



НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал
Видається з 2011 р.

Свідectво про державну реєстрацію серія KB №18106-6906 від 2.09.2011 р.
Ідентифікатор медіа R30-02791 (Витяг з Реєстру суб'єктів у сфері медіа-реєстрів Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення від 07.03.2024 р. № 690)

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

Відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії (відповідно до Порядку формування Переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України від 15 січня 2018 року № 32, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 06 лютого 2018 року за № 148/21600):
- Наказом Міністерства освіти і науки України від 17.03.2020 року № 409, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 06.02.2018 року за № 148/21600, видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, Категорія «Б».
- Наказом Міністерства освіти і науки України від 23.08.2023 року № 1035 видання перенесено з Категорії «Б» до Категорії «А».

Журнал включений у каталоги та наукометричні бази: Національна бібліотека ім. В.І. Вернадського (National Library of Ukraine), «Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа URAN (Open Journal Systems), CrossRef, WorldCat, Google Akademi, Index Copernicus, BASE, DOAJ, Scilit, Scopus, EBSCO.

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE medical scientific journal

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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

ШЕФ-РЕДАКТОР

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», Заслужений лікар України; спеціальність «Неонатологія» (м. Київ, Україна)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Заступники головного редактора:

Годованець Юлія Дмитрівна – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету; спеціальність «Педіатрія», «Неонатологія» (м. Чернівці, Україна)

Бербець Андрій Миколайович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету; спеціальність «Акушерство та гінекологія» (м. Чернівці, Україна)

Горбатюк Ольга Михайлівна – д.мед.н., професор, професор кафедри хірургії, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; спеціальність «Дитяча хірургія» (м. Київ, Україна)

Наукові консультанти:

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

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

Дронова В.Л. – д.мед.н., професор, перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ «Український центр материнства і дитинства НАМН України», керівник відділення оперативної гінекології; спеціальність «Акушерство та гінекологія» (м. Київ, Україна)

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

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

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

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

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

Заморський Ігор Іванович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, спеціальність «Фармакологія», «Фармація», «Патологічна фізіологія» (м. Чернівці, Україна)

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

Наукові редактори розділів журналу:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Відповідальний редактор журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Бабінцева А.Г. – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, спеціальність «Неонатологія», «Дитяча анестезіологія», «Ультразвукова діагностика». (м. Чернівці, Україна)

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

Годованець О.С. – к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, спеціальність «Педіатрія», «Неонатологія», «Дитяча анестезіологія» (м.Чернівці, Україна)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

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

ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ:

Бабуч С.І. (м. Кишинів, Молдова)
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Бензар І.М. (м. Київ, Україна)
Власов О.О. (м. Дніпро, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давлатов С.С. (м. Бухара, Узбекистан)
Дмитряков В.О. (м. Запоріжжя, Україна)
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Левицька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микієв К.М. (м. Бішкек, Киргизстан)
Мухамедова Ш.Т. (м. Бухара, Узбекистан)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Прийтла В.П. (м. Київ, Україна)
Руденко О.Є. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)
Спатару Р.І. (м. Бухарест, Румунія)
Фоданов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Хамдамов Б.З. (м. Бухара, Узбекистан)
Хамраєв А.Ж. (м. Ташкент, Узбекистан)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

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

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Безрук В.В. (м. Чернівці, Україна)
Бойченко А.Д. (м. Харків, Україна)
Боконбаєва С.Д. (м. Бішкек, Киргизія)
Вакуленко Л.І. (м. Дніпро, Україна)
Волосовець О.П. (м. Київ, Україна)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Іванько О.Г. (м. Запоріжжя, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Ковтюк Н.І. (м. Чернівці, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кривошустов С.П. (м. Київ, Україна)
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Ралії І.І. (м. Кишинів, Молдова)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)

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

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

СТОМАТОЛОГІЯ:

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

ФІЗИЧНА ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНА МЕДИЦИНА:

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

ФАРМАЦІЯ:

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

ПАТОЛОГІЯ:

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

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради

Буковинського державного медичного університету

Протокол № 10 від 19 червня 2025 року

НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ

Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРПОУ 02010971

Керівник відділу - Волошенюк Ірина Олексіївна

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

e-mail: print@bsmu.edu.ua

ВИДАВЕЦЬ

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

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

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор видавництва - Кушнір Віталій Миколайович

Контактні телефони: +380673270800

e-mail: v.kushnir1111@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

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

Контактний телефон: +38(050)6189959

e-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

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

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

Електронна версія журналу представлена:

Національна бібліотека ім. В.І.Вернадського (м. Київ, Україна), Наукова періодика України, №347,
web-сайт: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/>

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

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

Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки,

державні установи та вищі медичні навчальні заклади України.

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

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



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

<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова, Д. О. Добрянський</i> ПІЗНІ НЕДОНОШЕНІ ДІТИ – НЕДООЦІНЕНА ГРУПА ВИСОКОГО РИЗИКУ В НЕОНАТОЛОГІЇ	5
<i>Л. М. Добровольська, В. К. Ліхачов, І. А. Жабченко, В. Л. Ващенко, О. О. Тарановська, О. С. Масальська</i> ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В АКУШЕРСЬКОМУ СТАЦІОНАРІ ІІІ РІВНЯ: РЕАЛІЇ СЬОГОДЕННЯ	15
<i>Т. В. Сорокман, С. В. Сокольник</i> АНАЛІЗ ЧИННИКІВ ТА СТРУКТУРА УРОДЖЕНИХ ВАД ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ	22
<i>Н. М. Каспрук, С. О. Батрановська, С. П. Мельничук, Т. М. Унгурия, Т. Г. Копчук, А. Є. Петрюк</i> НАПРЯМКИ УДОСКОНАЛЕННЯ ЯКОСТІ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ	28

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

НЕОНАТОЛОГІЯ, ПЕДІАТРІЯ

<i>А. В. Давиденко, В. І. Похилько, О. М. Ковальова, Ю. І. Чернявська, С. М. Цвіренко, Г. О. Соловійова</i> ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ДОНОШЕНИХ ТА ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ У РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ	33
<i>О. С. Годованець</i> ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ	41
<i>О. С. Яблонь, В. О. Власенко</i> ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ	49
<i>А. А. Хорош, О. Г. Капустіна</i> ЗАСТОСУВАННЯ ДОДАТКОВИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ПОРУШЕННІ ХАРЧОВОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ	54
<i>М. В. Соломенко, О. Н. Харитонова</i> ФАКТОРИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ПОРУШЕННЯМ СЛУХУ У НЕМОВЛЯТ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ЛІКУВАЛЬНУ ГІПОТЕРМІЮ	66
<i>Ш. Т. Мухамедова, Ш. Ш. Ганієва, Б. Б. Рустамов, З. Ф. Муртазаєва</i> ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ КРОВІ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ	73

ХІРУРГІЯ. ДІТЯЧА ХІРУРГІЯ

<i>О. Д. Фофанов, І. М. Дідух, В. О. Фофанов, О. Я. Матіяш</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ І ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ ЗІ СПАЙКОВОЮ КИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ	79
<i>О. А. Данилов, О. В. Шульга</i> ЛІКУВАННЯ СПАСТИКИ ТА ДЕГЕНЕРАТИВНО- ДИСТРОФІЧНИХ ЗМІН В М'ЯЗАХ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ДІТЯЧИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ПАРАЛІЧ	86
<i>В. Д. Мішалов, С. В. Козлов, О. О. Гуріна, М. С. Гараздюк, П. В. Плевінскіс, М. Д. Зубко</i> ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТАВИН УТВОРЕННЯ, КЛІНІЧНИХ І МОРФОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ, ПЕРЕБІГУ ТА ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ УШКОДЖЕНЬ У ВИПАДКАХ ТРАВМ ОБЛИЧЧЯ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ	95
<i>Ф. Сайінаєв, З. Курбаніязов, К. Рахманов, С. Давлатов, Ш. Усаров</i> ІННОВАЦІЇ В ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ГЕРНІОПЛАСТИЦІ ВЕНТРАЛЬНИХ ГЕРНІЙ	103

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

<i>В. О. Диннік, О. О. Диннік, С. В. Новохатська</i> ГОРМОНАЛЬНИЙ ДИСБАЛАНС ЯК ПРОЯВ СТРЕСУ ПРИ ФОРМУВАННІ ОЛІГОМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ	108
<i>О. В. Шевчук</i> ВАГІНАЛЬНИЙ МІКРОБІОМ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МАТКИ	117

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

<i>T. Znamenska, O. Vorobyova, D. Dobryanskyy</i> LATE PREMATURE INFANTS – AN UNDERESTIMATED HIGH-RISK GROUP IN NEONATOLOGY	5
<i>L. Dobrovolska, V. Likhachov, I. Zhabchenko, V. Washchenko, O. Taranovska, O. Masalska</i> FEATURES OF PERINATAL CARE IN A LEVEL III MATERNITY HOSPITAL: CURRENT REALITIES	15
<i>T. Sorokman, S. Sokolnyk</i> ANALYSIS OF FACTORS AND STRUCTURE OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN	22
<i>N. Kaspruk, S. Batranovska, S. Melnychuk, T. Unhuryan, T. Kopchuk, A. Petryuk</i> DIRECTIONS FOR IMPROVING THE QUALITY OF POSTGRADUATE EDUCATION OF PHYSICIANS	28

DISSERTATION RESULTS AND RESEARCH WORKS

NEONATOLOGY, PEDIATRIC

<i>A. Davydenko, V. Pokhylko, O. Kovalova, Yu. Cherniavska, S. Tsvirenko, B. Soloviova</i> PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF HYPOXIC-ISHEMIC ENCEPHALOPATHY IN FULL-TERM AND PREMATURE INFANTS BORN FROM MOTHERS WITH METABOLIC SYNDROME IN THE EARLY NEONATAL PERIOD	33
<i>O. Godovanets</i> DIAGNOSTIC CRITERIA FOR GASTROINTESTINAL DYSFUNCTION IN PREMATURE INFANTS	41
<i>O. Yablon, V. Vlasenko</i> LONG-TERM OUTCOMES OF BRAIN INJURY IN PREMATURE INFANTS	49
<i>A. Khorosh, O. Kapustina</i> APPLICATION OF ADDITIONAL RESEARCH METHODS IN CASE OF FOOD TOLERANCE DISORDERS IN PRETERM INFANTS	54
<i>M. Solomenko, O. Kharitonova</i> FACTORS ASSOCIATED WITH HEARING IMPAIRMENT IN INFANTS WHO RECEIVED THERAPEUTIC HYPOTHERMIA ..	66
<i>S. Mukhamedova, S. Ganieva, B. Rustamov, Z. Murtazaeva</i> FEATURES OF IMMUNOLOGICAL BLOOD MARKERS IN PREMATURE NEWBORNS	73

SURGERY. PEDIATRIC SURGERY

<i>O. Fofanov, I. Diduh, V. Fofanov, O. Matiyash</i> EFFECTIVENESS OF CORRECTION OF THE OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM AND ENERGY METABOLISM DISORDERS IN CHILDREN WITH ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION	79
<i>O. Danilov, O. Shulga</i> TREATMENT OF SPASTICITY AND DEGENERATIVE- DYSTROPHIC CHANGES IN MUSCLES IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY	86
<i>V. Mishalov, S. Kozlov, O. Gurina, M. Garazdiuk, P. Plevinskis, M. Zubko</i> CHARACTERISTICS OF THE CIRCUMSTANCES OF FORMATION, CLINICAL AND MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS, COURSE AND ASSESSMENT OF THE DEGREE OF GRAVITY OF DAMAGE IN CASES OF FACIAL INJURIES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS	95
<i>F. Sayinaev, Z. Kurbaniyazov, K. Rakhmanov, S. Davlatov, Sh. Usarov</i> INNOVATIONS IN LAPAROSCOPIC HERNIOPLASTY OF VENTRAL HERNIAS	103

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

<i>V. Dynnik, O. Dynnik, S. Novokhatska</i> HORMONE IMBALANCE AS A MANIFESTATION OF STRESS IN THE FORMATION OF OLIGOMENORRHEA IN TEENAGE GIRLS ..	108
<i>O. Shevchuk</i> VAGINAL MICROBIOME IN PREGNANT WOMEN WITH UTERINE HYPERPROLIFERATIVE DISEASES	117

<i>О. М. Кетова, Ю. А. Орлова, А. М. Громова, В. А. Бережна, В. М. Шафарчук, В. І. Лыченко</i>	
АНАЛІЗ СТРУКТУРИ ВАД РОЗВИТКУ ПЛОДІВ У І ТА ІІ ТРИМЕСТРАХ ВАГІТНОСТІ.....	124
<i>У. У. Джаббаров, К. А. Салимова, Ф. У. Джаббарова</i>	
ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ТРАНСFUЗИЇ ПЛОДУ НА ПОКАЗНИКИ ВНУТРІШНЬОГО ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ НОВОНАРОДЖЕНОГО	131
<i>М. Р. Оріпова, А. А. Юсупбеков, С. С. Давлатов</i>	
ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ПРОГНОЗНІ ФАКТОРИ ПЕРЕБІГУ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ.....	135

ПАТОЛОГІЯ

<i>М. О. Овдій, М. В. Кондратиук, О. В. Ливацький, В. В. Дубовой, О. В. Дубовой</i>	
ЗВ'ЯЗОК МІЖ СИЛОЮ КИСТІ ТА ХРОНІЧНИМ БОЛЕМ У ПОПЕРЕКУ	144
<i>К. Рахманов, О. Худжамов, С. Давлатов, Б. Хамдамов, С. Янченко, Н. Абдуллаєва, З. Джалілова</i>	
ІННОВАЦІЙНІ АСПЕКТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВІДКРИТОЇ ПАХОВОЇ ГРИЖІ: ЗМЕНШЕННЯ КОМПЛІКАЦІЙ ТА ЗАПОБІГАННЯ РЕЦИДИВАМ	150
<i>І. В. Федоряк, Р. Є. Булик</i>	
ЗМІНИ МОРФОДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИШЛУНОЧКОВОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ ЗА УМОВ СТРЕСУ РІЗНОЇ ТРИВАЛОСТІ.....	163
<i>К. А. Владиченко, О. В. Цизикало, О. В. Сметанюк</i>	
ПОРІВНЯЛЬНИЙ ЕМБРІОГЕНЕЗ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ ЛЮДИНИ ТА МИШІ ЛАБОРАТОРНОЇ.....	169
<i>Ф. С. Оріпов, Н. А. Юсупова, С. С. Давлатов</i>	
ВПЛИВ ЕНЕРГЕТИЧНИХ НАПОЇВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ШЛУНКА	177

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробієва</i>	
СУЧАСНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ВІФІДОБАКТЕРІУМ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	185
<i>М. Р. Хара, І. В. Корда, О. О. Кулянда, Т. І. Подільська</i>	
ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ГЕСТАЦІЙНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	189
<i>К. О. Калько, О. Ф. Шкондіна, М. Б. Гайнюк, М. В. Савохіна, М. В. Зарічкова, Ю. В. Тимченко, О. С. Шпичак</i>	
ПІДХОДИ ДО ВДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКІ ПРИ ВІДПУСКУ КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ З АПТЕКИ	194
<i>Т. В. Святенко, К. О. Калько, О. В. Геруш, Є. А. Дудка, М. І. Веля</i>	
АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ У ВАГІТНИХ: МОЖЛИВОСТІ СУЧАСНИХ БІОПРЕПАРАТІВ ТА ЇХ РІЛЬ В ПРЕВЕНЦІЇ ДЕРМАТО-РЕСПІРАТОРНОГО СИНДРОМУ У НАЩАДКІВ.....	201

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

<i>В. Безрук, Л. Ринжук, Т. Булик, М. Гресько, О. Макарова</i>	
МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ТА ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У КОНТЕКСТІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК.....	207
<i>В. І. Снісарь, О. О. Власов, Ю. О. Площенко, С. В. Єгоров</i>	
ЯКА ВАРТІСТЬ ОДНОГО ДНЯ ЛІКУВАННЯ ПЕДІАТРИЧНОГО СЕПСИСУ?.....	212

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко, О. Ю. Железняков, Д. В. Шевель</i>	
ДО МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У МАТЕРІ: КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ	218
<i>Ю. І. Алексеева, О. Б. Синовська, З. В. Вовк, Т. Г. Березна, В. М. Волошиневич</i>	
ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ ХВОРОБИ КРОНА У ДИТИНИ З АТИПОВОЮ МАНІФЕСТАЦІЄЮ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	224
<i>С. О. Никитюк, С. С. Левенець, Т. В. Гаріян, А. З. Миколенко, М. О. Гикавчук, В. Г. Дживак</i>	
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: СИНДРОМ РЕМСІ-ХАНТА У ДИТИНИ.....	229
ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ	235

<i>О. Ketova, Yu. Orlova, A. Hromova, V. Berezhna, V. Shafarchuk, V. Ilchenko</i>	
ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE FETUS IN THE FIRST AND SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY	124
<i>U. Jabbarov, K. Salimova, F. Jabbarova</i>	
THE EFFECT OF INTRAUTERINE TRANSFUSION TO THE FETUS ON THE INDICATORS OF THE NEWBORN'S INNATE HUMORAL IMMUNITY	131
<i>M. Oripova, A. Yusupbekov, S. Davlatov</i>	
IMMUNOHISTOCHEMICAL PREDICTORS OF THE COURSE AND OUTCOME OF TREATMENT IN CERVICAL CANCER ...	135

