011.4423

THE CLINICAL CASE OF GENERALIZED CONGENITAL HERPESVIRUS INFECTION IN NEWBORNS, AS A RESULT OF PRIMARY ASYMPTOMATIC INFECTION OF THE MOTHER WITH HSV TYPE 2 DURING PREGNANCY

*O.A. Nechekhova, V.V. Pavlyuchenko, Yu.A. Batman **

«Leleka» Maternity hospital,
National Medical University named after O.O. Bogomolets *
(Kyiv, Ukraine)

Summary

The article presents a clinical case of generalized congenital herpesvirus infection with manifestation on the fourth day of life due to asymptomatic primary infection of the mother with HSV type 2 during pregnancy, complicated by early neonatal bacterial sepsis. The features of the clinic, diagnostics, principles of treatment and follow-up data of the child are presented. Clinical manifestation of congenital herpes infection took place on the 4th day of life. Laboratory confirmed by the detection of DNA of the herpes simplex virus type 2 in the blood, followed by determination of the quantitative level of this indicator and subsequent clinical and laboratory dynamics. Cancellation of specific therapy after 21 days due to the end of the course. Continuation up to 1 year 2 months of a course of specific immunosuppressive therapy with acyclovir with increased therapy in case of recurrence of local manifestations. At the age of 1 year and 2 months, the withdrawal of specific immunosuppressive therapy. During the next year of life, 4 episodes of recurrence of herpes infection, in the form of local skin lesions. The child was vaccinated according to the calendar, additional vaccination against chickenpox, hepatitis A, pneumococcus, rotavirus infection, seasonal flu. Now the child is 2.4 years old. The child's condition is satisfactory. Development by age. The publication of materials was agreed with the Bioethics Commission of the National Bohomolets Medical University. All anamnestic data, examination results and photo materials were published upon written consent of the parents of the newborn child.

Conclusions. Neonatal herpes infection can lead to significant morbidity, mortality, and adverse long-term outcomes. Despite adequate therapy, vesicular rash recurrences in the first years of life are very common. Given the high rate of herpes simplex virus infection in the population, especially in pregnant women, all children should be considered potentially prone to herpes infection. Determination of maternal immune status, early diagnosis of clinical signs with verification of the causative agent, and timely and adequate specific antiviral therapy are essential to improve prognosis and reduce disability in later years of life.

Key words: newborn, sepsis, herpes, viral infection, acyclovir.

Контактна інформація:

Батман Юрій Анастасович - д.мед.н., професор, професор кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м.Київ, Україна.
e-mail: batmanyurii@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6583-2009>
Researcher ID: ResearcherID: L-1331-2017

Contact Information:

urii Batman - Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Postgraduate Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology of the National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine.
e-mail: batmanyurii@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6583-2009>
Researcher ID: ResearcherID: L-1331-2017

© О.О. Нечехова, В.В. Павлюченко, Ю.А. Батман, 2022

© O.A. Nechekhova, V.V. Pavlyuchenko, Yu.A. Batman, 2022



Надійшло до редакції 10.05.2022 р.
Підписано до друку 25.08.2022 р.

УДК: 616.37-003.8-053.34-036.1
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.14

ОСОБЛИВОСТІ МУКОВІСЦИДОЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

О.Г. Мазур¹, О.С. Рубіна¹,
К.Т. Берцун¹, Р.О. Гомон², К.І. Сліпчук^{2а}

Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова¹,
Комунальне некомерційне підприємство
«Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня
Вінницької обласної ради»²
(м. Вінниця, Україна)

Резюме. Муковісцидоз - це важке генетичне захворювання, яке успадковується за аутосомно-рецесивним типом, характеризується поліорганністю клінічних проявів із враженням екзокринних залоз органів дихання і травної системи. Щорічно у всьому світі народжується більше 45000 дітей із даним генетичним захворюванням. За офіційною статистикою на обліку в Україні перебуває 674 дитини з муковісцидозом, 25 з них – у Вінницькій області. Дане захворювання спричиняється мутацією гена, котрий кодує білок «трансмембранний регулятор муковісцидозу» (ТРБМ). Найбільш часто серед дитячого населення трапляється мутація F508del (19-34%). Найбільш частими клінічними проявами муковісцидозу у новонароджених є розлади з боку шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози та органів дихання. У 20% новонароджених одним із найбільш ранніх проявів муковісцидозу є наявність меконіального ілеусу, який може бути небезпечним такими ускладненнями як меконієвий перитоніт, заворот, гангрена або некроз кишки. Рання діагностика за допомогою неонатального скринінгу, покращення допомоги при неонатальних проявах – меконіальному ілеусі та адекватний медичний супровід мультидисциплінарною командою спеціалістів, удосконалення життєвої замісної ферментотерапії значно впливає на тривалість життя пацієнтів з муковісцидозом.

У статті представлено клінічний випадок ранньої діагностики муковісцидозу в новонародженій дитині. При наявності меконіального ілеусу та підозрі на муковісцидоз у новонародженій дитині, окрім вчасно і правильно проведеного неонатального скринінгу, обов'язковим є проведення ранньої генетичної діагностики. Комплексне та своєчасне лікування призводить до поліпшення стану хворих на муковісцидоз та уповільнює розвиток патологічних змін у бронхолегеневій і гепатобіліарній системі.

Висновки. Профілактика важкого перебігу при муковісцидозі полягає у ранньому виявленні даного захворювання під час неонатального скринінгу, у вчасно встановленому діагнозі при появі перших ознак захворювання та ранньому початку патогенетичного лікування, що покращує якість життя пацієнтів.

Ключові слова: муковісцидоз; меконіальний ілеус; новонароджені; неонатальний скринінг.

Муковісцидоз (від лат. «mucus» - відноситься до слизу або слизовий, «viscidus» - липкий) - це важке генетичне захворювання, яке успадковується за аутосомно-рецесивним типом, характеризується поліорганністю клінічних проявів із враженням екзокринних залоз переважно органів дихання і травної системи. Щорічно у всьому світі народжується більше 45000 дітей із даним генетичним захворюванням. Поширеність муковісцидозу серед новонароджених європейської раси складає 1:2500 - 1:3500, рідше зустрічається серед латиноамериканців 1:7000, афроамериканців 1:17000 [1-4]. За офіційною статистикою на обліку в Україні перебуває 674 дитини з муковісцидозом, 25 з них – у Вінницькій області [5].

Дане захворювання спричиняється мутацією гена, котрий кодує білок «трансмембранний регулятор муковісцидозу» (ТРБМ). Патогенетично, внаслідок мутації гена ТРБМ блокується або порушується транспорт хлору з клітини і збільшення реабсорбції натрію клітиною, що призводить до зменшення вмісту води у секретах екзокринних залоз. Невеликий об'єм періапікальної епітеліальної рідини запобігає правильному мукоциліарному кліренсу, а велика концентрація NaCl та зміна рН рідини зменшує активність ферментів, що беруть участь у захисті від інфекцій. Найбільш часто серед дитячого населення трапляється мутація F508del (19-34%) [6,7].

Найбільш частими клінічними проявами муковіс-

цидозу в новонароджених є розлади з боку шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози та органів дихання. До основних ознак, які можуть свідчити про початок захворювання у новонароджених є: солона на смак шкіра/піт, затяжна жовтяниця, рясний стілець з неприємним гнильним запахом, гемолітична анемія, поганий приріст маси тіла, наявність кашлю і хрипів, а також густого мокротиння [8,9].

У 20% новонароджених одним із найбільш ранніх проявів муковісцидозу є наявність меконіального ілеусу (меконіальної кишкової непрохідності), який, зазвичай, пов'язаний із екзокринною недостатністю підшлункової залози. До основних симптомів меконіального ілеусу відносять: здуття живота, блювання з домішками жовчі, неможливість відходження меконію, який є густим, щільним, закупорює просвіт здухвинної кишки і може призвести до ускладнень. Меконіальний ілеус у більшості випадків може бути простим (неускладненим) і не потребувати хірургічного лікування. У 40% новонароджених зустрічаються ускладнення. Найнебезпечнішими проявами є меконієвий перитоніт, заворот, гангрена, некроз кишки [10-13].