PATHOLOGY

<i>M. Ovdii, M. Kondratiuk, A. Lyvatskyi, V. Dubovoi, A. Dubovoi</i>	
THE RELATIONSHIP BETWEEN HAND STRENGTH AND CHRONIC LOW BACK PAIN.....	144
<i>K. Rakhmanov, O. Hujamov, S. Davlatov, B. Khamdamov, S. Yanchenko, N. Abdullayeva, Z. Djalilova</i>	
INNOVATIVE ASPECTS OF OPEN INGUINAL HERNIA SURGERY: REDUCING COMPLICATIONS AND PREVENTING RECURRENCES.....	150
<i>I. Fedoriak, R. Bulyk</i>	
CHANGES IN MORPHODENSITOMETRIC PARAMETERS OF THE PARAVENTRICULAR NUCLEUS OF THE HYPOTHALAMUS IN RATS UNDER STRESS OF DIFFERENT DURATIONS	163
<i>K. Vladychenko, O. Tsyhykalo, O. Smetaniuk</i>	
COMPARATIVE EMBRYOGENESIS OF THE LOWER URINARY TRACT OF HUMAN AND LABORATORY MOUSE	169
<i>F. Oripov, N. Yusupova, S. Davlatov</i>	
INFLUENCE OF ENERGY DRINKS ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE STOMACH	177

ANALYTICAL REVIEWS

<i>T. Znamenska, O. Vorobiova</i>	
MODERN RATIONALE FOR THE USE OF BIFIDOBACTERIUM INFANTIS IN PRETERM INFANTS (LITERATURE REVIEW).....	185
<i>M. Khara, I. Korda, O. Kulyanda, T. Podilska</i>	
PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF INSULIN RESISTANCE IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: A LITERATURE REVIEW	189
<i>K. Kalko, O. Shkondina, M. Hainiuk, M. Savokhina, M. Zarichkova, Yu. Tymchenko, O. Shpychak</i>	
APPROACHES TO IMPROVING PHARMACEUTICAL CARE WHEN DISPENSING COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES FROM THE PHARMACY	194
<i>T. Sviatenko, K. Kalko, O. Gerush, Ye. Dudka, M. Velia</i>	
ATOPIC DERMATITIS IN PREGNANT WOMEN: POSSIBILITIES OF MODERN BIOLOGICAL PREPARATIONS AND THEIR ROLE IN PREVENTION OF DERMATO-RESPIRATORY SYNDROME IN OFFSPRING ..	201

RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN PRACTICE

<i>V. Bezruk, L. Rynzhuk, T. Bulyk, M. Hresko, O. Makarova</i>	
METHODOLOGICAL ASPECTS AND DISPUTABLE ISSUES OF PHYSICAL REHABILITATION IN THE CONTEXT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE.....	207
<i>V. Snisar, O. Vlasov, Y. Ploschenko, S. Yegorov</i>	
WHAT IS THE COST OF ONE DAY OF TREATMENT FOR PEDIATRIC SEPSIS?.....	212

CASES FROM PRACTICE

<i>M. Gonchar, A. Boichenko, O. Zhelezniakov, D. Shevel</i>	
MECHANISMS UNDERLYING THE DEVELOPMENT OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN ASSOCIATED WITH MATERNAL PREECLAMPSIA: A CLINICAL CASE REPORT	218
<i>Yu. Alekseeva, O. Synoverska, Z. Vovk, T. Berezhna, V. Voloshynovych</i>	
DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE OF CROHN'S DISEASE IN A CHILD WITH ATYPICAL DISEASE MANIFESTATION.....	224
<i>S. Nikytiuk, S. Levenets, T. Hariyan, A. Mykolenko, M. Gikavchuk, V. Dzhyvak, I. Horbachevsky</i>	
A CLINICAL CASE: RAMSEY HUNT SYNDROME IN A CHILD.	229
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS	235

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

УДК: 618.396+616-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.1

ПІЗНІ НЕДОНОШЕНІ ДІТИ – НЕДООЦІНЕНА
ГРУПА ВИСОКОГО РИЗИКУ
В НЕОНАТОЛОГІЇ

Т. К. Знаменська¹, О. В. Воробйова¹,
Д. О. Добрянський²

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України»¹,

(м. Київ, Україна)

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, МОЗ України²,

(м. Львів, Україна)

Резюме

Ризики, пов'язані з пізніми передчасними пологами, залишалися поза увагою протягом багатьох років. Пізні недоношені немовлята (ПНН) мають недорозвинені, структурно та функціонально незрілі легені з недостатньою кількістю сурфактанту, зменшеними об'ємом та площею поверхні, а також потовщеними альвеолярними стінками, що погіршує ефективність газообміну. Незріліми залишаються й інші життєво важливі органи і системи, насамперед, мозок. Незважаючи на те, що більшість таких дітей народжуються та швидко виписуються додому в задовільному стані, порівняно з доношеними, ПНН загалом характеризуються вищою перинатальною і довгостроковою захворюваністю та смертністю та відповідно потребують значно дорожчої медичної та соціальної допомоги. Саме тому важливо запобігати пізнім передчасним пологам, моніторувати перебіг постнатальної адаптації ПНН з особливою увагою до профілактики, діагностики та лікування гіпотермії, дихальних і метаболічних розладів, інфекцій, труднощів з годуванням тощо. На даний момент немає надійних доказів, які би обґрунтовували певну клінічну практику лікування захворювань легень у ПНН. Близько половини таких дітей з респіраторним дистрес-синдромом можуть потребувати лікування сурфактантом. Для визначення потреби у сурфактанті у цій категорії пацієнтів на сьогодні можна використовувати критерії, наведені у цій публікації. Лікарям первинної ланки потрібно знати особливості пізніх недоношених дітей й уважно спостерігати та контролювати їх харчування, стан здоров'я та розвитку.

Ключові слова: пізні недоношені немовлята, захворюваність, смертність, лікування, сурфактант.

Вступ

Частота передчасних пологів у світі не знижується, а в Україні зростає. Це пов'язано у тому числі зі збільшенням кількості пізніх передчасних народжень, на долю яких припадає понад 70% усіх передчасних пологів [1,2]. За останні 15 років новонароджені з гестаційним віком 34-36 тижнів, яких зараз називають пізніми недоношеними немовлятами (ПНН), звернули на себе особливу увагу через істотно вищий ризик захворюваності та смертності в коротко- і довгостроковій перспективі порівняно з доношеними дітьми [3-6]. Найбільша кількість дітей із серйозними медичними, соціальними й академічними проблемами, які суттєво навантажують систему охорони здоров'я, народжуються саме з терміном гестації (ТГ) 34-36 тижнів.

Причина збільшення кількості пізніх передчасних пологів протягом останніх десятиліть недостатньо зрозуміла. Одна з гіпотез пов'язує цю тенденцію з частішим використанням репродуктивних технологій і, як наслідок, збільшенням відсотку багатоплодових вагітностей [7-9]. Згідно з іншою думкою, прогрес в акушерській практиці забезпечив покращення якості спостереження за вагітними і відповідне збільшення кількості медичних утручань на 34-36 тижні вагітності, насамперед пов'язаних із затримкою внутрішньоутробного роз-

витку, аномаліями плода й інтранатальною асфіксією (табл. 1) [5,9]. Частота індукції пологів і кесарських розтинів також зросла протягом останнього десятиліття [7,10]. Певну частку передчасних пологів у терміні 34-36 тижнів складають так звані «пологи без показань», ймовірність яких за певних умов можуть збільшуватися внаслідок старшого віку або довготривалого навчання матері, випадків багатоплідної вагітності або народження попередньої дитини з масою тіла ≥ 4000 г [10].

Істотне покращення результатів допомоги значно недоношеним немовлятам наприкінці ХХ століття сформувало у частини медичних працівників хибну думку щодо медичних ризиків у дитини, народженої після 33 тижнів вагітності. Упродовж певного часу помилково вважалось, що такі новонароджені (яких називали «майже доношеними») можуть бути приблизно такими ж фізіологічно та метаболічно зрілими, як і доношені немовлята [4]. На сьогодні відомо, що пізні передчасні пологи достовірно пов'язані з великою кількістю не лише перинатальних ускладнень, але також і віддалених наслідків у новонароджених, немовлят, дітей, підлітків і дорослих [5,6]. Це вимагає комплексного і мультидисциплінарного підходу до цієї проблеми, від профілактики таких пологів до покращення якості медичної допомоги і довгострокового спостереження за пізніми недоношеними дітьми та підлітками.

Визначення і термінологія.

Термінологія, яка використовується для класифікації пологів і новонароджених з урахуванням гестаційного віку або маси тіла при народженні, протягом останніх 50 років зазнала кількох модифікацій (табл. 2) [5]. Відпо-

відні класифікації новонароджених є корисними для клінічної практики та наукових досліджень, допомагаючи визначити загальні причини незадовільних результатів виходження немовлят і розробити конкретні стратегії їх усунення на підставі отриманих даних.

Таблиця 1

Етіологія пізніх передчасних пологів [5]

1. Спонтанні передчасні пологи та/або передчасний розрив оболонок плода
2. Захворювання матері
 - а. Недостатньо контрольована хронічна гіпертензія
 - б. Гестаційна гіпертензія з високим артеріальним тиском
 - в. Преєклампсія з тяжкими ознаками
 - г. Прегестаційний діабет із судинними ускладненнями або попереднім народженням мертвих дітей
 - д. Недостатньо контрольований гестаційний діабет
 - е. Внутрішньопечінковий холестаз вагітних
3. Захворювання плаценти/матки: передлежання плаценти або судин, аномалії плацентациї, попередні класичний кесарів розтин або розрив матки
4. Аномалії розвитку плода/вроджені аномалії
 - а. Ізольоване або неускладнене багатоводдя
 - б. Затримка росту з аномальними доплерометричними даними або супутніми медичними ускладненнями, наприклад, преєклампсією або хронічною гіпертензією
 - в. Неускладнена багатоплодова вагітність – монохоріальні двійні, трійні або багатопліддя вищого порядку
 - г. Ускладнена багатоплодова вагітність – із затримкою росту, супутніми медичними ускладненнями
 - д. Алоїмунізація, що вимагає внутрішньоматкової трансфузії
5. Невідома причина або відсутні показання з медичної точки зору; ятрогенна причина

Із 1981 р. по 2003 р. частота передчасних пологів у США зросла на 30%. Це відбулось переважно за рахунок пологів у терміні вагітності 34 тижнів і більше [5]. Визнавши збільшення кількості новонароджених з таким ТГ та пов'язаної захворюваності, а також підкресливши, що потреби цих немовлят схожі з потребами інших передчасно народжених, а не доношених дітей, ухвала семінару Національного інституту здоров'я дитини та людського розвитку (NICHD), запропонувала називати немовлят, народжених у гестаційному віці від 34 0/7 тижнів до 36 6/7 тижнів, «пізніми недоношеними немовлятами» [11]. Цей термін замінив попередній – «майже доношені немовлята».

Американська академія педіатрії схвалила це визначення у 2007 р. [5].

Перинатальні наслідки, пов'язані з пізнім передчасним народженням.

Морфо-функціональна та метаболічна незрілість ПНН обмежує можливості їх постнатальної адаптації і підвищує ризик коротко- та довгострокових ускладнень [4-6]. Найважливіші перинатальні наслідки, пов'язані з пізньою недоношеністю, включають вищу порівняно з показниками доношених новонароджених частоту захворювань легень і дихальних розладів, апное, гіпотермії, гіпоглікемії, проблем з харчуванням, жовтяниці й інфекційних захворювань, а також вищу смертність [3,5,6,12].

Таблиця 2

Класифікація новонароджених з урахуванням гестаційного віку і маси тіла при народженні

Гестаційний вік	Маса тіла при народженні
Недоношені: < 37 повних тиж або 259 днів від першого дня останнього менструального періоду • Надзвичайно недоношені: < 28 тиж. • Значно недоношені: 28^{0/7}-31^{6/7} тиж. • Помірно недоношені: 32^{0/7}-33^{6/7} тиж. • Пізні недоношені: 34^{0/7}-36^{6/7} тиж. Доношені: 37 ^{0/7} -41 ^{6/7} тиж. • Ранні доношені: 37^{0/7}-38^{6/7} тиж. • Повністю доношені: 39^{0/7}-40^{6/7} тиж. • Пізні доношені: 40^{6/7}-41^{6/7} тиж. Переношені: > 42 ^{0/7} тиж.	• Мала маса при народженні: < 2500 г • Дуже мала маса при народженні: < 1500 г • Надзвичайно мала маса при народженні: < 1000 г • Мікронедоношені: < 750 г • Замала для ТГ: < 2 SD нижче середнього • Завелика для ТГ: > 2 SD вище середнього

Примітки. ТГ – термін гестації, SD – стандартне відхилення.

Середня частота дихальних розладів може перевищувати 20% у новонароджених з ТГ 34 тиж і 7% – у дітей, які народились з ТГ 36 тиж. Порівняно з доношеними новонародженими ПНН мають майже в 17 разів вищий ризик розвитку респіраторного дистрес-синдрому (РДС), у 8 разів – транзиторного тахіпноє новонароджених, у 5 разів – стійкої легеневої гіпертензії.

Вони в 16 разів частіше потребують лікування сурфактантом, у 5 разів – штучної вентиляції легень (ШВЛ) або інтубації трахеї і в 10 разів – створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (CPAP) [3].

Респіраторний дистрес-синдром (РДС). Пізні недоношені діти народжуються наприкінці сакулярного періоду розвитку легень, який розпочинається ще на

26 тижні гестації. До 36 тижнів вагітності у плода помітно збільшується кількість бронхіальних розгалужень та починають формуватися альвеоли, що визначає початок альвеолярного періоду, який триває ще упродовж років після народження дитини. Незважаючи на певну диференціацію внутрішнього шару альвеолярних клітин порівняно з попереднім каналікулярним періодом, у ПНН альвеолоцити другого типу, які продукують сурфактант, залишаються структурно і функціонально незрілими. Структурно і функціонально незрілою залишається і вся дихальна система, а тому народження у терміні вагітності 34-36 тиж все ще пов'язане з кількісним і якісним дефіцитом сурфактанту, затримкою абсорбції легеневої рідини та неефективним газообміном [13,14]. Ймовірність виникнення дихальних розладів у ПНН може додатково підвищуватись за наявності чинників ризику, як-от плановий кесарський розтин без пологової діяльності, цукровий діабет у матері до або під час вагітності, забруднення навколоплодових вод меконієм, а також внутрішньоутробне або постнатальне інфікування дитини [15,16].

Відповідно РДС вважається найпоширенішим захворюванням легень у ПНН, із середньою частотою 5,2-6,4%, що зменшується від 10,5% на 34 тижні до 2,8% на 36 тижні порівняно з 0,3% на 39 тижні вагітності [17]. Іншими словами, немовлята, народжені на 34 тижні, мають майже у 40 разів вищий ризик розвитку РДС порівняно з дітьми, народженими на 39 тижні вагітності. Антенатальна стероїдопрофілактика, яке забезпечує зниження частоти РДС у значно недоношених немовлят, не супроводжується таким же ефектом у ПНН [18].

Значно недоношених новонароджених з РДС стандартно лікують сурфактантом на ранніх стадіях захворювання [19]. Однак, щодо дітей з ТГ ≥ 34 тижні переважно припускають, що їхні легені є достатньо зрілими, а тому можливість дефіциту сурфактанту часто не розглядають. На сьогодні не існує загально-визнаних порогових показників, які би відображали тяжкість РДС або потребу в кисні й які би можна було використати як показання до сурфактантної терапії у цій популяції немовлят [20]. Рентгенологічні зміни у легенях часто є неспецифічними, тому рентгенографія органів грудної клітки в перші години життя може бути недостатньо інформативною. Кращу діагностичну цінність може мати ультразвукове обстеження легень [21]. Деякі неонатологи можуть застосовувати сурфактант на ранніх стадіях РДС, щоб запобігти подальшому прогресуванню захворювання, тоді як інші сподіваються, що сурфактанту взагалі не буде потрібно і вводять його лише після явного погіршення стану дитини на неінвазійній дихальній підтримці (НДП) або ШВЛ. Ці підходи відображають два полюси «звичайної» клінічної практики, проте, на сьогодні ми не знаємо її «оптимального» варіанту [14].

Відповідно до висновків нещодавнього систематичного огляду 17 клінічних досліджень, з яких лише одне було рандомізованим, близько половини ПНН з РДС можуть отримувати сурфактант, незважаючи на відсутність вагомих наукових доказів і чітких рекомендацій щодо його застосування у цій популяції немовлят [22]. Обмежені дані, отримані переважно у спостережних

дослідженнях, також свідчать, що лікування сурфактантом ПНН, які потребують НДП або ШВЛ, може бути пов'язаним зі зниженим ризиком смерті, частоти синдромів витоку повітря, легеневої гіпертензії, а також меншою тривалістю дихальної підтримки та госпіталізації. Водночас, застосування сурфактанту не підвищує ефективності СРАР і відповідно не зменшує потреби у ШВЛ у дітей на СРАР із FiO_2 30-40%. [22]. За даними сучасних досліджень у середньому 15-17% ПНН, які потребували госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених, отримують сурфактант [23,24].