Хоча муковісцидоз є захворюванням невиліковним, однак за умови ранньої діагностики (неонатального скринінгу), покращення допомоги при неонатальному ускладненні – меконіальному ілеусі та адекватному медичному супроводі мультидисци-

плінарною командою спеціалістів, удосконаленні пожиттєвої замісної ферментотерапії покращується якість життя пацієнтів [14,15].

Мета дослідження - представити клінічний випадок муковісцидозу у новонародженої дитини.

Публікація матеріалів погоджена із Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Усі анамнестичні дані, результати обстежень та фотоматеріали опубліковані за письмовою згодою батьків новонародженого хлопчика.

Клінічний випадок

Новонароджений хлопчик Н., від першої вагітності, яка протікала на фоні анемії I ступеня, вузлового нетоксичного зубу, УЗД в 34 тижні - одноразове обвиття пуповини. Група крові матері АВ (IV), резус-позитивний. Пологі перші в терміні 40 тижнів гестації у головному передлежанні природнім шляхом. Була проведена індукція пологів окситоцином. Стан дитини при народженні задовільний, за шкалою Апгар на 1 хвилині - 8 балів, на 5 хвилині - 9 балів. Маса тіла при народженні - 3180 г, довжина тіла - 51 см, окружність голови 35 см, окружність грудної клітки - 34 см.

Загальний стан дитини погіршився протягом 1-ї доби життя, важкість стану була обумовлена проявами абдомінального синдрому (живіт збільшений в розмірах, здутий), меконій самостійно не відходив. Була викликана виїзна бригада невідкладної допомоги відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених дітей (ВАІТН) КНП «ВОДКЛ ВОР» і новонароджений хлопчик був транспортований з пологового будинку у ВАІТН з діагнозом: Вроджена вада розвитку шлунково-кишкового тракту (ВВР ШКТ): низька кишкова непохідність. Аспіраційний синдром.

Новонароджений поступив у ВАІТН КНП «ВОДКЛ ВОР» у віці 15 годин у важкому стані. Були проведені всі необхідні лабораторні та інструментальні методи дослідження. За даними УЗД органів черевної порожнини простежувалась вільна рідина міжпелетельно до 10 мл, у малому тазу - до 15 мл. На оглядовій рентгенограмі органів черевної порожнини були виявлені роздуті петлі кишечника з нерівномірними горизонтальними рівнями рідини (Рис. 1).

У віці 24 години за ургентними показами був проведений 1-й етап оперативного втручання: лапаротомія, ревізія органів черевної порожнини, підвісна ентеростома. Післяопераційний стан дитини залишався важким, стабільним. Дитина знаходилася на респіраторній підтримці, проводилася інотропна підтримка, інфузійна терапія, гемостатична та антибактеріальна терапія, повне парентеральне харчування, у подальшому з поступовим розширенням ентерального харчування, а також перебувала під динамічним спостереженням хірурга та спеціалістів ВАІТН.

Протягом 20 діб стан дитини залишався важким за рахунок ВВР ШКТ. У зв'язку з підозрою на меконіальний ілеус дитині була проведена іригографія: перший знімок (через стоми) – роздута товста кишка, розвернута вправо, контраст у зворотньому напрямку витікав зі стоми. Другий знімок (через пряму кишку) – нерівномірно контрастується вузька стрічкоподібна звивиста товста кишка (проекційно кінець накладається на стоми), максимальна ширина провітру до 1,8 мм – мікроколон (Рис. 2). Було вирі-

шено провести другий етап оперативного втручання: лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини, роз'єднання злук, закриття ентеростоми.



Рис. 1. Пацієнт Н., рентгенологічна картина низької кишкової непрохідності



Рис. 2. Пацієнт Н., іригографія (ознаки меконіального ілеуса)

У подальшому, після стабілізації стану та вітальних показників, дитина була переведена у відділення патології новонароджених і недоношених дітей (ВПНІНД) для подальшого обстеження і лікування. Клінічний діагноз при переводі: Муковісцидоз? ВВР ШКТ: низька кишкова непрохідність, меконіальний ілеус, підвісна ентеростома.

У зв'язку з наявністю меконіального ілеусу та підозрою на муковісцидоз, з метою диференціальної діагностики, дитині проведено комплексне лабораторно-інструментальне обстеження. Відповідно було визначено наступні зміни у загальному аналізі крові: гемоглобін — 98 г/л, лейкоцити — 7,22x10⁹/л, тромбоцити — 430x10⁹/л; у біохімічному аналізі крові: АЛТ — 46 ОД/л, АСТ — 42 ОД/л; загальний білок — 59 г/л; порушення електролітного обміну: гіпохлоремія — 99,2 ммоль/л; гіпокальціємія — 1,92

ммоль/л; іонізований кальцій – 0,95 ммоль/л; панкреатична еластаза в калі – 183 мкг. Сумарні антитіла до гепатиту С - негативно.

Результати неонатального скринінгу: імунореактивний трипсин (IPT) - 450 нг/мл, РЕ-тест IPT-199 нг/мл. Потова проба - NaCl 101 ммоль/л при нормі до 60 ммоль/л. Молекулярно-генетичне дослідження було проведено на базі державного закладу «Референс центр з молекулярної діагностики МОЗ України» - виявлено мутацію 508del(-CTT) (c/1521-1523ddCTT) в гетерозиготному стані та 218insA (c/2052-2053insA) в гетерозиготному стані.

Після проведених сучасних комплексних лабораторно-інструментальних методів обстеження та консультацій вузькопрофільних спеціалістів був виставлений заключний клінічний діагноз: Муковісцидоз з панкреатичною недостатністю, меконіальний ілеус. Підвісна ентєростома (операція 16.10.21), злукова хвороба очеревини.

Дитині проведено комплексне лікування (етапи оперативного втручання описані вище). Інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами з метою корекції електролітного балансу та з метою парентерального харчування, свіжезаморожена плазма та відмиті еритроцити із замісною метою. Антибактеріальна терапія (цефалоспорини III-IV покоління в комбінації з аміноглікозидами) корегувалася відповідно до чутливості виділених збудників. Перорально призначено ферментний препарат Креон 10000 по 3 капсули на добу, вітамін Д по 500 МО 1 раз на добу. Новонароджений хлопчик на змішаному вигодовуванні, отримував грудне молоко та суміш «Nutrilon Мальабсорбція».

Дитина була виписана зі стаціонару у віці 68 діб. Стан дитини при виписці задовільний. Свідомість ясна, реагує на огляд. Вроджені рефлекси викликаються, м'язовий тонус задовільний. Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, блідо-рожеві, без ознак порушень мікроциркуляції. Частота дихання - 40 за хвилину, частота серцевих скорочень – 135 за хвилину. Живіт м'який, безболісний, печінка на +0,5 см нижче реберної дуги. Випорожнення 1-2 рази на добу, сечовиділення вільне, у достатньому об'ємі.

Рекомендовано катамнестичне спостереження в кабінеті катамнезу вузькими спеціалістами, зокрема пульмонологом, генетиком. Проведення повторної потової проби через 10 діб. Продовжувати ферментну терапію. Диспансерний нагляд згідно наказу МОЗ України № 723 від 15.07.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної і спеціалізованої допомоги. Муковісцидоз».