Щоб обґрунтувати доцільність введення сурфактанту пізнім недоношеним новонародженим, враховуючи високу вартість такої терапії, у Великій Британії розпочато масштабне рандомізоване дослідження, яке передбачає залучення понад 1,5 тисячі дітей з ТГ 34-38 тижнів і дихальними розладами в перші 24 год. життя, які вимагали призначення НДП (клінічно значущі дихальні розлади незалежно від FiO_2 або потреба від 30 до 45% кисню, щоб підтримати $\text{SpO}_2 \geq 92\%$). Раннє лікування сурфактантом порівнюється з очікувальною тактикою. Новонародженим, які рандомізовані у групу сурфактанту, передбачено введення однієї дози Куросурфу® малоінвазійним методом (LISA) або за допомогою гортанної маски. Основні критерії ефективності включатимуть економічний і медичний параметри – тривалість госпіталізації і частоту розвитку тяжкої дихальної недостатності [14].

На сьогодні ж, за відсутності надійних наукових доказів ефективності ранньої сурфактантної терапії, американські експерти пропонують в якості показань до введення сурфактанту у цій популяції новонароджених наявність принаймні трьох із таких чотирьох критеріїв:

- 1) тяжкість дихальних розладів за Downes 4-7 балів;
- 2) інтубація в будь-який момент або середній тиск у дихальних шляхах під час НДП ≥ 7 см H_2O ;
- 3) потреба у FiO_2 на НДП (щоб підтримати SpO_2 90-95%) $\geq 30\%$, якщо вік дитини ≤ 2 год, або $\geq 40\%$, якщо дитині > 2 год життя;
- 4) газовий склад артеріальної або капілярної крові: $\text{pH} < 7,25$ і $\text{pCO}_2 > 60$ мм рт. ст. [25].

Іспанські фахівці також вважають, що потреба лікування сурфактантом ПНН з РДС залежить від рівня кисневої залежності, тяжкості дихальних розладів, результатів ультразвукового обстеження легень, середнього тиску у дихальних шляхах, наявності дихального ацидозу та віку дитини. Зокрема, таке лікування показано, якщо в новонародженого з РДС віком 2-6 год результат ультразвукового обстеження легень ≥ 6 балів або середній тиск у дихальних шляхах ≥ 8 см H_2O [21].

Транзиторне тахіпное новонароджених (ТТН). Під час вагітності альвеолярна рідина активно виділяється за допомогою так званого хлоридного секреторного механізму. Цей механізм важливий для розвитку та росту легень, і будь-які фактори, які перешкоджають секреції альвеолярної рідини, включаючи діафрагмальну грижу, компресію грудної клітки або оклюзію легеневої артерії, можуть призвести до гіпоплазії легень. Після народження дитини, щоб забезпечити альвеолярний газообмін, потрібна якомога скоріша абсорбція альвеолярної рідини. Ефективність відповідного механізму, який

починає функціонувати перед пологами, залежить від зрілості дитини. Його реалізація передбачає зниження секреції альвеолярної рідини з паралельним збільшенням експресії епітеліальних Na каналів (ENaC), що регулюється змінами в гормональному профілі матері, зокрема, рівнем кортикостероїдів. Експресію високо-селективних ENaC може також пригнічувати гіпоксія дитини після народження [13]. Механізм очищення альвеол двоетапний: спочатку відбувається пасивне переміщення Na з альвеолярного простору в клітини альвеол з наступним її активним виведенням за допомогою ENaC до інтерстицію. ТТН є результатом затримки або порушення кліренсу альвеолярної рідини внаслідок недостатнього розвитку або меншої кількості ENaC [13].

Частота ТТН в популяції ПНН коливається від 5,1% до 2% і також знижується зі збільшенням терміну вагітності [3]. Клінічна картина цього захворювання дуже схожа на РДС з появою дихальних розладів невдовзі після народження, що визначає потребу призначити додатковий кисень або використовувати дихальну підтримку. Захворювання характеризується позитивною клінічною динамікою зі зменшенням кисневої залежності протягом перших 48 год. життя і типовими ознаками затримки легеневої рідини на рентгенограмі грудної клітки з помітними горизонтальними та/або вертикальними лінійними тінями, підсиленням легеневого рисунку та збільшенням об'єму легень. На відміну від РДС антенатальна стероїдопрофілактика вірогідно зменшує частоту ТТН у ПНН [26].

Апноє та періодичні епізоди гіпоксемії. Оскільки апноє недоношених є розладом контролю дихання, пов'язаним з незрілістю, у ПНН частіше виникають клінічно значущі апноє/брадикардія та/або епізоди гіпоксії (4-7%) до постменструального віку 43 тижні, ніж у доношених новонароджених [27]. Схильність до апноє у ПНН пов'язана з декількома чинниками, включаючи вищу чутливість до дії гіпоксії, дихальної депресії і стимуляції гортані, незрілість центральних хемо- і легневих рецепторів, а також зниження тону м'язів верхніх дихальних шляхів [28,29]. Існує підозра, що ПНН можуть мати вищий ризик центральних апноє, оскільки їхня центральна нервова система незріла (тобто менше борозен і звивин, менше мієліну), а їхній мозок все ще менший порівняно з мозком доношеної дитини [30].

Крім того, було виявлено, що ПНН мають значно більшу частоту епізодів періодичної гіпоксемії у віці 2-3 днів порівняно з доношеними дітьми ($2,5 \pm 1,2$ епізодів проти $1,0 \pm 1,2$ епізодів; $p < 0,0001$). Підвищена кількість епізодів періодичної гіпоксемії зменшується до показників доношених немовлят до постменструального віку 45 тиж [31].

Наявність епізодів апноє, брадикардії або десатурації визначають необхідність тривалішого спостереження та відстроченої виписки з лікарні, збільшуючи тим самим медичне навантаження. Лікування кофеїном цитратом достовірно зменшує частоту апноє та періодичної гіпоксемії у ПНН, однак потрібні додаткові дослідження щоби встановити, чи зменшення кількості таких епізодів забезпечить клінічно значущі покращення віддалених неврологічних результатів [32]. Призначення метилксантинів ПНН поки що рутинно не рекомендується.

Інші респіраторні ускладнення. ПНН мають підвищений ризик виникнення інших респіраторних проблем, включаючи потребу реанімації після народження, а також пневмонії та легеневої гіпертензії, хоча у них виявляється менша частота синдрому аспірації меконію, ніж у доношених дітей. У таких пацієнтів також є вищий ризик дихальної недостатності з показаннями до ЕКМО, використання якої супроводжується набагато гіршими результатами, зокрема вищою смертністю й частотою ускладнень, ніж у доношених новонароджених [33].

ПНН мають також підвищений ризик респіраторних захворювань у пізнішому віці. Частота інфекцій нижніх дихальних шляхів, включаючи бронхіоліт і пневмонію, була вищою у ПНН порівняно з доношеними немовлятами в когорті фінських дітей віком до 7 років із співвідношенням шансів (СШ) 1,51 для розвитку бронхіоліту та 1,25 – для пневмонії порівняно з доношеними дітьми [34]. Респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція у пізніх недоношених дітей без атопічної схильності, була незалежним чинником ризиком бронхообструкції у віці 6 років [35]. У великій когорті британських дітей, за якими спостерігали від 9 місяців до 11 років, пізні недоношені мали значно вищий ризик ранньої (у віці від 3 до 5 років, СШ – 1,38) і стійкої (у віці від 3 до 11 років, СШ – 1,45) бронхообструкції [36].

Дослідження більш віддалених показників респіраторної захворюваності засвідчили, що у дітей і молодих дорослих, народжених у терміні вагітності 34-36 тижнів, частіше порушується функція легень [37]. Все більше даних вказують на те, що респіраторна захворюваність у цій групі пацієнтів може зберігатися в підлітковому та дорослому віці [38]. На сьогодні ми не знаємо, чи тривалий несприятливий вплив на респіраторне здоров'я можна пояснити лише помірною незрілістю легень цих немовлят на момент народження і наскільки важливою є роль інших чинників, зокрема особливостей медичної допомоги в неонатальному періоді [14].

Гіпоглікемія. Неонатальна гіпоглікемія є поширеним і потенційно небезпечним ускладненням передчасного народження. Частота гіпоглікемії зворотно пропорційна терміну вагітності. Протягом перших 12-24 год. після народження швидко зростає концентрація ферментів, за участі яких відбуваються глікогеногенез та кетогенез в печінці. Після цього гіпоглікемія зазвичай минає. Недоношені діти мають підвищений ризик розвитку гіпоглікемії після народження з огляду на обмежене депо глікогену в печінці, незрілі печінковий глікогеноліз і ліполіз жирової тканини, гормональну дисрегуляцію та недостатні печінковий глікогеногенез і кетогенез. Концентрація глюкози у крові недоношених немовлят переважно знижується до мінімуму через 1-2 год. після народження і залишається низькою доти, доки метаболічні процеси не відновлять її нормальний рівень або глюкоза не надійде із зовнішніх джерел [39]. Вуглеводний обмін у ПНН недостатньо вивчений. Проте незріла регуляція обміну глюкози, ймовірно, характерна і для цих немовлят, оскільки гіпоглікемія, яка потребує інфузії глюкози під час початкової госпіталізації, виникає у них частіше, ніж у доношених дітей [5,6].

Автори одного з досліджень повідомили, що гіпоглікемія виникла у 16% ПНН порівняно з 5,3% доношених

немовлят, які перебували під спостереженням [40]. За даними Kalyoncu та співавт. гіпоглікемія у ПНН діагностується в 11 разів частіше, ніж у доношених новонароджених [41]. Загалом частота гіпоглікемії у цій популяції новонароджених може коливатися від 8,7% до 50% [5]. Щоби зменшити ризик гіпоглікемії, важливо підтримувати адекватне харчування, контролювати вміст глюкози в крові перед другим і наступними годуваннями після народження до отримання 2 нормальних результатів вимірювань; спостерігати за появою клінічних симптомів можливої гіпоглікемії, за потреби невідкладно перевіряти рівень глюкози, а також запобігати гіпотермії [42].

Гіпотермія. Велика питома поверхня тіла, незрілі механізми теплового захисту, зокрема, зменшена кількість бурого і білого жиру, незрілість термогенезу, а також неефективність компенсаторних механізмів визначають схильність ПНН до гіпотермії. Незрілі температурні рецептори задньої частини гіпоталамуса недостатньо реагують на вивільнення термогенних гормонів у цих немовлят, що робить їх більш чутливими до гіпотермії [43,44].

Холодовий стрес може порушувати респіраторну адаптацію пізніх недоношених новонароджених і підсилювати гіпоглікемію, визначаючи потребу обстеження на сепсис і можливість призначення антибіотиків. Температура регуляція є важливою для ПНН, а її недостатній або неправильний контроль, може призвести до підвищених захворюваності та смертності. Гіпотермії можна запобігти, забезпечивши перебування дитини у термонеутральному середовищі, використовуючи контакт шкіра до шкіри з матір'ю, відклавши купання та навчаючи батьків [45].

Wang та співавт. повідомили про гіпотермію у 10% ПНН [40], тоді як у дослідженні AWHONN її виявили під час первинної госпіталізації більше ніж у половини ПНН [46]. Гіпотермія була основною причиною госпіталізації у ВІТН 5,2% пізніх недоношених новонароджених у дослідженні Vachharajani та Dawson [47].

Щоби запобігти гіпотермії й ефективно коригувати її, потрібно додатково вимірювати температуру тіла ПНН протягом щонайменше перших 6 год життя [42].

Гіпербілірубінемія. У пізніх недоношених дітей значно частіше виявляють гіпербілірубінемію, ніж у доношених новонароджених. Гіпербілірубінемія у ПНН пов'язана з продукцією більшої кількості білірубину внаслідок коротшого життя еритроцитів, незрілих захоплення, кон'югації й екскреції білірубину печінкою, а також проблем з годуванням і підсилення кишковопечінкової циркуляції білірубину [48]. Отже, незрілість створює для цих дітей ризик гіпербілірубінемії, а іноді – тяжкої, тривалої жовтяниці та білірубінової енцефалопатії [49]. Близько половини ПНН можуть потребувати лікування з використанням фототерапії, а гіпербілірубінемія є найчастішою причиною їх повторних госпіталізацій після виписки [50]. Ці діти також мають підвищений ризик білірубін-індукованих неврологічних ушкоджень. У них навіть рівень сироваткового білірубину, що не перевищує терапевтичний поріг, може стати причиною порушень слуху в майбутньому. Bhutani та співавт. у ретроспективному дослідженні виявили, що у значної кількості ПНН, яких лікували від гіпербілірубінемії так само, як і доношених, розвину-

лись хронічна білірубінова енцефалопатія або інші довгострокові наслідки небезпечної гіпербілірубінемії [51]. Щоб уникнути негативних наслідків гіпербілірубінемії у цій популяції немовлят, важливо уважно оцінювати наявність додаткових чинників ризику; регулярно стежити за появою жовтяниці в перші дні життя; визначати вміст сироваткового білірубину у дітей з гестаційним віком < 35 тиж.; уважно моніторувати адекватність забезпечення рідиною та своєчасно лікувати білірубінемію відповідно до рекомендацій номограм [42].

Труднощі з годуванням. У ПНН можуть виникати труднощі з годуванням насамперед через неврологічну незрілість, із чим пов'язані недостатній оромоторний тонус, слабке смоктання, нездатність координувати смоктання-ковтання-дихання, знижена активність і підвищена сонливість, а також знижена моторика травного каналу [52]. У пізніх недоношених дітей також частіше виявляють гастроезофагальний рефлюкс і відповідну схильність до зригувань, що може призводити до дегідратації та гіпернатріємії [28]. Годування під час первинної госпіталізації може бути тимчасово успішним, але його ефективність може погіршитись після виписки [53]. Порівняно з доношеними немовлятами проблеми з годуванням у ПНН є досить поширеними (СШ: 6,5; 95% довірчий інтервал (ДІ): 2,5-16,9), і це одна з головних причин повторної госпіталізації через сповільнений ріст і зневоднення [3]. Щоби запобігти додатковій захворюваності та/або повторним госпіталізаціям важливо систематично відстежувати всі аспекти годування, включаючи ефективність прикладання до грудей, частоту, об'єм і тривалість; кожні 2-3 дні (частіше за потреби) контролювати масу тіла; передбачати потребу догодовувати (зціджене/донорське молоко) через зонд в перші 24-48 год. (якщо маса дитини менше 2200 г); консультуватись з логопедом або ерготерапевтом, розглянути можливість використання накладок на грудні залози, якщо помічені труднощі з годуванням; а також кожні 2-4 тиж. оцінювати фізичний розвиток дитини після виписки [42].

Імунологічна відповідь й інфекції. Пізні недоношені новонароджені мають підвищену сприйнятливості до інфекцій і відповідно характеризуються вищою інфекційною захворюваністю. Це пов'язано з незрілим вродженим імунітетом ПНН, слабкою імунологічною відповіддю, невеликою кількістю захисної ендогенної мікробіоти на шкірі та слизових оболонках, інфекційними захворюваннями матері, інвазійними процедурами у відділеннях інтенсивної терапії, а також частим використанням антибіотиків широкого спектра дії. Оскільки скринінг на стрептококи групи В здійснюється від 36 тиж. вагітності, то таких немовлят частіше обстежують, щоб виключити сепсис, і лікують антибіотиками після госпіталізації з інших причин, як-от дихальні розлади, гіпоглікемія або гіпотермія [5,6].

У масштабному обсерваційному когортному дослідженні у США сукупна частота раннього та пізнього сепсису становила 4,42 та 6,30 епізодів на 1000 госпіталізацій відповідно. Більшість випадків сепсису у цій популяції немовлят спричинені грампозитивними мікроорганізмами [5]. За підсумками одного з мета-аналізів встановлено, що порівняно з доношеними новонародженими ПНН мали в 4 рази вищий ризик сепсису та в 5 разів

вищу ймовірність інфекцій з позитивними культурами крові. Частота менінгіту і пневмонії загалом була невисокою, але шанси їх виникнення були істотно вищими, ніж у доношених новонароджених (СШ 21; 95% ДІ: 1,1-406,0 і СШ 3,5; 95%, ДІ: 1,4-8,9 відповідно) [3]. Немовлята з раннім грамнегативним (СШ: 4,39; 95% ДІ: 1,71-11,2) та пізнім сепсисом (СШ: 3,37; 95% ДІ: 2,35-4,84) мали вищі шанси померти, ніж діти з клінічним діагнозом інфекції, у кого культури крові були стерильними [54].

Внутрішньошлункові крововиливи (ВШК) і перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ). ВШК є поширеним ускладненням раннього передчасного народження. Частота ВШК зменшується зі збільшенням ТГ [55]. Рутинний нейросонографічний скринінг не рекомендується пізнім недоношеним дітям, тому справжня захворюваність на ВШК недооцінюється у цій популяції новонароджених [29]. McIntire та співавт. повідомили, що частота ВШК 1-2 ступеня знижується зі збільшенням гестаційного віку від 0,5% на 34 тиж. до 0,2% на 35 тиж., 0,06% на 36 тиж. і 0,01% на 39 тиж. гестації [12]. Водночас, тяжкі ВШК у таких дітей майже не діагностуються [29]. За результатами систематичного огляду 22 досліджень будь-які ВШК виникали значно частіше у ПНН, ніж у доношених новонароджених (СШ: 4,9; 95% ДІ: 2,1-11,7), також була вищою і частота тяжких (3-4 ступеня) ВШК (0,01% проти 0,004%) [3].

Існують дуже обмежені й недостовірні дані щодо частоти ПВЛ у пізніх недоношених дітей, насамперед через відсутність стандартних рекомендацій щодо нейросонографічного обстеження таких новонароджених [29].

Смертність та повторні госпіталізації.

Смертність. Загалом рівень смертності ПНН істотно нижчий, ніж у значно недоношених дітей, але вищий, ніж у доношених. Підвищена смертність включає вищий ризик смерті протягом перших тижнів і першого року після народження, а також протягом наступних років. Проте, на сьогодні все ще недостатньо інформації про структуру (причини) смертності цієї популяції немовлят.

За даними Reddy та співавт. показники неонатальної смертності дітей з ТГ 34, 35 і 36 тиж. становлять 7,1, 4,8 і 2,8 на 1000 народжених живими відповідно [10]. Масштабне популяційне дослідження у США та Канаді засвідчило вищі показники загальної смертності ПНН протягом першого року життя (США: відносний ризик (ВР) 2,9; 95% ДІ 2,8-3,0; Канада: ВР 4,5; 95% ДІ: 4,0-5,0) [56]. Базуючись на даних США про народження/смертність немовлят за період 1995-2002 рр., Tomashek та співавт. дійшли висновку, що рівень смертності ПНН у 2002 р. був у 3 рази вищий, ніж у доношених немовлят (7,9 проти 2,4 випадків смерті на 1000 народжених живими); рання, пізня та постнеонатальна смертність були відповідно у 6, 3 та 2 рази вищими. Протягом першого року життя ПНН мали приблизно в 4 рази вищий ризик померти від вроджених вад розвитку, бактеріального сепсису, ускладнень з боку плаценти, пуповини й оболонок плода, ніж доношені діти. Найважливішими причинами ранньої неонатальної смертності були захворювання легень, ускладнення вагітності та вроджені вади розвитку [57].

Ретроспективне когортне дослідження засвідчило показники пізньої неонатальної смертності (на 1000 наро-

джених живими) 1,1; 1,5 і 0,5 у дітей з ТГ 34, 35 і 36 тиж. відповідно, порівняно з 0,2 в немовлят з ТГ 39 тиж. [12].

Автори систематичного огляду досліджень, виконаних між 2003 і 2010 рр., у яких загалом взяли участь 2 269 071 пізніх недоношених та 25 554 246 доношених немовлят, дійшли висновку, що ПНН мали істотно вищий ризик смерті в перші 28 днів життя (СШ: 5,9; 95% ДІ: 5-6,9). Крім того встановлено, що цей ризик зберігався протягом першого року життя (СШ: 3,7; ДІ: 2,9-4,6) [3].

Масштабне шведське національне когортне дослідження (22590 ПНН) засвідчило підвищену смертність молодих дорослих людей, які народились з ТГ 34-36 тиж. (скоригований коефіцієнт ризику 1,31; 95% ДІ: 1,13-1,50), порівняно з доношеними однолітками [58].

Усі ці дані вказують на довгостроковий підвищений медичний ризик, пов'язаний з пізнім передчасним народженням, і підкреслюють важливість ретельного медичного спостереження за цією популяцією пацієнтів.

Повторні госпіталізації. Кілька досліджень типу «випадок-контроль», які вивчали чинники ризику повторних госпіталізацій немовлят, підтвердили, що пізні передчасні пологи є важливим чинником ризику. Встановлено, що ПНН мають у середньому в 1,5-3 рази вищий ризик бути повторно госпіталізованими, ніж доношені. Найпоширенішими причинами повторної госпіталізації є жовтяниця, труднощі з годуванням, респіраторні захворювання й інфекції [59,60]. Ризик повторних госпіталізацій у цій популяції немовлят також підвищує тривалість первинного перебування в лікарні після народження менше 4 днів [61].

Критерії виписки.

Допомога ПНН вимагає міждисциплінарного командного підходу, що передбачає участь батьків, медичних сестер, фахівців з лактації, неонатологів та інших за потребою.

Пізню недоношену дитину можна виписати, якщо її госпіталізація тривала мінімум 48 год., а маса тіла перевищує 2000 г; у неї немає об'єктивних відхилень від норми, а показники всіх життєво важливих функцій були стабільними щонайменше 24 год.; адекватне годування забезпечено протягом щонайменше 24 год. із принаймні 2 годуваннями під спостереженням медичних працівників; рівень білірубіну (транскутанний або сироватковий) задокументований і не потребує втручання; зроблено всі рекомендовані скринінгові обстеження та вакцинацію; батьки здатні доглядати за дитиною, а домашнє середовище відповідає її потребам; погоджено патронажний огляд протягом 24-48 год. після виписки [42].

ПНН високого ризику, які перенесли тяжкі РДС, асфіксію, інфекційні захворювання, гіпербілірубінемію, або мають тяжку затримку внутрішньоутробного розвитку, аномалії розвитку, генетичні синдроми тощо, потребують тривалого катамнестичного спостереження [5].

Довгострокові наслідки пізнього передчасного народження.

ПНН мають вищий ризик госпіталізації з усіх причин не лише протягом першого року життя, а і до підліткового віку [62]. У них достовірно частіше порівняно з доношеними дітьми виникають порушення експіраторної функції легень, неврологічні розлади, включаючи ДЦП, а також затримка розвитку, аутизм, синдром гіперактивності та дефіциту уваги, когнітивні, поведінкові, психіатричні та соціальні проблеми [63].

Вартість медичної допомоги.

Враховуючи медичні та соціальні ризики, пов'язані з пізнім передчасним народженням, вартість медичної допомоги ПНН істотно вища, ніж доношеним дітям. Видатки на медичну допомогу під час первинної госпіталізації новонароджених з ТГ 33-36 тиж. у США у 13 разів перевищують відповідні показники для доношених немовлят, а вартість медичної допомоги протягом першого року життя є утричі більшою [64]. У Нідерландах вартість первинної госпіталізації ПНН у 2-8 разів вище, ніж видатки на стаціонарну медичну допомогу доношеним немовлятам [65]. У Великій Британії загальні видатки на допомогу пізнім недоношеним дітям протягом перших 2 років життя також більше, ніж у 2,5 разу перевищують відповідні показники для немовлят, народжених після 37 тиж. вагітності [66]; а в Канаді такі видатки є удвічі більшими [67]. Водночас, враховуючи достовірно вищу частоту і широкий спектр негативних довгострокових медичних і соціальних наслідків у пізніх недоношених дітей, підлітків і дорослих, загальні видатки на медичну допомогу, реабілітацію, спеціальні програми навчання й інші втручання у цій популяції пацієнтів створюють велике навантаження на будь-яку систему охорони здоров'я.

Висновки

Ризики, пов'язані з пізніми передчасними пологами, залишалися поза увагою медичної спільноти протягом

багатьох років. ПНН мають недорозвинені, структурно та функціонально незрілі легені з недостатньою кількістю сурфактанту, зменшеними об'ємом та площею поверхні, а також потовщеними альвеолярними стінками, що погіршує ефективність газообміну. Незрілими залишаються й інші життєво важливі органи і системи, насамперед, мозок. Незважаючи на те, що більшість таких дітей народжуються та швидко виписуються додому в задовільному стані, порівняно з доношеними, ПНН загалом характеризуються вищою перинатальною і довгостроковою захворюваністю та смертністю та відповідно потребують значно дорожчої медичної й інших видів допомоги. Важливо запобігати пізнім передчасним пологам, моніторувати перебіг постнатальної адаптації пізніх недоношених новонароджених з особливою увагою до профілактики, діагностики та лікування гіпотермії, дихальних і метаболічних розладів, інфекцій, труднощів з годуванням тощо. На даний момент немає надійних доказів, які би обґрунтовували певну клінічну практику лікування захворювань легень у ПНН. Близько половини таких дітей з РДС можуть потребувати лікування сурфактантом. Для визначення потреби у сурфактанті у цій категорії пацієнтів на сьогодні можна використовувати критерії, наведені у цій публікації. Лікарям первинної ланки потрібно знати особливості пізніх недоношених дітей й уважно спостерігати та контролювати їх харчування, стан здоров'я та розвитку.

Література:

1. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261-71. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00878-4). PMID: 37805217.
2. Cao G, Liu J, Liu M. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal preterm birth, 1990-2019. *AMA Pediatr*. 2022;176(8):787-96. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1622>. PMID: 35639401; PMCID: PMC9157382.
3. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, Van Kaam AH, Van Wassenae AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:374. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.015>. e1-374. e9. PMID: 21864824.
4. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013;132(4):741-51. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1131>. PMID: 24062372.
5. Karnati S, Kollikonda S, Abu-Shaweesh J. Late preterm infants – changing trends and continuing challenges. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2020;7(1):36-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.02.006>. PMID: 32373701; PMCID: PMC7193066.
6. Sharma D, Padmavathi IV, Tabatabaie SA, Farahbakhsh N. Late preterm: a new high risk group in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(16):2717-30. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1670796>. PMID: 31575303.
7. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettegowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992-2002. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):8-15. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.01.009>. PMID: 16549207.
8. Hankins GD, Longo M. The role of stillbirth prevention and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):20-3. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.01.011>. PMID: 16549209.
9. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):601-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.07.001>. PMID: 24182950.
10. Reddy UM, Ko C-W, Raju TNK, Willinger M, Branch P, Shriver EK. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*. 2009;124:234e40. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3232>. PMID: 19564305; PMCID: PMC2802276.
11. Raju TNK, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (Near-Term) Infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006;118(3):1207-14. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0018>. PMID: 16951017.
12. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):35-41. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000297311.33046.73>. PMID: 18165390.
13. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):34-43. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.01.006>. PMID: 16549212.
14. Boyle EM, Roehr CC. Optimising the management of respiratory distress in late preterm and early term babies. *Infant [Internet]*. 2022 [cited 2025 Feb 6];18(4):137-41. Available from: https://www.infantjournal.co.uk/journal_article.html?id=7306
15. Mahoney AD, Jain L. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):665-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.07.004>. PMID: 24182954.

16. Consortium on Safe Labor; Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA*. 2010;304(4):419-25. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1015>. PMID: 20664042; PMCID: PMC4146396.
17. Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcastro M. Incidence of respiratory disorders in neonates born between 34 and 36 weeks of gestation following exposure to antenatal corticosteroids between 24 and 34 weeks of gestation. *Am J Perinatol*. 2008;25(2):79-83. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1022470>. PMID: 18188800.
18. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for impending late preterm (34-36+6 weeks) deliveries – A systematic review and meta-analysis of RCTs. *PLoS ONE*. 2021;16(3): e0248774. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248774>. PMID: 33750966; PMCID: PMC7984612.
19. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3-23. DOI: <https://doi.org/10.1159/000528914>. PMID: 36863329; PMCID: PMC10064400.
20. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Roehr CC. Addressing the lack of clarity about administering surfactant in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with noninvasive respiratory support. *JAMA Pediatr*. 2022;176(2):121-2. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.4098>. PMID: 34694350.
21. Rite Gracia S, Aguera Arenas JJ, Ginovart Galiana G, Rodriguez Revuelta MJ. Management of respiratory distress syndrome in moderate/late preterm neonates: A Delphi consensus. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2024;101(5):319-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2024.10.003>. PMID: 39488489.
22. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Boyle E, Roehr CC. Surfactant therapy in late preterm and term neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(4):393-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322890>. PMID: 34686533.
23. Guellec I, Debillon T, Flamant C, Jarreau PH, Serraz B, Tourneux P. Management of respiratory distress in moderate and late preterm infants: clinical trajectories in the Neobs study. *Eur J Pediatr*. 2023;182(12):5661-72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05259-8>. PMID: 37823928; PMCID: PMC10746757.
24. Kavurt S, Demirel N, Çelik IH, Bas AY, Ercan M, Özcan B, et al. Surfactant therapy in late preterm infants with respiratory distress in Türkiye: An observational, prospective, multicenter study. *Turk Arch Pediatr*. 2025;60(2):164-71. DOI: <https://doi.org/10.5152/turkarchpediatr.2025.24236>. PMID: 40094205; PMCID: PMC11963293.
25. Bhandari V, Black R, Gandhi B, Hogue S, Kakkilaya V, Mikhael M, et al. RDS-NExT workshop: consensus statements for the use of surfactant in preterm neonates with RDS. *J Perinatol*. 2023;43(8):982-90. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-023-01690-9>. PMID: 37188774; PMCID: PMC10400415.
26. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal corticosteroids for women at risk of late preterm delivery. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1311-20. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1516783>. PMID: 26842679; PMCID: PMC4823164.
27. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, Lister G, Tinsley LR, Baird T, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *J Am Med Assoc*. 2001;285(17):2199-207. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.285.17.2199>. PMID: 11325321.
28. Raju T. Developmental physiology of late and moderate prematurity. *Semin Fetal Neonat Med*. 2012;17(3):126-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.01.010>. PMID: 22317884.
29. Lupton AR. Neurologic and metabolic issues in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):723-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.07.005>. PMID: 24182958.
30. Kinney HC. The near-term (late pre-term) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol*. 2006;30(2):81-8. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.02.006>. PMID: 16731282.
31. Williams LZJ, McNamara D, Alsweiler JM. Intermittent Hypoxemia in Infants Born Late Preterm: A Prospective Cohort Observational Study. *J Pediatr*. 2019;204:89-95.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.048>. PMID: 30287066.
32. Oliphant EA, McKinlay CJ, McNamara D, Cavardino A, Alsweiler JM. Caffeine to prevent intermittent hypoxaemia in late preterm infants: randomised controlled dosage trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023;108(2):106-13. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-324010>. PMID: 36038256; PMCID: PMC9985705.
33. Ramachandrapa A, Rosenberg ES, Wagoner S, Jain L. Morbidity and mortality in late preterm infants with severe hypoxic respiratory failure on ECMO. *J Pediatr*. 2011;159(2):192-8.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.015>. PMID: 21459387; PMCID: PMC3134553.
34. Haataja P, Korhonen P, Ojala R, Hirvonen M, Korppi M, Gissler M, et al. Hospital admissions for lower respiratory tract infections in children born moderately/late preterm. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(2):209-17. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23908>. PMID: 29193814.
35. Korsten K, Blanken MO, Buiteman BJM, Nibbelke EE, Naaktgeboren CA, Bont LJ, et al. RSV hospitalization in infancy increases the risk of current wheeze at age 6 in late preterm born children without atopic predisposition. *Eur J Pediatr*. 2019;178(4):455-62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-018-03309-0>. PMID: 30637465.
36. Leps C, Carson C, Quigley MA. Gestational age at birth and wheezing trajectories at 3-11 years. *Arch Dis Child*. 2018;103(12):1138-44. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314541>. PMID: 29860226; PMCID: PMC6287557.
37. Du Berry C, Nesci C, Cheong JLY, FitzGerald T, Mainzer R, Ranganathan S, et al. Long-term expiratory airflow of infants born moderate-late preterm: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;52:101597. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101597>. PMID: 35923430; PMCID: PMC9340512.
38. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Evensen KAI, Haaramo P. Adult outcomes of being born late preterm or early term – what do we know? *Semin Fetal Neonat Med*. 2019;24(1):66-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.11.001>. PMID: 30420114.
39. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine [Internet]. 11th ed. Philadelphia PA: Elsevier, 2020 [cited 2025 Feb 3]. Chapter 86. Garg M, Devascar SU. Disorders of carbohydrate metabolism in the neonate. p.1584-610. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323567114000869>
40. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):372-6. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.114.2.372> PMID: 15286219.