Контрольний огляд дитини в кабінеті катамнезу проводився у віці 3 місяці (Рис.3). Загальний стан дитини задовільний, свідомість ясна, нервово-психічний розвиток відповідає віку. Знаходиться на змішаному вигодовуванні, грудне молоко і догодовується

ся сумішшю «Nutrilon Мальабсорбція». Прибавка в масі тіла за 3 місяці 1,000 г. М'язовий тонус задовільний, рефлекси викликаються. Шкіра і видимі слизові оболонки блідо-рожеві. Тургор дещо знижений. Частота дихання - 40 за хв., частота серцевих скорочень - 120 за хв. Аускультативно над легенями везикулярне дихання. Тони серця середньої гучності, ритмічні. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка на +0,5см нижче реберної дуги, селезінка не пальпується. Випорожнення кашкоподібні, жовтого кольору до 5 разів на добу. Сечовиділення не порушене.



Рис. 3. Пацієнт Н., стан при огляді у віці 3 місяці

Висновки

Меконіальний ілеус є одним із ранніх проявів муковісцидозу у новонароджених і, зазвичай, характеризується важким перебігом. Проведення неонатального скринінгу, вчасно встановлений діагноз при появі перших ознак захворювання та ранній початок патогенетичного лікування значно знижує ризик розвитку важкого перебігу муковісцидозу. При наявності у новонародженої дитини меконіального ілеусу необхідно проводити ранню генетичну діагностику муковісцидозу. Комплексне та своєчасне лікування призводить до поліпшення стану хворих на муковісцидоз та уповільнює розвиток патологічних змін в бронхолегеневій і гепатобіліарній системі, що покращує якість та тривалість життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерело фінансування: стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Література

1. Deignan JL, Astbury C, Cutting GR, Del Gaudio D, Gregg AR, Grody WW, et al. CFTR variant testing: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020;22(8):1288-95. doi: 10.1038/s41436-020-0822-5
2. Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn Screening for CF across the Globe-Where Is It Worthwhile? *Int J Neonatal Screen* [Internet]. 2020[cited 2022 Sep 25];6(1):18. doi: Available from: <https://www.mdpi.com/2409-515X/6/1/18> doi: 10.3390/ijns6010018
3. Fabie NAV, Pappas KB, Feldman GL. The Current State of Newborn Screening in the United States. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):369-86. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.007
4. El-Hattab AW, Almannai M, Sutton VR. Newborn Screening: History, Current Status, and Future Directions. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):389-405. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.013

5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при муковісцидозі. Наказ МОЗ України від 15.07.2016р. № 723 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2016 [цитовано 2022 Вер 29]. Доступно: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ26216>

6. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020[cited 2022 Sep 24];11(6):589. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/6/589> doi: 10.3390/genes11060589

7. Farrell PM, Rock MJ, Baker MW. The Impact of the CFTR Gene Discovery on Cystic Fibrosis Diagnosis, Counseling, and Preventive Therapy. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020[cited 2022 Sep 26];11(4):401. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/4/401> doi: 10.3390/genes11040401

8. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893-9. doi:10.1111/apa.15155

9. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):701-14. doi: 10.1055/s-0039-1697961

10. Galante G, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis in the Newborn. *Neoreviews* [Internet]. 2019[cited 2022 Sep 29];20(1):e12-24. Available from: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/20/1/e12/88487/Gastrointestinal-Pancreatic-and-Hepatic?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/neo.20-1-e12

11. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):175-85. doi: 10.1038/nrgastro.2015.226

12. Tan SMJ, Coffey MJ, Ooi CY. Differences in clinical outcomes of paediatric cystic fibrosis patients with and without meconium ileus. *J Cyst Fibros.* 2019;18(6):857-62. doi: 10.1016/j.jcf.2019.09.008

13. Long AM, Jones IH, Knight M, McNally J. Early management of meconium ileus in infants with cystic fibrosis: A prospective population cohort study. *J Pediatr Surg.* 2021;56(8):1287-92. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.02.047

14. Chaudhry S. Cystic Fibrosis: Improving quality of life. *J Community Health Manag* 2021;8(2):91-6. doi: 10.18231/j.jchm.2021.021

15. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6

PECULIARITIES OF CYSTIC FIBROSIS IN NEWBORN ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

O.H. Mazur¹, O.S. Rubina¹, K.T. Bertsun¹, R.O. Homon², K.I. Slipchuk²

National Pirogov Memorial Medical University¹,

*Communal nonprofit enterprise «Vinnytsya Regional Children's Clinical Hospital of Vinnytsya Regional Council»²
(Vinnytsya, Ukraine)*

Summary

Cystic fibrosis is a severe genetic disease, which is inherited in an autosomal recessive manner and is characterized by a polyorganic clinical presentation with predominantly exocrine, respiratory and digestive gland involvement. Every year more than 45 000 children are born worldwide with this genetic disease. According to official statistics, 674 children with cystic fibrosis are registered in Ukraine, 25 of them in the Vinnytsya region. The disease is caused by a mutation in the gene encoding the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). The F508del mutation is most common in the paediatric population (19-34%). The most common clinical manifestations of cystic fibrosis in newborns are disorders of the gastrointestinal tract, pancreas, hepatobiliary system and respiratory system. In 20% of newborns, one of the earliest manifestations of cystic fibrosis is meconial ileus, which may pose a risk of complications such as meconium peritonitis, sputum, gangrene or intestinal necrosis. Early diagnosis with neonatal screening, improved care for the neonatal manifestations of meconial ileus and adequate medical follow-up by a multidisciplinary team of specialists, and improved lifelong replacement fermentation therapy have a significant impact on the life expectancy of patients with cystic fibrosis.

This article presents a clinical case of early diagnosis of cystic fibrosis in a newborn. When meconial ileus is present and cystic fibrosis is suspected in a newborn, early genetic diagnosis is mandatory, in addition to timely and correctly performed neonatal screening. Comprehensive and timely treatment leads to improvement in cystic fibrosis patients and slows down the development of pathological changes in the bronchopulmonary and hepatobiliary systems.

Conclusions. Prevention of a severe course of cystic fibrosis is in early detection of the disease during neonatal screening, in diagnosis at the first signs of the disease and early start of pathogenetic treatment, which improves the quality of life of patients.

Key words: Cystic Fibrosis; Meconial Ileus; Newborns; Neonatal Screening.

Контактна інформація:

Мазур Олена Геннадіївна - доцент кафедри педіатрії №1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

e-mail: alena523@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7384-6937>

Resercher ID: <https://publons.com/researcher/4022011/olena-mazur/ABD-8252-2020>

Рубіна Оксана Семенівна - доцент кафедри педіатрії №1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

e-mail: rubinaox46@gmail.com

Берцун Костянтин Тихонович - доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

e-mail: bercunkonstantin@gmail.com

Гомон Руслана Олександрівна – обласний неонатолог, КНП «ВОДКЛ ВОР», м. Вінниця, Україна.

e-mail: rgomon@meta.ua

Сліпчук Костянтин Іванович - дитячий хірург, КНП «ВОДКЛ ВОР», м. Вінниця, Україна.

e-mail: k.slipchuk@gmail.com

© О.Г. Мазур, О.С. Рубіна, К.Т. Берцун, Р.О. Гомон, К. І. Сліпчук, 2022

**Contact Information:**

Olena Mazur– MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

e-mail: alena523@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7384-6937>

Resercher ID: <https://publons.com/researcher/4022011/olena-mazur/ABD-8252-2020>

Oxana Rubina - MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

e-mail: rubinaox46@gmail.com

Konstantin Bercun - MD, PhD, Associate Professor, Anesthesiology and Intensive Care, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

e-mail: bercunkonstantin@gmail.com

Ruslana Homon – head-neonatologist, Communal nonprofit enterprise «Vinnytsya Regional Children’s Clinical Hospital of Vinnytsya Regional Council», Vinnytsya, Ukraine.

e-mail: rgomon@meta.ua

Konstantin Slipchuk – neonatal surgeon, Communal nonprofit enterprise «Vinnytsya Regional Children’s Clinical Hospital of Vinnytsya Regional Council», Vinnytsya, Ukraine.

e-mail: k.slipchuk@gmail.com

© O.H. Mazur, O.S.Rubina, K.T. Bertsun, R.O. Homon, K.I. Slipchuk, 2022

Надійшло до редакції 10.05.2022 р.
Підписано до друку 25.08.2022 р.