41. Kalyoncu O, Aygun C, Cetinoglu E, Kucukoduk S. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(7):607-12. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767050903229622>. PMID: 19757335.
42. Huff K, Rose RS, Engle WA. Late preterm infants: morbidities, mortality, and management recommendations. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):387-402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.008>. PMID: 30819344.
43. Laptook A, Jackson GL. Cold stress and hypoglycemia in the late preterm ('near-term') infant: impact on nursery of admission. *Semin Perinatol.* 2006;30(1):24-7. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.01.014>. PMID: 16549210.
44. Fairchild KD, Sun CC, Gross GC, Okogbule-Wonodi AC, Chasm RM, Viscardi RM. NICU admission hypothermia, chorioamnionitis, and cytokines. *J Perinat Med.* 2011;39(6):731-6. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm.2011.078>. PMID: 21838601; PMCID: PMC4026090.
45. Sharma D. Golden 60 minutes of newborn's life: Part 1: Preterm neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(22):2716-27. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1261398>. PMID: 27844483.
46. Medoff Cooper B, Holditch-Davis D, Verklan MT, Fraser-Askin D, Lamp J, Santa-Donato A, et al. Newborn clinical outcomes of the AWHONN late preterm infant research-based practice project. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2012;41(6):774-85. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2012.01401.x>. PMID: 22861492.
47. Vachharajani AJ, Dawson JG. Short-term outcomes of late preterms: an institutional experience. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48(4):383-8. DOI: <https://doi.org/10.1177/0009922808324951>. PMID: 18832549.
48. Bhutani VK. Late preterm births major cause of prematurity and adverse outcomes of neonatal hyperbilirubinemia. *Indian Pediatr.* 2012;49(9):704-5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13312-012-0149-7>. PMID: 23024077.
49. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol.* 2011; 35(3):101-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.008>. PMID: 25577653.
50. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol.* 2006;30(2):61-8. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.02.003>. PMID: 16731278.
51. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol.* 2006;30(2):89-97. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.04.001>. PMID: 16731283.
52. Neu J. Gastrointestinal maturation and feeding. *Semin Perinatol.* 2006;30(2):77-80. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.02.007>. PMID: 16731281.
53. Meier PP, Furman LM, Degenhardt M. Increased lactation risk for late preterm infants and mothers: evidence and management strategies to protect breastfeeding. *J Midwif Womens Health.* 2007;52(6):579-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2007.08.003>. PMID: 17983995.
54. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamiin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(12):1052-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e3181acf6bd>. PMID: 19953725; PMCID: PMC2798577.
55. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015;314(10):1039-51. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>. PMID: 26348753; PMCID: PMC4787615.
56. Kramer M. Late preterm birth: appreciable risks, rising incidence. *J Pediatr.* 2009;154(2):159-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.09.048>. PMID: 19081112.
57. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002. *J Pediatr.* 2007;151(5):450-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.05.002>. PMID: 17961684.
58. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA.* 2011; 306(11):1233-40. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1331>. PMID: 21934056.
59. Kuzniewicz MW, Parker SJ, Schnake-Mahl A, Escobar GJ. Hospital readmissions and emergency department visits in moderate preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol.* 2013;40(4):753-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.07.008>. PMID: 24182960.
60. Natarajan G, Shankaran S. Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants. *Am J Perinatol.* 2016;33(3):305-17. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571150>. PMID: 26788789.
61. Escobar GJ, Joffe S, Gardner MN, Armstrong MA, Folck BF, Carpenter DM. Rehospitalization in the first two weeks after discharge from the neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 1999;104(1): e2. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.104.1.e2>. PMID: 10390288
62. Isayama T, Lewis-Mikhael AM, O'Reilly D, Beyene J, McDonald SD. Health services use by late preterm and term infants from infancy to adulthood: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;140(1): e20170266. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0266>.
63. Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol.* 2013;40(4):739-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.07.006>. PMID: 24182959.
64. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics.* 2009;123(2):653-9. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1439>. PMID: 19171634.
65. van Baaren GJ, Peelen MJ, Schuit E, van der Post JA, Mol BW, Kok M, et al. Preterm birth in singleton and multiple pregnancies: evaluation of costs and perinatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;186:34-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.12.024>. PMID: 25597886.
66. Khan K, Petrou S, Dritsaki M, Johnson S, Manktelow B, Draper E, et al. Economic costs associated with moderate and late preterm birth: a prospective population-based study. *BJOG.* 2015;122(11):1495-505. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13515>. PMID: 26219352.
67. Berard A, Le Tiec M, De Vera MA. Study of the costs and morbidities of late-preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5): F329-34. DOI: <https://doi.org/10.1136/fetalneonatal-2011-300969>. PMID: 22933090.

LATE PREMATURE INFANTS – AN UNDERESTIMATED HIGH-RISK GROUP IN NEONATOLOGY

T. Znamenska¹, O. Vorobyova¹, D. Dobryansky²

SI «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Sciences of Ukraine»¹

(Kyiv, Ukraine),

Danylo Halytsky Lviv National Medical University²

(Lviv, Ukraine)

Summary.

The risks associated with late preterm births have historically been significantly underestimated. Late preterm infants (LPIs) are born with structurally and functionally immature lungs, characterized by insufficient surfactant production, reduced lung volume and surface area, and thickened alveolar walls – factors that collectively impair efficient gas exchange. In addition to pulmonary immaturity, other vital organs and systems, particularly the brain, also remain underdeveloped. Although the majority of LPIs are delivered and discharged home in satisfactory clinical condition, they exhibit markedly higher rates of both perinatal and long-term morbidity and mortality compared to full-term neonates. As a result, this population requires substantially greater medical and social care resources. Preventing late preterm births and ensuring meticulous monitoring of LPIs during the postnatal adaptation period are therefore essential. Particular attention should be paid to the prevention, timely diagnosis, and management of hypothermia, respiratory and metabolic disturbances, infectious complications, feeding difficulties, and other associated conditions. Currently, there is a lack of robust evidence to support a standardized clinical protocol for the management of pulmonary disorders in LPIs. Approximately half of these infants diagnosed with respiratory distress syndrome (RDS) may require surfactant therapy. The criteria presented in this publication are intended to assist clinicians in making evidence-informed decisions regarding surfactant administration in this specific patient group. Primary care providers should be well-acquainted with the distinct clinical characteristics of late preterm infants and must ensure ongoing monitoring of their nutritional status, general health, and developmental progress.

Keywords: Late Preterm Infants, Morbidity, Mortality, Treatment, Surfactant.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступниця директора з перинатальної медицини ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», завідувачка відділу неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація неонатологів України» (м. Київ, Україна)

e-mail: tkznamenska@gmail.com

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

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

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

Воробйова Ольга Володимирівна – д.мед.н., професор, провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ, Україна)

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Добрянський Дмитро Олександрович – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна 79010)

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/S-4134-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

Contact Information:

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

e-mail: tkznamenska@gmail.com

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

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

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

Olga Vorobiova – DM, Professor, Leading Researcher of the Department of Neonatology SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Dmytro Dobryansky – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics No.2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (69 Pekarska St., Lviv, Ukraine 79010).

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/S-4134-2016>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>



Надійшло до редакції 28.04.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

УДК: 618.2/7:614.21

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.2

ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ
ДОПОМОГИ В АКУШЕРСЬКОМУ
СТАЦІОНАРІ ІІІ РІВНЯ: РЕАЛІЇ СЬОГОДЕННЯ

Л. М. Добровольська¹, В. К. Ліхачов¹,
І. А. Жабченко^{1,2}, В. Л. Ващенко¹,
О. О. Тарановська¹, О. С. Масальська¹

Полтавський державний медичний університет
МОЗ України¹ (м. Полтава, Україна),
Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України² (м. Київ, Україна)

Резюме

У Полтавській області, як і в усій Україні, на тлі демографічної кризи, що виникла внаслідок повномасштабної війни, розв'язаної російською федерацією проти України, та міграції жіночого населення, відбувається зменшення загальної кількості пологів та збільшення відсотку жінок, розроджених шляхом кесаревого розтину.

Мета дослідження. З'ясувати ключові акушерські та неонатальні проблеми стаціонару ІІІ рівня при наданні перинатальної допомоги в умовах воєнного стану.

Матеріали і методи. Проаналізовані річні звіти акушерських стаціонарів Полтавської області про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям (форма № 21, затверджена Наказом МОЗ України № 378 від 10.07.2007 р.) та звіти про медичну допомогу роділлям (породіллям), новонародженим та дітям першого року життя (форма № 21-а, затверджена Наказом МОЗ України № 24 від 24.01.2008 р.), отримані з відділу економічної, медичної статистики та аналітики, моніторингу і оцінки КП «Полтавський обласний центр громадського здоров'я Полтавської обласної ради» за 2020-2024 рр. Вивчені дані річних звітів акушерського стаціонару, відділення патології вагітних та екстрагенітальної патології, а також відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених із виїзною неонатальною бригадою Перинатального центру (ПЦ) КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського ПОР», а також проаналізовані 217 історій вагітності і пологів пацієнток, що були розроджені в КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського ПОР» у 2024 році.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі роботи акушерського стаціонару ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР» показано щорічне збільшення з початком військового стану відсотку передчасних пологів, майже у 1,5 рази у порівнянні із 2020 р. збільшилася кількість жінок, які народжували на тлі поєднаної та тяжкої преєклампсії; більше, ніж в 3 рази частіше у порівнянні із довоєнними часами вагітність ускладнювалась гестаційним цукровим діабетом. В умовах військового часу пацієнтки без соматичної та акушерської патології, які мали рубець на матці після попереднього кесаревого розтину або тазове передлежання плода частіше прислуховувались до рекомендації лікарів щодо можливостей запобігання оперативного розродження. Піднято питання про перевищення більше, ніж в 4 рази рекомендованого відсотку кесаревих розтинів в стаціонарах І рівня надання перинатальної допомоги, імовірну недооцінку чинників ризику необхідності реанімації новонароджених при виборі локації розродження пацієнток на І та ІІ рівнях надання перинатальної допомоги.

Висновки. У Полтавській області з початком повномасштабної війни відбулось збільшення відсотку розродження жінок шляхом кесаревого розтину, зросла кількість передчасно народжених дітей, ускладнень вагітності тяжкою і поєднаною преєклампсією та гестаційним цукровим діабетом. Свочасне доправлення вагітних з високим ризиком материнських та дитячих ускладнень на ІІІ рівень надання перинатальної допомоги (в перинатальний центр КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського ПОР») сприятиме максимальній безпеці перинатальної допомоги.

Ключові слова: демографічна криза, регіоналізація перинатальної допомоги, військовий стан, ускладнення вагітності та пологів, кесарів розтин, транспортування новонароджених.

Вступ

Понад 10 років Україна йшла до великої демографічної кризи, яка з лютого 2022 року надзвичайно поглибилася внаслідок розв'язаної російською федерацією повномасштабної війни [1, 11]. Анексія Криму та розпочата локальна війна на сході країни вже з 2014 року спричинили людські втрати, економічну та гуманітарну кризу, а також кризу переміщення. Понад 14 мільйонів українців через війну покинули свої домівки принаймні на деякий час, а 3,7 мільйона людей залишаються внутрішньо переміщеними в Україні [5]. Агенція ООН із питань сексуального та репродуктивного здоров'я наголошує, що війна вкрай негативно позначається на репродуктивному здоров'ї населення [3,11], хронічний стрес здійснює руйнівний вплив на здоров'я жінок і дівчат [17]. Тому сьогодні в Україні звертається особлива увага науковців і практиків саме

на питання репродуктивного здоров'я, оскільки це не тільки важливий чинник загального здоров'я населення, але й умова його повноцінного відтворення.

Починаючи з 2013 року показники народжуваності в Україні щорічно знижуються практично до 7% на рік. Якщо до початку повномасштабної війни в 2020 році в країні народилось 299058 дітей, в 2021 р. – 277793 дитини, то в 2022 р. – 209393, в 2023 р. – 193200, а в 2024 р. – 176679 новонароджених [5]. У Полтавській області в останні роки теж прослідковується тенденція до зменшення кількості пологів: так, якщо у 2020 р. відбулось 8652 пологів, то у 2024 р. – лише 5979, при цьому збільшувалась кількість жінок, розроджених шляхом кесаревого розтину (КР) відповідно з 24,6% до 28,1%, а, з початком повномасштабної війни питома вага пологів, що закінчилися КР, не була нижчою за 28%. Сталий тренд зменшення народжуваності в Україні останніми

роками потребує серйозних системних медичних рішень, а саме оптимізації та перерозподілу ліжок за профілем із збереженням вимог регіоналізації перинатальної допомоги [4], а також дотримання в медичній практиці стандартів надання допомоги вагітним, роділлям і породіллям.

Мета дослідження. З'ясувати ключові акушерські та неонатальні проблеми стаціонару III рівня при наданні перинатальної допомоги в умовах воєнного стану.

Матеріали і методи

Проаналізовані річні звіти акушерських стаціонарів Полтавської області про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям (форма № 21, затверджена Наказом МОЗ України № 378 від 10.07.2007 р.) та звіти про медичну допомогу роділлям (породіллям), новонародженим та дітям першого року життя (форма № 21-а, затверджена Наказом МОЗ України № 24 від 24.01.2008 р.), отримані з відділу економічної, медичної статистики та аналітики, моніторингу і оцінки КП «Полтавський обласний центр громадського здоров'я Полтавської обласної ради» за 2020-2024 рр. Вивчені також дані річних звітів акушерського стаціонару, відділення патології вагітних та екстрагенітальної патології, а також відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) новонароджених із виїзною неонатальною бригадою Перинатального центру (ПЦ) КП «Полтавська обласна клінічна лікарня (ПОКЛ)

ім. М. В. Скліфосовського ПОР», а також проаналізовані 217 історій вагітності і пологів пацієнток, що були розроджені в акушерському стаціонарі ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР» у 2024 році.

Стаття є фрагментом НДР кафедри акушерства і гінекології № 2 ЗВО Полтавський державний медичний університет «Роль хронічного інфікування матки та нижніх відділів статевих шляхів у формуванні акушерської та гінекологічної патології» (№ держреєстрації 0117U005276 термін виконання 2022-2027 р.р.).

Результати дослідження та їх обговорення

Одним із важливих наслідків військових конфліктів є переміщення населення внаслідок того, що люди шукають безпеки на неконфліктних територіях. Так, в ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР» з початку повномасштабної війни було проліковано 1186 внутрішньо переміщених осіб (у 2022 р. – 469 жінок, у 2023 р. – 383, у 2024 р. – 334 пацієнтки) та розроджено 797 вагітних (у 2022 р. – 335, у 2023 р. – 249 і у 2024 р. – 213 жінок). Проведений аналіз показав, що в ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР», що протягом 2020-2024 рр. відбувалось щорічне зменшення кількості пологів (табл. 1). Водночас, у 2024 р. кількість жінок – мешканок міст Полтавської області, що народили в ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР», майже у 3 рази перевищувала таку у 2020-2021 рр., що на нашу думку може бути наслідком внутрішньої міграції жіночого населення.

Таблиця 1

Місця проживання жінок, що народили в ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР» у 2020-2024 рр.

Категорії жінок	Рік				
	2020	2021	2022	2023	2024
Всього пологів в стаціонарі	1787	1666	1664	1396	1408
Пологи у сільських мешканок Полтавської області	1335 (74,7%)	1231 (74%)	1257 (75,5%)	1005 (72,0%)	1022 (72,6%)
Пологи у мешканок м. Полтава	390 (21,8%)	378 (22,7%)	297 (17,8%)	240 (17,2%)	232 (16,5%)
Пологи у мешканок міст Полтавської області	62 (3,5%)	57 (3,4%)	110 (6,6%)	151 (10,8%)	154 (10,9%)

При аналізі роботи акушерського стаціонару ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР» звертає на себе увагу щорічне збільшення з початком воєнного стану відсотку передчасних пологів (у 2024 р. передчасних пологів було на 7,3% більше в порівнянні із 2020 р.). У 2024 р. майже у 1,5 рази в порівнянні із 2020 р. збільшилася кількість жінок, які народжували на тлі поєднаної та тяжкої прееклампсії; більше, ніж в 3 рази частіше в порівнянні із довоєнними часами

(в 2021 році) вагітність ускладнювалась гестаційним цукровим діабетом (табл. 2). Збільшилась кількість вагітних з ускладненим акушерським анамнезом, які поступили в стаціонар в термінах вагітності 22-26⁶ тижнів із істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН), яким була проведена хірургічна корекція ІЦН з метою відтермінування ранніх передчасних пологів, зокрема у 2022 р. – 9 вагітних, у 2023р. – 8 вагітних і у 2024 р. – 35 вагітних.

Таблиця 2

Розродження жінок із акушерською та екстрагенітальною патологією в акушерському стаціонарі ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР» у 2020-2024 рр.

Розроджено жінок	Рік				
	2020	2021	2022	2023	2024
В термінах вагітності 22-36 ⁶ тижнів	375 (21%)	390 (23,4%)	406 (24,4%)	392 (28,1%)	398 (28,3%)
Із поєднаною та тяжкою прееклампсією	60 (3,4%)	64 (3,8%)	70 (4,2%)	60 (4,2%)	76 (5,3%)
Із гестаційним цукровим діабетом	164 (9,2%)	90 (5,4%)	236 (14,2%)	227 (16,3%)	216 (15,4%)

У 2024 р. у порівнянні з 2023 р. відмічалось збільшення на 10,32% показника перинатальної смертності, при цьому показник мертвонароджуваності (мала місце

тільки антенатальна загибель плода) підвищився на 4,81%, а ранньої неонатальної смертності – на 5,6%. Звертає на себе увагу, що серед дітей, які загинули

у 2024 р. протягом неонатального періоду 3/4 померли в перші 7 діб після народження, з них 1/3 – народились в гестаційному віці 23-24 тижні. Всього серед дітей, що померли протягом першого місяця життя 45% мали гестаційний вік до 28 тижнів, 30% – 28¹-34 тижні та 25% народились після 36 тижнів вагітності.

Методи розродження пацієнток, які застосовувались в акушерському стаціонарі ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР» у 2020-2024 рр., наведені в табл. 3. Слід відмітити щорічне поступове збільшення серед жінок, які розроджувались в акушерському стаціонарі у 2020-2024 рр., кількості пацієнток із рубцем на матці після попереднього КР. У 2024 р. саме рубець на матці став показанням для абдомінального розродження у 206 (94,9%) жінок, а вагінальні пологи відбулись у 11 (5,1%) роділь. Ми звернули увагу, що в умовах воєнного часу пацієнтки без соматичної та акушерської патології частіше прислуховувались до думки лікарів щодо можливостей запобігання оперативного розродження. Це в першу чергу стосується жінок із тазовим передлежанням плода та вагітних із рубцем на матці після попереднього КР. Оскільки право на інформоване рішення сьогодні є фундаментальним правом у сфері охорони здоров'я [12,13], після проведення консилиумного огляду з метою складання плану ведення пологів та оцінки імовірності вагінального розродження вагітні за власним вибором або давали, або не давали згоду на ведення пологів через природні пологові шляхи. Так, у 2024 р. кількість жінок із тазовим передлежанням

плода, розроджених через природні пологові шляхи, збільшилась практично на 1/3 по відношенню до показника 2020 р. (відповідно 41,8% та 27,3%).

Незважаючи на те, що під час воєнного стану в стаціонарі відбувалось збільшення пацієнток – вимушено переміщених із регіонів військових дій, які в своїй більшості не мали задокументованої інформації щодо попереднього оперативного розродження, у 2024 р. нам вдалося практично вдвічі збільшити кількість успішних вагінальних пологів у жінок із рубцем на матці після попереднього КР. Так, у 2020 р. через природні пологові шляхи народили 7 жінок (2,8% від загальної кількості жінок, що поступили в стаціонар із рубцем на матці після КР), а у 2024 р. – 11 (5,1%). Ми проаналізували показання до повторного КР у 217 жінок, що поступили в стаціонар із рубцем на матці після КР у 2024 р. Лише 20 (9,2%) з цих вагітних не мали факторів, які могли знижувати імовірність успішних вагінальних пологів після попереднього КР або протипоказань до спроби вагінальних пологів [7]. Ці жінки дали згоду на ведення пологів через природні пологові шляхи, але успішні вагінальні пологи відбулися лише у 11 (55%) з них. У 2 пацієнток (10%) відбувся терміновий допологовий розрив навколоплідних оболонок, у 7 (35%) – пологи ускладнились слабкістю пологової діяльності. Таким чином, у 9 пацієнток план ведення пологів було змінено у зв'язку з відмовою жінок від застосування окситоцину та вибору КР як безпечнішого методу розродження в таких випадках.

Таблиця 3

Методи, які були застосовані при розродженні пацієнток в залежності від акушерського статусу

Метод розродження	Рік				
	2020	2021	2022	2023	2024
Жінки із рубцем на матці	248 (13,4%)	232 (13,9%)	201 (12,1%)	171 (12,2%)	217 (15,4%)
• вагінальні пологи	7 (2,8%)	8 (3,4%)	6 (3,0%)	9 (5,3%)	11 (5,1%)
• шляхом КР	241 (97,2%)	224 (96,6%)	195 (97,0%)	162 (94,7%)	206 (94,9%)
Жінки з тазовим передлежанням плода	66 (3,6%)	44 (2,6%)	58 (3,4%)	43 (3,1%)	67 (4,8%)
• вагінальні пологи	18 (27,3%)	19 (43,2%)	26 (44,8%)	10 (23,3%)	28 (41,8%)
• шляхом КР	48 (72,7%)	25 (56,8%)	32 (55,2%)	33 (76,7%)	39 (58,2%)
Індуковані пологи	54 (3%)	47 (2,8%)	84 (5,0%)	53 (3,8%)	49 (3,5%)
вагінальні пологи	31 (57,4%)	27 (57,4%)	53 (63,1%)	35 (66,0%)	39 (79,6%)
• шляхом КР	23 (42,6%)	20 (42,6%)	31 (36,9%)	18 (34,0%)	10 (20,4%)
Накладання акушерських щипців	30 (1,7%)	17 (1,0%)	27 (1,6%)	25 (1,8%)	20 (1,4%)
Вакуум – екстракція плода	-	-	-	3 (0,2%)	8 (0,6%)

Протягом 2020-2024 рр. кількість випадків мотивованої акушерської агресії у вигляді індукованих пологів за медичними показаннями [16], коливалась в межах 2,8-5,0%. Слід зауважити, що завдяки використанню сучасних стандартів в проведенні преіндукції та індукції пологів ефективність родозбудження щорічно підвищувалась, що дало можливість більше, ніж в 2 рази знизити відсоток КР у жінок, які потребували планового розродження у зв'язку із наявністю акушерських або екстрагенітальних показань. Так, у зв'язку з неефективним родозбудженням у 2020 р. було прооперовано 23 жінки з 54, яким проводилась індукція пологів (42,6%), а у 2024 р. – 10 із 49 (20,4%).

Враховуючи щорічне поступове збільшення серед жінок, які розроджувались в акушерському стаціонарі, кількості пацієнток із рубцем на матці після попереднього КР

(табл. 3.) та загальне збільшення в Полтавській області відсотку КР, з метою оцінки безпечності оперативного розродження ми проаналізували локації проведення КР в акушерських стаціонарах області у 2020-2024 рр. та відповідність цих локацій вимогам регіоналізації перинатальної допомоги в Україні [6, 8, 10] (табл. 4).

Насторогу викликають показники відсотків КР, проведених в стаціонарах І рівня надання перинатальної допомоги. Якщо, відповідно вимогам регіоналізації перинатальної допомоги в Україні, індикатором якості та безпеки діяльності закладів охорони здоров'я І рівня перинатальної допомоги є питома вага КР, яка не перевищує 5,0% [10], то в Полтавській області за період 2020-2024 рр. цей показник більше, ніж в 4 рази перевищував рекомендований. Отже, виникає два питання:

- чому в стаціонарах I рівня, де відповідно стандартам надання перинатальної допомоги в Україні повинні розроджуватись практично здорові вагітні з низьким ступенем перинатального ризику при доношеній вагітності, де допускається проведення тільки ургентних КР [6, 10],

майже у кожній п'ятій жінки були поставлені показання для проведення ургентного оперативного втручання;

- чи завжди новонароджені, що народились в стаціонарах I рівня, мали можливість отримати своєчасно стандартну сучасну неонатальну допомогу?

Таблиця 4

Кількість жінок, розроджених шляхом кесарського розтину в Полтавській області на I, II та III рівнях надання перинатальної допомоги

Роки	Перинатальний центр III рівня КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР»		Перинатальний центр II рівня КП «1-А міська клінічна лікарня ПМР»		Кременчуцький перинатальний центр II рівня		Стаціонари I рівня надання перинатальної допомоги	
	К-ть пологів	К-ть КР%	К-ть пологів	К-ть КР%	К-ть пологів	К-ть КР%	К-ть пологів	К-ть КР%
2020	1787	676 37,8%	2471	526 21,3%	1908	440 23,1%	2486	485 19,5%
2021	1666	595 35,7%	2375	571 24,0%	1802	485 26,9%	2130	446 20,9%
2022	1664	595 35,7%	2160	556 25,7%	1490	500 33,6%	2196	496 22,5%
2023	1396	510 36,5%	2203	548 24,9%	1473	518 35,2%	1180	261 22,1%
2024	1408	506 35,9%	2113	493 23,3%	1468	471 32,1%	990	219 22,1%

Відповідь на перше питання може дати проведення об'єктивного аналізу випадків розродження шляхом КР в стаціонарах I рівня надання перинатальної допомоги, після вивчення первинної медичної документації при подальшому її аналізі, що є метою наших подальших досліджень.

Відповіддю на друге питання є проведений нами аналіз роботи служби анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених із виїзною неонатальною бригадою ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР», куди доставлялись немовлята для подальшого лікування.

Ми проаналізували причини транспортування дітей, що народилися в акушерських стаціонарах I та

II рівнів надання перинатальної допомоги, у ВАІТ новонароджених виїзною неонатальною бригадою ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР» протягом 2023-2024 рр. після введення у вересні 2022 р. в штат ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР» виїзної неонатальної бригади (табл. 5). Викликає насторогу, що на тлі зменшення кількості пологів в Полтавській області відбувалось збільшення загальної кількості новонароджених, що транспортувались в ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР» із акушерських стаціонарів I та II рівнів надання перинатальної допомоги: у 2023 р. було доставлено 53 дитини, а у 2024 р. – 58 новонароджених.

Таблиця 5

Гестаційні терміни та діагнози дітей, доставлених у ВАІТ новонароджених ПЦ КП «ПОКЛ ім. М. В. Скліфосовського ПОР» виїзною неонатальною бригадою у 2023-2024 роках.

Гестаційний вік (тижні)	2023 р.		2024 р.	
	Кількість дітей (n=53)	%	Кількість дітей (n=58)	%
< 28	3	5,7	2	3,4
28 ¹ -34	10	18,8	11	19,0
34 ¹ -36 ⁶	18	34,0	15	25,9
37-41	22	41,5	30	51,7
Діагноз				
Асфіксія	7	13,2	10	17,3
СДР (>34 тиж.)	15	28,3	17	29,4
РДС (< 34 тиж.)	13	24,5	13	22,4
Вроджена пневмонія	10	18,8	-	-
Меконіальна аспірація	1	1,9	2	3,4
Гемолітична хвороба новонароджених	2	3,8	1	1,7
Вроджений менінгіт	1	1,9	2	3,4
Сепсис	-	-	4	6,9
Вроджені вади розвитку	2	3,8	4	6,9
Хвороба гіалінових мембран	1	1,9	-	-
Вроджена вірусна хвороба	1	1,9	-	-
Інші (Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, кишкова непрохідність, пневмоторакс, іхтіоз)	-	-	5	8,6

Звертає на себе увагу, що серед транспортованих у ВАІТ новонароджених щорічно переважали доношені діти: у 2023 р. доставлено 22 (41,5%) доношені дитини та у 2024 р. – 30 дітей (51,7%). Це свідчить про імовірну наявність у їх матерів незалежної від гестаційного терміну акушерської або екстрагенітальної патології та недооцінку чинників ризику необхідності реанімації новонароджених, які не була враховані при виборі локації розродження пацієнток [6, 9]. У свою чергу, 13 (24,5%) із доставлених у 2023 р. дітей та 13 (22,4%) – у 2024 р. народились в термінах вагітності, які за сучасними стандартами вимагають розродження на III рівні надання перинатальної допомоги [6,8,10]. Серед діагнозів, які були показанням для госпіталізації новонароджених у ВАІТ новонароджених III рівня надання перинатальної допомоги, найчастіше були синдром дихальних розладів (СДР), респіраторний дистрес-синдром (РДС) та асфіксія новонародженого, а 2023 р. і вроджена пневмонія. Оскільки нездатність щойно народжених дітей до самостійного дихання підвищує вірогідність ранньої неонатальної смертності та захворюваності, а в подальшому сприяє формуванню віддаленої неврологічної патології, для неонатологів надзвичайно актуальним є проведення термінових ефективних реанімаційних заходів безпосередньо у пологовій залі в перші хвилини після народження дитини. Передчасно народжені немовлята внаслідок своєї незрілості найчастіше мають проблеми з постнатальною адаптацією дихальної функції і тому потребують не стільки реанімації як такої, а саме підтримки неефективних дихальних зусиль [9,14,15].

Так, у 2023 р. з приводу наявності дихальних розладів (СДР та РДС) було доставлено 28 дітей (56%) і 7 (14%) – у зв'язку з асфіксією, а у 2024 р. відповідно 30 (47,6%) та 10 (16,6%) новонароджених. У 2023 р. у 12 (22,6%) дітей показанням для транспортування на III рівень перинатальної допомоги була інфекційна патологія (вроджена пневмонія, вроджений менінгіт, вроджена вірусна хвороба), а у 2024 р. – у 6 (10,7%) новонароджених (вроджений менінгіт, сепсис).

Висновки

1. Протягом останніх років, а особливо з початком повномасштабної війни у Полтавській області на тлі зменшення загальної кількості пологів відбувалось поступове збільшення відсотку розродження жінок шляхом кесаревого розтину, при цьому частина оперативних втручань локаційно проводилась без урахування вимог регіоналізації перинатальної допомоги в Україні.

2. Демографічна криза, що поглибилася внаслідок повномасштабної війни, розв'язаної російською федерацією проти України, супроводжується збільшенням кількості передчасно народжених дітей, а також ускладнень вагітності тяжкою і поєднаною прееклампсією та гестаційним цукровим діабетом.

3. Своєчасне доправлення вагітних з високим ризиком материнських та дитячих ускладнень на III рівень надання перинатальної допомоги (в ПЦ КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського ПОР») максимально забезпечить своєчасність, доступність, адекватність, ефективність та безпечність перинатальної допомоги при раціональних витратах ресурсів системи охорони здоров'я.

Література:

1. Національна академія наук України. Академік Елла Лібанова – про демографічні проблеми та демографічне відображення України [Інтернет]. 2023 [цитовано 2025 Бер 2]. Доступно: <https://old.nas.gov.ua/UA//Messages/news/Pages/View.aspx?MessageID=10300>
2. Ващенко ВЛ. Кесарів розтин – особливості сучасних підходів на третьому рівні надання перинатальної допомоги. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2):3-8. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.1.3>
3. Гревцова РЮ. Етико-правові аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок в умовах воєнного стану. Юридичний науковий електронний журнал [Інтернет]. 2023[цитовано 2025 Бер 12];11:322-6. Доступно: http://www.lsej.org.ua/11_2023/77.pdf DOI: <https://doi.org/10.32782/2524-0374/2023-11/77>
4. Полтавська обласна військова адміністрація. Про затвердження Спроможної мережі закладів охорони здоров'я Полтавського госпітального округу та Плана розвитку Полтавського госпітального округу на 2023-2025 роки. Розпорядження № 518 від 01.08.2023р [Інтернет]. Полтава; 2023[цитовано 2025 Бер 12]. Доступно: <https://poda.gov.ua/documents/156558>
5. ЮНІСЕФ в Україні. Ситуаційний аналіз становища дітей в Україні 2024. Звіт [Інтернет]. Київ; 2024[цитовано 2025 Бер 2]; 148 с. Доступно: https://www.unicef.org/ukraine/en/media/49196/file/UNICEF_SitAn_2024_UKR.pdf
6. Міністерство охорони здоров'я України. Про вдосконалення організації надання медичної допомоги матерям та новонародженим у перинатальних центрах. Наказ МОЗ України від 31 Жов 2011р. № 726. Київ; 2012[оновлено 2018 Жов 19; цитовано 2025 Бер 11]. Доступно: https://ips.ligazakon.net/document/view/re20381?an=8&ed=2011_10_31
7. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Вагінальні пологи після кесаревого розтину». Наказ МОЗ України № 976 від 27.12.2011. Київ; 2011[цитовано 2025 Бер 5]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0976282-11#Text>
8. Міністерство охорони здоров'я України. Зміни до Порядку регіоналізації перинатальної допомоги. Наказ МОЗ України № 1881 від 19.10.2018р. Київ; 2018 [цитовано 2025 Бер 12]. Доступно: https://ips.ligazakon.net/document/view/re32745?an=2&ed=2018_10_19
9. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей». Наказ МОЗ України № 873 від 05.05.2021р. Київ; 2021[цитовано 2025 Бер 12]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0873282-21#Text>

10. Моїсєєнко РО, редактор. Національні підходи до впровадження системи регіоналізації перинатальної допомоги в Україні: практичні настанови. Київ: МОЗ Україна; 2012. 111с. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/21115>
11. Марущак О. Народжуваність в Україні може стати найнижчою у світі: чого чекати до 2030 року. ТСН [Інтернет]. 2023[цитовано 2025 Січ 12]. Доступно: <https://tsn.ua/exclusive/pokaznik-narodzhuvanosti-v-ukrayini-mozhe-stati-naynizhchim-u-sviti-ekspertka-poyasnila-prichini-2417968.html>
12. Сальникова А, Горбенко О, Кубах Є, Петровська А. Права жінки у пологах та їх реалізація в Україні. Інформаційна збірка для громадських активісток та активістів. Київ; 2018. 52с.
13. Сенюта І. Інформаційна добровільна згода пацієнта. Інтернет-видання «Юриспруденція on-line» [Інтернет]. 2006 [цитовано 2025 Січ 22]. Доступно: <https://lawyer.org.ua/?w=r&i=&d=672>
14. Соловйова ГО, Цвіренко СМ, Калюжка ОО, Жук ЛА, Сітало ВС. Катамнез передчасно народжених дітей з гіпоксичними ураженнями головного мозку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):45-9. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.45>
15. Соловйова ГО, Цвіренко СМ, Фастовець ММ, Жук ЛА, Рудь КО. Варіабельність серцевого ритму в оцінці адаптаційних можливостей новонароджених з перинатальним ураженням центральної нервової системи. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(4):106-10. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.106>
16. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. N Engl J Med. 2018;379(6):513-23. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800566>. PMID: 30089070; PMCID: PMC6186292.
17. Tsuber V, Kadamov Y, Tarasenko L. Activation of antioxidant defenses in whole saliva by psychosocial stress is more manifested in young women than in young men. PLoS One. 2014;9(12): e115048. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115048>. PMID: 25525800; PMCID: PMC4272280.

FEATURES OF PERINATAL CARE IN A LEVEL III MATERNITY HOSPITAL: CURRENT REALITIES

L. Dobrovolska¹, V. Likhachov¹, I. Zhabchenko^{1,2}, V. Washchenko¹, O. Taranovska¹, O. Masalska¹

Poltava State Medical University MOH of Ukraine¹

(Poltava, Ukraine),

All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine²

(Kyiv, Ukraine)

Summary.

In the Poltava region, as in the rest of Ukraine, the ongoing demographic crisis – exacerbated by the full-scale war initiated by the Russian Federation and the migration of the female population – has resulted in a decline in overall birth rates and an increase in the proportion of cesarean deliveries.

Purpose. To identify the key obstetric and neonatal challenges encountered by a Level III maternity hospital in providing perinatal care under conditions of martial law.

Methods and Material. Annual reports from obstetric hospitals in the Poltava region concerning the provision of medical care to pregnant, parturient, and puerperal women were analyzed (Form No. 21, approved by Order No. 378 of the Ministry of Health of Ukraine dated 10.07.2007), along with reports on the medical care of parturient/puerperal women, neonates, and infants in their first year of life (Form No. 21-a, approved by Order No. 24 of the Ministry of Health of Ukraine dated 24.01.2008). These data were obtained from the Department of Economic and Medical Statistics, Analytics, Monitoring and Evaluation of the Municipal Enterprise «Poltava Regional Center for Public Health» under the Poltava Region Council for the years 2020-2024. Additionally, annual reports from the obstetric hospital, pregnancy pathology and extragenital pathology units, as well as the anesthesiology and neonatal intensive care units (including a mobile neonatal team) at the Perinatal Center (PC) of the Municipal Enterprise «Poltava Regional Clinical Hospital named after M. V. Sklifosovsky» were examined. A total of 217 pregnancy and childbirth histories from patients who delivered at the same institution in 2024 were also analyzed.