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»
2022 рік**

Розділи журналу:

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково-дослідних робіт:
 - Неонатологія;
 - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених;
 - Неонатальна хірургія;
 - Перинатальна медицина;
 - Педіатрія;
 - Медична генетика;
 - Клінічна фармакологія;
 - Фізіологія і патофізіологія;
 - Морфологія і патоморфологія;
 - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
- Післядипломна освіта.
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові статті – до 15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище. Не рекомендується автоматично переносити слова в текстовому редакторі.

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

- Рукопис статті та реферату статті в роздрукованому вигляді.
- Електронний варіант статті та реферату статті.
- Відомості про автора (співавторів) статті (українською та англійською мовами).
 - Прізвище, Ім'я, По-батькові
 - наукова ступінь, вчене звання
 - місце роботи, посада
 - контактні дані: поштова адреса, контактний номер телефону, e-mail
 - уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID <http://orcid.org/>
 - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus) (за наявності)
 - електронне фото автора/авторів статті.
- Офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою.
 - Висновок з біоетичної експертизи;
 - Декларація про відсутність / наявність конфлікту інтересів.
 - Декларація про відсутність плагіату.
 - Два екземпляри Договору на передачу невиключного майнового права на використання наукового твору, підписані автором (співавторами).

Форми для заповнення у форматі PDF представлені на офіційному web-сайті журналу <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Структура статті

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийняту назву організації, де виконана робота.

2. Розширене резюме: українською, англійською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля

– по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

Важливо! Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та 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 (СІ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 30. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015. URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Бібліографічні списки (References) для міжнародних бібліографічних та наукометричних баз даних / систем цитування (Scopus, Web of Science) подаються включаючи всі джерела літератури, при цьому вони повинні бути представлені не тільки мовою оригіналу, але і в латиниці (романським алфавітом).

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

<http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: <http://www.translit.ru>.

При складанні пристатейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним із світових стандартів:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://themecraft.net/www/sourceaid.com>

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни змі-

ное 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 англійськомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

Положення про авторські права

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі; - пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:

+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

Листування з питань видавничої діяльності:

Контактна адреса:

Проф. Годованець Ю.Д.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Буковинський державний медичний університет

Театральна площа, 2; м.Чернівці, 58002. Україна

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон: +38 (050) 6189959

Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.

Міжнародні правила цитування та посилання в наукових роботах

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:

- англомовні: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals²¹](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup)
- україномовні: [http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf¹](http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf<sup>1</sup)

	СХЕМА	ПРИКЛАД
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ільченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщиков КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання. Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p. Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33. Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&template=#toc DOI: 10.1036/0737302658 Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'BRIEN KA. THE PHILOSOPHICAL AND EMPIRICAL INTERSECTIONS OF CHINESE MEDICINE AND WESTERN MEDICINE [DISSERTATION]. MELBOURNE, AU; MONASH UNIVERSITY; 2006. 439 p. ШВАЧКА МТ. ВЛАСТИВОСТІ РОЗВ'ЯЗКІВ СТОХАСТИЧНИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РІВНЯНЬ З НЕСКІНЧЕННОЮ ПІСЛЯДІЄЮ [ДИСЕРТАЦІЯ]. ЧЕРНІВЦІ: ЧЕРНІВ. НАЦ. УН-Т; 2014. 68 с. SHVACHKA MT. VLASTYVISTI ROZVIAZKIV SKHOLASTYCHNYKH DYFERENTSIALNO-FUNKTSIONALNYKH RIVNIAN Z NESKINCHENOIU PISLIADIIEIU [DYSERTATSIIA]. CHERNIVTSI: CHERNIV. NATS. UN-T; 2014. 68 s.
Автореферат чи дисертація (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0 Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: http://www.disslib.org/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 проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20. Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998. Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД. або Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.	Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проєктів 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.nouu.org.ua/article/view/37210 Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/
електронний ресурс (веб-сайт)	Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL	Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/ Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.uran.ua/
Урядові та технічні звіти (друк)	Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.	Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4. Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п. Nelin YeN. Vysokovyribni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI	Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376 Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753
Патент	Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації. *вказати країну	Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1. Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10. Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsky botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnogenykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.