Results and Discussion. The analysis of the obstetric unit at the Perinatal Center of the Municipal Enterprise «Poltava Regional Clinical Hospital named after M. V. Sklifosovsky» demonstrated a consistent annual increase in the rate of preterm births since the onset of martial law. The incidence of childbirth complicated by combined and severe preeclampsia has risen by approximately 1.5 times compared to 2020, while pregnancies affected by gestational diabetes mellitus have become more than three times as frequent relative to the pre-war period. During wartime, patients without somatic or obstetric pathologies – yet with a uterine scar from a prior cesarean section or breech presentation – were more likely to adhere to physicians' recommendations to avoid surgical delivery when deemed safe. The findings also underscore concerns about the cesarean section rate at Level I perinatal care facilities, which exceeds the recommended threshold by more than fourfold. Additionally, the possible underestimation of neonatal resuscitation risk factors at Level I and II perinatal facilities raises concerns regarding the appropriateness of delivery site selection for high-risk pregnancies.

Conclusions. Since the onset of full-scale war in the Poltava region, there has been a marked increase in cesarean delivery rates, preterm births, and pregnancy complications such as severe and combined preeclampsia and gestational diabetes mellitus. The timely referral and transport of pregnant women at elevated risk of maternal and neonatal complications to Level III perinatal care facilities – specifically the Perinatal Center of the Municipal Enterprise «Poltava Regional Clinical Hospital named after M. V. Sklifosovsky» – is essential for ensuring the highest standard of perinatal care and safety.

Keywords: Demographic Crisis, Regionalization of Perinatal Care, Martial Law. Pregnancy and Childbirth Complications, Cesarean Section, Neonatal Transportation.

Контактна інформація:

Добровольська Людмила Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри акушерства і гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)
e-mail: l.dobrovolska@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-1588>
Scopus Author ID: 57205564162

Ліхачов Володимир Костянтинович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)
e-mail: v.likhachov@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4823-2X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57205560361>
Researcher ID: <https://www.researcherid.com/rid/ABD-4253-2020>

Жабченко Ірина Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка відділення патології вагітності та пологів ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства національної академії наук України» (м. Київ, Україна)
e-mail: zhabchenko.iryana@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5622-5813>
Scopus Author ID: 57208341683

Тарановська Олена Олексіївна – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри акушерства і гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)
e-mail: o.taranovska@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3409-7130>
Scopus Author ID: 57206904238
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/ABD-4306-2020>

Вашченко Вікторія Леонідівна – доктор філософії, доцент закладу вищої освіти кафедри акушерства і гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)
e-mail: vlwashchenko@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6897-6339>
Scopus Author ID: 57205712938
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/ABD-4253-2020>

Масальська Олена Сергіївна – асистент кафедри акушерства і гінекології № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)
e-mail: elenamasalskaja.pokl@gmail.com

Contact information:

Ludmila Dobrovolska – Ph.D., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)
e-mail: l.dobrovolska@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-1588>
Scopus Author ID: 57205564162

Volodymyr Likhachov – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)
e-mail: v.likhachov@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4823-2X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57205560361>
Researcher ID: <https://www.researcherid.com/rid/ABD-4253-2020>

Iryna Zhabchenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, State Institution «All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: zhabchenko.iryana@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5622-5813>
Scopus Author ID: 57208341683

Olena Taranovska – Ph.D., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)
e-mail: o.taranovska@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3409-7130>
Scopus Author ID: 57206904238
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/ABD-4306-2020>

Viktorija Washchenko – Ph.D., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)
e-mail: vlwashchenko@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6897-6339>
Scopus Author ID: 57205712938
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/ABD-4253-2020>

Olena Masalska – Assistant Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)
e-mail: elenamasalskaja.pokl@gmail.com



Надійшло до редакції 20.03.2025 р.
 Підписано до друку 20.06.2025 р.

УДК: 616-007
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.3

T. Sorokman, S.Sokolnyk

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

ANALYSIS OF FACTORS AND STRUCTURE OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN

Summary

Congenital malformations of the gastrointestinal tract (CMGIT) rank fourth in the structure of congenital malformations in newborns.

The aim is to analyze the factors and structure of congenital malformations of the gastrointestinal tract in children.

Methods. A retrospective cohort epidemiological study of CMGIT in Chernivtsi region was conducted with a detailed analysis of probable factors for the development of defects in 96 children with CMGIT. The comparison group consisted of 96 children without CMGIT. The main unit of information storage was the «Questionnaire of the examined child», on which all data were recorded and combined with a single code that was automatically generated for each child and processed by generally accepted methods of variational statistics in medicine. Ethics committee approval was received for this study. The research design and all the methods used in this study were reviewed and approved by the bioethics commission of the Bukovinian State Medical University (protocol No. 4, dated 12/2024).

Results. Among all CM, the share of CMGIT was 9.9%. The first ranking place in the structure of CMGIT belongs to anal atresia (13.5%), the second – to esophageal atresia (12.5%), the third – pylorospasm (11.5%). The least common were pancreatic defects (3.1%), Hirschsprung's disease and eventration of intestinal loops (4.1%). Every fourth child had a combination of CMGIT with malformations of other organs. If a child had CMGIT, the pregnancy proceeded with toxicosis of the first and second trimesters, (35.4% and 29.2%, respectively). Anemia of the first half of pregnancy, the threat of abortion, and fetoplacental insufficiency occurred more often in mothers who gave birth to children with CMGIT. 23.8% of women during pregnancy with a child with CMGIT had a respiratory tract infection or exacerbation of chronic pathology of other organs and systems. Examination for the presence of infection with intracellular pathogens during pregnancy revealed specific IgG in 15.6% of cases of birth of children with CMGIT. Signs of morphofunctional immaturity and asphyxia during childbirth were more often observed in children with CMGIT (18.8% and 15.6%, respectively). Mothers of children with CMGIT more often took medications during pregnancy.

Conclusion. Congenital malformations of the gastrointestinal tract are highly prevalent, often combined with other malformations. In the structure of congenital malformations of the gastrointestinal tract, atresia of the anus and esophagus prevail. The identified probable factors of congenital malformations of the gastrointestinal tract include toxicosis of pregnancy, fetoplacental insufficiency, anemia and infections in the mother; use of medications during pregnancy, bad habits, intrauterine infections, morphofunctional immaturity of the fetus, premature birth.

Key words: Children. Congenital Malformations of the Gastrointestinal Tract, Structure and Probable Factors of the Defects.

Introduction

Congenital malformations (CM) are considered a significant cause of perinatal pathology, infant mortality and disability. According to data from domestic researchers, WHO experts and EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies), the frequency of fetal CM in different countries of the world ranges from 22.7 to 50.0‰ [1-4]. According to data [5, 6], about 10 thousand children with congenital pathology are born in Ukraine annually. The medical significance of the problem is deepened by its social component, since out of 20,000 children who become disabled every year, about 5,000 have congenital malformations [7, 8].

CM are persistent disorders of structure, function or metabolism that arise in utero as a result of developmental disorders of the embryo, fetus or sometimes after birth as a result of impaired further organ formation and have a multifactorial etiology. The terms «congenital malformations», «dysplastic diseases», «dysontogenies», «teratoses» proposed by individual researchers have not been widely used.

Congenital defects are caused by a combination of negative external conditions (the influence of exogenous teratogenic factors) and endogenous factors (hereditary pathology, impaired maturation of germ cells, parental age).

Hereditary congenital malformations arise as a result of mutations in chromosomes or genes. Their share is more than 30% of all developmental defects [9, 10]. Mutations occur

in the germ cells of the child's parents or their more distant ancestors. In the first case, we are talking about acquired mutations, in the second – about inherited permanent changes.

CM caused by teratogenic factors are much less common than those caused by heredity. According to generalized literature data, they can be the cause of almost 10% of CM [11]. The mechanism of malformations is not well understood. It is believed that the formation of CM occurs as a result of disruption of the processes of reproduction, migration and differentiation of cells, the death of individual cell masses, and disruption of tissue adhesion in the body of the embryo / fetus.

Congenital malformations of the gastrointestinal tract (CMGIT), according to various authors, occupy the fourth place in the structure of congenital malformations in newborns, their frequency varies in the regions of Ukraine within the range of 8.4-9.7 per 10,000 newborns [12-15]. This pathology occupies a significant place in the structure of neonatal mortality: 5.81% of children with gastrointestinal tract defects die within 24 hours, 19.7% within a week, 9.3% within the first month of life, which indicates the social significance and severity of this pathology [16-19]. The overall mortality among children with CMGIT, according to various sources, ranges from 16.3% to 60% [20-22].

The aim is to analyze the factors and structure of congenital malformations of the gastrointestinal tract in children.

Methods. A retrospective cohort epidemiological study of CMGIT in Chernivtsi region was conducted with a detailed analysis of probable factors for the development of defects in 96 children with CMGIT. The comparison group consisted of 96 children without CMGIT. The materials for the study were «Notification of the birth of a child and examination for congenital malformations (CM), chromosomal and hereditary pathology» (form No. 149-1/0), newborn histories, medical records, autopsy protocols and other archival materials, questionnaires filled out by parents of children with CMGIT.

In order to clarify the diagnosis of congenital developmental anomalies, the monitoring system used clinical examination, genealogical analysis, anthropometry, instrumental (ultrasound, radiography, neurosonography, electroencephalography) and cytogenetic research methods.

The main unit of information storage was the «Questionnaire of the examined child», which recorded passport data, dates of primary and repeated examinations.

Ethics committee approval was received for this study. The research design and all the methods used in this study were reviewed and approved by the bioethics commission of the Bukovinian State Medical University (protocol No. 4, dated 12//2024).

All data were combined with a single code that was automatically generated for each child and processed

using generally accepted methods of variation statistics and Pearson correlation analysis in medicine using the computer program packages «Statistika» for Windows 8.0.0 (SPSS Inc., 1989-1997) and «Statistika» for Windows 5.1 (StatSoft Inc., 1984-1996).

Results. There is no generally accepted classification of CMGIT, so we used a scheme for distributing defects according to the localization of lesions (CM of the intestinal tube, CM associated with impaired intestinal rotation, CM of intestinal tube derivatives, CM of the gastrointestinal vascular system, CM of the gastrointestinal tract innervation, CM of the anterior abdominal wall).

During the 2018-2024 period, 969 cases of newborns with various CM were identified. Among them, gastrointestinal tract defects accounted for 96 cases (9.9%).

The structure of CMGIT is presented in Table 1. The first ranking place in the structure of CMGIT belongs to anal atresia (13.5%), the second – to esophageal atresia (12.5%), the third – to pylorospasm (11.5%). The least common were pancreatic defects (3.1%), Hirschsprung's disease and intestinal loop eventration (4.1%).

Gender differentiation of CMGIT was observed (Fig. 1). In boys, developmental defects occurred more often (65.6%).

It is worth noting that every fourth child had a combination of CMGIT with malformations of other organs (Fig. 2).

Table 1

Structure of congenital malformations of the gastrointestinal tract in children

Congenital malformation	n	%
Intestinal atresia	7	7,3
Hirschsprung's disease	4	4,1
Liver and gallbladder malformations	6	6,3
Anal atresia	13	13,5
Congenital intestinal obstruction	9	9,4
Esophageal atresia	12	12,5
Duodenal atresia	5	5,2
Peritoneal cysts	7	7,3
Eventration of intestinal loops	4	4,1
Pancreatic malformations	3	3,1
Pylorospasm	11	11,5
Megacolon	7	7,3
Pyloric stenosis	8	8,3
Gastroschisis	4	4,1

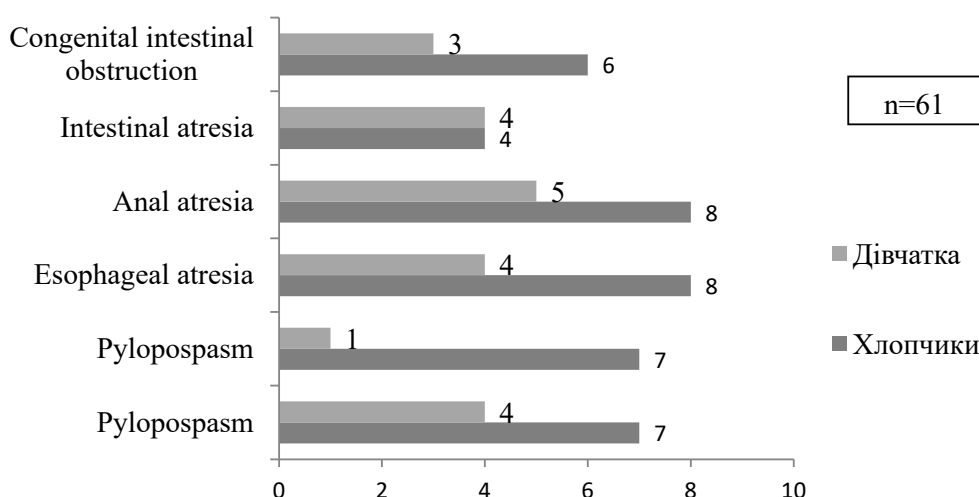


Fig. 1 Frequency and structure of congenital malformations of the gastrointestinal tract in children

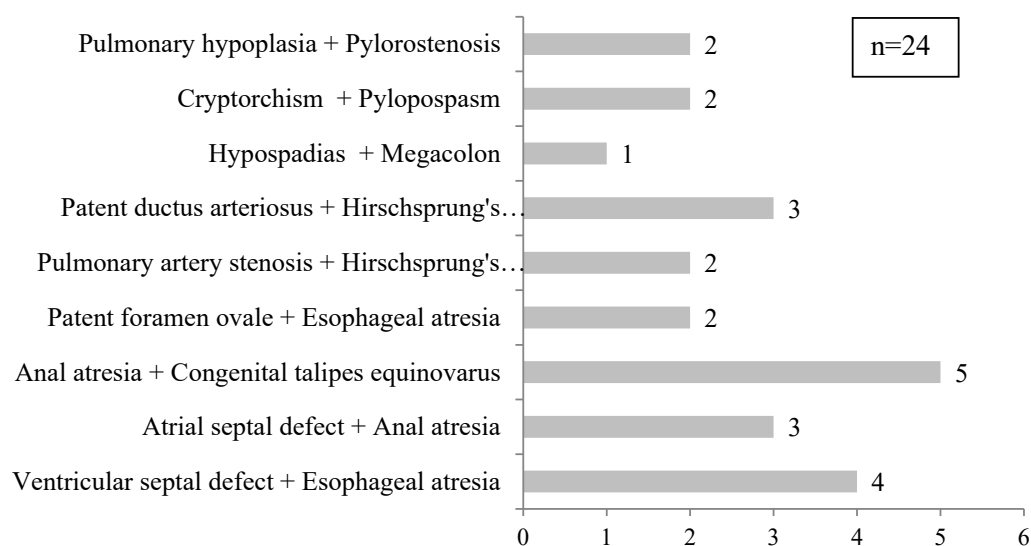


Fig. 2 Variants of combining congenital malformations of various organs

Probable factors for the development of gastrointestinal malformations are given in Table 2. In every third woman, pregnancy with a child with CMGIT proceeded with toxicosis of the first and second trimesters (35.4% and 29.2%, respectively), which was more common than in the group of children without CMGIT (7.3% and 8.3%, respectively).

Anemia of the first half of pregnancy, threatened abortion, and fetoplacental insufficiency occurred more often in mothers who gave birth to children with CMGIT. Every fourth (23.8%) woman during pregnancy with a child with CMGIT had a respiratory tract infection or exacerbation of chronic pathology of other organs and systems. Chronic intrauterine fetal hypoxia was more often documented in patients with CMGIT (14.6%).

Examination for infection with intracellular pathogens during pregnancy revealed specific IgG in 15.6% (in 5 mothers to CMV, in 12 mothers to HSV-1,2, in 5 to EBV, in 4 mothers to Tox.g).

Signs of morphofunctional immaturity were more frequently observed in children with CMGIT compared to the subgroup without defects (18.8% and 5.7%, respectively). Asphyxia during childbirth was observed in 15.6% of children with CMGIT. Also, mothers of children with CMGIT were more likely to take medications during pregnancy and were more likely to be exposed to occupational hazards.

Discussion. In most leading countries of the world, congenital malformations are among the most common diseases in newborns and children of the first year of life [17, 23]. In the structure of perinatal and infant mortality in Europe and America, congenital malformations take first place [24]. In Ukraine, congenital malformations also occupy second-third place in the structure of causes of death. In the structure of congenital malformations of the gastrointestinal tract, they occupy 4th place. In our study, the frequency of gastrointestinal tract malformations was 2.14 per 10,000, while in Ukraine their frequency ranges from 8.4-9.7 per 10,000 newborns. In the structure of gastrointestinal tract malformations, the conducted study revealed the prevalence of anal atresia, esophageal atresia, and pylorospasm, which coincides with the results of other studies [25].

The causes of CMGIT are diverse, difficult to detect and can be caused by genetic, infectious, environmental factors

or have a multifactorial nature. Occupational hazards in parents, according to many authors, are the most significant risk factor for the occurrence of CM, which was confirmed by our studies. It has been proven that there is a direct relationship between an infectious disease in the mother and the frequency of formation of such congenital defects as gastroschisis, omphalocele, small intestinal atresia and rectal atresia. It should be noted the special role of pathogens with an intracellular development cycle (viruses) in connection with their tropism to embryonic tissues, as well as a significant prevalence in the general population in pregnant women. At the same time, a mandatory condition for the formation of CM are periods of intensive intestinal tube organogenesis and the action of an intracellular pathogen combined in time [26, 27].