Автор-укладач: Марія Федорець

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
2022**

Chapters of the journal:

- Organization and the prospects of perinatal aid development in Ukraine
- Results of theses and scientific-research works:
 - Neonatology
 - Resuscitation and intensive care of newborns
 - Neonatal surgery
 - Perinatal medicine
 - Pediatrics
 - Medical genetics
 - Clinical pharmacology
 - Physiology and pathophysiology
 - Pathomorphology
 - Ethics, deontology, perinatal psychology
- Clinical lectures
- Review articles
- News of evidence-based medicine=
Discussion club
- Practical cases
- Recommendations to be fulfilled in practical work: methodical guidelines, innovations, information letters.
- News of scientific life (information on the conferences already held and those will be held in the following half-year).
- Postgraduate education of physicians
- Essays on the history of the specialty.

Articles accepted for publication in English, Ukrainian should be up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, a list of references, etc.), lectures, reviews - up to 15 pages, brief reports, review articles - up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) - 2-3 pages. Times New Roman, 12 pt, spacing - 1.5; margins - 2.0 cm in Word versions 7.0 and higher. Hyphenation is not recommended in the text editor.

The file name should correspond to the name of the first author.

The article is supplied with:

- The manuscript of the article and the abstract of the article in printed form.
- Electronic version of the article and abstract of the article.
- Information about the author (co-authors) of the article (in Ukrainian and English).
 - Full Name
 - academic degree, academic rank
 - place of work, position
 - contact details: postal address, contact phone number, e-mail
 - provides an identifier for individuals to use with their name as they engage in research, scholarship, and innovation activities ORCID <http://orcid.org/>
 - author's identifier Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - author's identifier Author ID (Scopus) if available
 - electronic photo of the author / authors of the article.
- Official letter of referral according to the standard with the signature of the manager of the establishment where the work was conducted certified by a round stamp affixed.
 - Conclusion on bioethical expertise.
 - Declaration of absence / presence of a conflict of interest.
 - Declaration on the absence of plagiarism.
 - Two copies of the Agreement for the transfer of a non-exclusive property right to use a scientific work, signed by the author (co-authors).

Forms for filling in the PDF format are available on the official web-site of the journal (<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>)

Structure of the article

1. The title of the article includes: UDC (universal decimal classifier), initials and author's surname (authors'), the title itself, name of the establishment (educational institution, scientific-research institute, therapeutic-preventive establishments etc.) where the work was performed, town/city, country.

This block should be presented in Ukrainian and English. Authors' names should correspond to their previous publications or according to BGN system (Board of Geographic Names) <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval - 1,5; margins - 2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian scientific-educational telecommunication network "URAN" offering access for international search engine.

3. Key words: in English, Ukrainian (separation mark ";").

4. The text of the article should contain the following parts:

when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (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.slovnuk.ua/services/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

Regulations concerning copyright

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted

to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

Electronic version of the journal available on the official web-site: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua.

Contact phone number of the editor-in-chief of web-site: +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

Correspondence concerning publishing activities:

Mailing address:

Hodovanets Yuliya, 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 – Вашуленко Н.П.
Комп'ютерна верстка – Вашуленко Н.П.

Усі статті рецензовані.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу правовласників

Підписано до друку 20.09.2022 р.
Формат 64X90/9.
Папір офсетний Гарнітура Times New Roman.
Друк офсетний. Ум-друк. арк. 17.0 Тираж 500 пр.
Вартість журналу 55 грн.

Віддруковано: ТОВ "ПРИНТ МЕДІА".
03142, м. Київ, вул. Академіка Кржижановського, 4
тел.: (044) 456-19-82
факс.: (044) 456-19-86

Видавництво «КЖД «Софія» Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.