The uncontrolled use of antibiotics, hormonal drugs, and food additives is of great importance in increasing the prevalence of CM. The teratogenic effect of some drugs has been proven: antimetabolites (aminopterin, 6-mercaptopurine), alkylating compounds (dopamine, cyclophosphamide, thiophosphamide), and antitumor antibiotics (actinomycin, sarcolysin, etc.). Our study confirmed the effect of taking antibacterial drugs on the development of CM, namely, more often atresia of the anus and esophagus.

Prospects for further research. The identification of specific prenatal diagnostic markers of congenital malformations of the gastrointestinal tract is promising in terms of early diagnosis and timely therapeutic correction of this pathology.

Conclusion. Congenital malformations of the gastrointestinal tract are highly prevalent, often combined with other malformations. In the structure of congenital malformations of the gastrointestinal tract, atresia of the anus and esophagus prevail. The identified probable factors of congenital malformations of the gastrointestinal tract include toxicosis of pregnancy, fetoplacental insufficiency, anemia and infections in the mother, bad habits, intrauterine infections, use of medications during pregnancy, morphofunctional immaturity of the fetus, premature birth.

Table 2

Probable factors for the development of gastrointestinal tract defects in children

Indicator	Children with CMGIT (n=96)		Children of the comparison group (n=96)		χ^2	P
	Абс.	%	Абс.	%		
Pregnancy:						
First	35	36,4	45	46,8		
Second	30	31,3	42	42,8		
Third	24	25,0	8	8,3		
Fourth and more	7	7,3	3	3,1	1,52	>0,05
The course of pregnancy:						
Toxicosis of the I half	34	35,4	7	7,3		
Toxicosis of the II half	28	29,2	8	8,3		
Anemia of the I half	18	18,8	5	5,2		
Anemia of the II half	15	15,6	2	2,0		
Nephropathy	12	12,5	4	4,2	12,56	<0,01
Threatened abortion	27	28,1	11	11,4	8,67	<0,01
Fetoplacental insufficiency	11	11,5	2	2,1	7,56	<0,05
SARS during pregnancy	23	23,8	8	8,3	7,44	<0,05
Chronic intrauterine infection	14	14,6	5	7,3	8,12	<0,05
Specific IgG:						
to 1 pathogen	15	15,6	5	5,2		
to 2 pathogens	11	11,5	-	-	6,99	<0,05
Childbirth:						
On-term	67	68,7	88	91,6		
Premature	29	30,2	8	8,3	12,43	<0,01
Prematurity						
I	18	18,8				
II	9	9,4				
III	2	2,1	8	8,3	11,67	<0,01
Morphofunctional immaturity	12	12,5	3	3,1	8,23	<0,05
Asphyxia during childbirth	15	15,6	4	4,7	7,41	<0,05
Prolonged jaundice	18	18,8	5	5,7	7,11	<0,05
Intrauterine growth retardation	9	9,4	2	2,1	6,53	<0,05
Medication use during pregnancy (antibiotics, hormonal drugs, NSAIDs)	18	18,8	2	2,1	6,77	<0,05
Occupational hazards	7	7,3	5	5,2	1,66	>0,05
Bad habits	13	13,5	4	4,1	6,18	<0,05

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References:

1. Perin J, Mai CT, De Costa A, Strong K, Diaz T, Blencowe H, et al. Systematic estimates of the global, regional and national under-5 mortality burden attributable to birth defects in 2000-2019: a summary of findings from the 2020 WHO estimates. *BMJ Open*. 2023;13(1): e067033. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067033>. PMID: 36717144; PMCID: PMC9887698.
2. Morris JK, Wellesley DG, Barisic I, Addor MC, Bergman JEH, Braz P, et al. Epidemiology of congenital cerebral anomalies in Europe: a multicentre, population-based EUROCAT study. *Arch Dis Child*. 2019;104(12):1181-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316733>. PMID: 31243007.
3. Verteletskyi Vle, Yevtushok BA, Zymak-Zakutnia NO, Kalynka SO, Korzhynskyi YuS, Lapchenko SF, et al. Vrodzheni vady rozvytku, Polissia, Chornobyl [Birth defects, Polissia, Chornobyl]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna*. 2016;6(2):5-14. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VI.2.20.2016.1> (in Ukrainian)
4. Spakhi OV, Kokorkin OD, Pakholchuk OP. Analiz osnovnykh chynnykiv ryzyku rozvytku vrodzhenykh vad sechovoi systemy u ditei [To the question of optimization of diagnostics and treatment of congenital anomalies of urinary tract for the children]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna*. 2016;6(1):38-41. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VI.1.19.2016.7> (in Ukrainian)
5. Antypkin YuH, Volosovets OP, Maidannik VH, Berezenko VS, Moiseienko RO, Vyhovska OV, et al. Stan zdorov'ia dytiachoho naselennia – maibutnie krainy (chastyna 2) [Child health status – the future of the country (part 2)]. *Zdorovia dytyny*. 2018;13(2):142-52. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.2.2018.129546> (in Ukrainian)
6. Pasiieshvili NM. Analiz perynatalnoi zakhvoriuvanosti ta smertnosti v umovakh perynatalnoho tsentru ta shliakhy yii znyzhennia [The analysis of perinatal morbidity and mortality in conditions of perinatal center and the ways of its decrease]. *Scientific Journal «ScienceRise»*. 2016;1/3:37-43. DOI: <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.59267>
7. Lee JA, Lee SM, Chung SH, Lee JH, Shim JW, Lim JW, et al. Major Congenital Anomalies in Korean Livebirths in 2013-2014: Based on the National Health Insurance Database. *J Korean Med Sci*. 2023;38(39): e304. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e304>. PMID: 37821084; PMCID: PMC10562182.

8. Boyle B, Addor MC, Arriola L, Barisic I, Bianchi F, Csaky-Szunyogh M, et al. Estimating Global Burden of Disease due to congenital anomaly: an analysis of European data. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018;103(1): F22-F28. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311845>. PMID: 28667189; PMCID: PMC5750368.
9. Sharhorodska Ye B. Vrodzheni vady sertsia sered novonarodzhennykh ditei: henetychni aspekty (ohliad literatury) [Congenital heart defects among newborns: genetic aspects (literature review)]. Series «Medicine». 2019;38:79-95. DOI: <https://periodicals.karazin.ua/medicine/article/view/14349> (in Ukrainian)
10. Given JE, Loane M, Garne E, Nelen V, Barisic I, Randrianaivo H, et al. Gastroschisis in Europe – A Case-malformed-Control Study of Medication and Maternal Illness during Pregnancy as Risk Factors. Paediatr Perinat Epidemiol. 2017;31(6):549-59. DOI: <https://doi.org/10.1111/ppe.12401>. PMID: 28841756.
11. Baldacci S, Santoro M, Mezzasalma L, Pierini A, Coi A. Medication use during pregnancy and the risk of gastroschisis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Orphanet J Rare Dis. 2024;19(1):31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02992-z>. PMID: 38287353; PMCID: PMC10826191.
12. Klimanskyi RP. Optymizatsiia likuvannia novonarodzhennykh z vadamy rozvytku shlunkovo-kyshkovoho traktu, shcho asotsiovani z persystuiuchymy vnutrishnoklitynnymy zbudnykamy [Optimizing the treatment of newborns with gastrointestinal malformations associated with persistent intracellular pathogens] [avtoreferat]. Vinnytsia, 2017. 24c. (in Ukrainian)
13. Global PaedSurg Research Collaboration. Mortality from gastrointestinal congenital anomalies at 264 hospitals in 74 low-income, middle-income, and high-income countries: a multicentre, international, prospective cohort study. Lancet. 2021;398(10297):325-39. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00767-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00767-4). PMID: 34270932; PMCID: PMC8314066.
14. Rahman NA, Abdullah MY, Abidin M'Z, Nah SA; MYPaedSurg Research Collaboration. Burden and mortality of congenital gastrointestinal anomalies: insights from a nationwide cohort study. Pediatr Surg Int. 2024;40(1):270. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-024-05844-4>. PMID: 39402403.
15. Black AJ, Lu DY, Yefet LS, Baird R. Sex differences in surgically correctable congenital anomalies: A systematic review. J Pediatr Surg. 2020;55(5):811-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.01.016>. PMID: 32061363.
16. Xie X, Pei J, Zhang L, Wu Y. Global birth prevalence of major congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2025;25(1):449. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21642-6>. PMID: 39905325; PMCID: PMC11796082.
17. Kancherla V, Sundar M, Tandaki L, Lux A, Bakker MK, Bergman JE, et al. Prevalence and mortality among children with anorectal malformation: A multi-country analysis. Birth Defects Res. 2023;115(3):390-404. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.2129>. PMID: 36401554; PMCID: PMC9898144.
18. de Blaauw I, Stenström P, Yamataka A, Miyake Y, Reutter H, Midrio P, Wood R, Grano C, Pakarinen M. Anorectal malformations. Nat Rev Dis Primers. 2024;10(1):88. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00574-2>. PMID: 39572572.
19. Dewan PA, Mill PJ. Anorectal Malformations and Hirschsprung Disease: A 30-Year Retrospective Outreach Review. Cureus. 2025;17(3): e79987. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.79987>. PMID: 40182364; PMCID: PMC11964783.
20. Cho H, Song IG, Lim Y, Cho YM, Kim HS. Neurodevelopmental outcomes among children with congenital gastrointestinal anomalies using Korean National Health Insurance claims data. Sci Rep. 2024;14(1):23442. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74515-0>. PMID: 39379559; PMCID: PMC11461865.
21. Khanam A, Abqari Sh, Khan RA. Congenital heart defects in children with Gastro-intestinal malformations. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022;4:22-7; DOI: <http://dx.doi.org/10.15574/PP.2022.92.22>
22. Guner YS, Delaplain PT, Zhang L, Di Nardo M, Brogan TV, Chen Y, et al. Trends in Mortality and Risk Characteristics of Congenital Diaphragmatic Hernia Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation. ASAIO J. 2019;65(5):509-15. DOI: <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000000834>. PMID: 29863628; PMCID: PMC6251767.
23. Mamasoula C, Addor MC, Carbonell CC, Dias CM, Echevarria-Gonzalez-de-Garibay LJ, Gatt M, et al. Prevalence of congenital heart defects in Europe, 2008-2015: A registry-based study. Birth Defects Res. 2022;114(20):1404-16. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.2117>. PMID: 36345679; PMCID: PMC10098845.
24. Ludwig K, De Bartolo D, Salerno A, Ingravalle G, Cazzato G, Giacometti C, et al. Congenital anomalies of the tubular gastrointestinal tract. Pathologica. 2022;114(1):40-54. DOI: <https://doi.org/10.32074/1591-951x-553>. PMID: 35212315; PMCID: PMC9040549.
25. Xu H, Liu W, Liu C, Zhai Y, Zhao H, Guo R, et al. Case report: Ileocecal preservation for multiple small intestinal duplications. Front Pediatr. 2023;11:1205155. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1205155>. PMID: 37342532; PMCID: PMC10277474.
26. Shetty N, Mantri S, Agarwal S, Potdukhe A, Wanjari MB, Taksande AB, et al. Unraveling the Challenges: A Critical Review of Congenital Malformations in Low Socioeconomic Strata of Developing Countries. Cureus. 2023;15(7): e41800. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.41800>. PMID: 37575853; PMCID: PMC10422057.
27. Chaulo W, Nyanza EC, Asori M, Thomas DSK, Mashuda F. A retrospective study of congenital anomalies and associated risk factors among children admitted at a tertiary hospital in northwestern Tanzania. PLOS Glob Public Health. 2024;4(5): e0003177. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0003177>. PMID: 38691565; PMCID: PMC11062536.

АНАЛІЗ ЧИННИКІВ ТА СТРУКТУРА УРОДЖЕНИХ ВАД ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В ДІТЕЙ

Т. В. Сорокман, С. В. Сокольник

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

Резюме.

Уроджені вади розвитку шлунково-кишкового тракту (УВРШКТ) займають четверте місце у структурі вроджених вад розвитку у новонароджених.

Мета – проаналізувати чинники та структуру уроджених вад шлунково-кишкового тракту в дітей.

Матеріали і методи дослідження. Проведено ретроспективне когортне епідеміологічне дослідження УВРШКТ в Чернівецькій області з детальним аналізом ймовірних чинників розвитку вад у 96 дітей із УВРШКТ. Групу порівняння становили 96 дітей без УВРШКТ. Основною одиницею зберігання інформації була «Анкета обстеженої дитини», на якій фіксувалися та

поєднувалися всі дані єдиним кодом, що був автоматично генерованим для кожної дитини і оброблені загальноприйнятими в медицині методами варіаційної статистики. Це дослідження отримало схвалення комісії з питань етики. Дизайн дослідження та всі методи, використані в цьому дослідженні, були розглянуті та схвалені комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 4 від 12/2024).

Результати дослідження. Серед усіх УВР частка УВРШКТ становила 9,9%. Перше рейтингове місце у структурі УВРШКТ належить атрезії ануса (13,5%), друге – атрезії стравоходу (12,5%), третє – пілороспазму (11,5%). Найрідше траплялися вади підшлункової залози (3,1%), хвороба Гіршпрунга та евертація петель кишечника (4,1%). У кожній четвертій дитини траплялося поєднання УВРШКТ з вадами розвитку інших органів. За наявності у дитини УВРШКТ вагітність перебігала з токсикозом першої та другої половини (відповідно 35,4% та 29,2%). Анемія першої половини вагітності, загроза переривання вагітності фетоплацентарна недостатність траплялися частіше у матерів, які народили дітей із УВРШКТ. 23,8% жінок під час вагітності дитиною із УВРШКТ перенесли інфекцію респіраторного тракту або загострення хронічної патології інших органів та систем. Обстеження на наявність інфікованості внутрішньоклітинними збудниками під час вагітності виявили специфічні Ig G у 15,6% випадків народження дітей із УВРШКТ. Ознаки морфо-функціональної незрілості та асфіксії під час пологів частіше спостерігали у дітей із УВРШКТ (18,8% та 15,6% відповідно). Матері дітей із УВРШКТ частіше приймали ліки під час вагітності.

Висновок. Уроджені вади розвитку шлунково-кишкового тракту мають високу поширеність, часто поєднуються з іншими вадами розвитку. У структурі уроджених вад шлунково-кишкового тракту переважають атрезії ануса та стравоходу. Виділені ймовірні чинники уроджених вад шлунково-кишкового тракту включають токсикози вагітності, фетоплацентарну недостатність, анемію та інфекції у матері, вживання медикаментів під час вагітності, шкідливі звички, внутрішньоутробні інфекції, морфофункціональна незрілість плода, передчасні пологи.

Ключові слова: діти, уроджені вади шлунково-кишкового тракту, структура та ймовірні чинники вад.

Contact information:

Tamila Sorokman – MD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: t.sorokman@gmail.com

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507477935>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8219-2017>

Snizhana Sokolnyk – MD, PhD, prof., Department of Pediatrics and Medical Genetics Bukovinian State Medical University Theatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine

e-mail: sokolnyk.snizhana@bsmu.edu.ua

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202751144>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-1439-2017>

Контактна інформація:

Сорокман Таміла Василівна – д.мед.н., професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна)

e-mail: t.sorokman@gmail.com

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507477935>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8219-2017>

Сокольник Сніжана Василівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна)

e-mail: sokolnyk.snizhana@bsmu.edu.ua

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202751144>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-1439-2017>



Received for editorial office on 18/02/2025
Signed for printing on 20/06/2025

UDC: 378.046-021.68:614.253.1/.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.4

DIRECTIONS FOR IMPROVING THE QUALITY OF POSTGRADUATE EDUCATION OF PHYSICIANS

**N. Kaspruk¹, S. Batranovska²,
S. Melnychuk², T. Unhuryan²,
T. Kopchuk², A. Petryuk²**

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

The pursuit and implementation of advanced information technologies in diagnostic and therapeutic processes are of paramount importance. It is essential to incorporate both national pedagogical experience and the educational practices of countries within the European educational space. Innovative teaching methods that facilitate a deeper understanding of theoretical concepts and support the acquisition of practical skills are fundamental to the evolving system of continuous professional development for medical practitioners. A key component in maintaining the quality of state-regulated postgraduate medical education, particularly in the context of ongoing healthcare reform in Ukraine, should be ensuring access to the full spectrum of educational formats utilized by international counterparts.

The aim of this study is to highlight the benefits of applying innovative teaching methods during postgraduate internship training, with consideration for the specific characteristics of individual disciplines and interdisciplinary integration, in order to improve the overall quality of postgraduate medical education.

Materials and methods. Over a five-year period, faculty members from the departments of Clinical Immunology, Allergology, Endocrinology, and Pharmacology evaluated the effectiveness of teaching the course «Clinical Immunology and Allergology» and assessed the retention of pharmacological knowledge during thematic advanced training cycles and internship programs. The study encompassed various specialties, including General Practice–Family Medicine, Dermatovenereology, Anesthesiology and Intensive Care, and Dentistry.

Results. In the initial phase, baseline knowledge regarding the diagnosis and treatment of allergic disorders was assessed through written testing. Correct answers were obtained in 55% of cases, with the lowest scores recorded among dental interns (approximately 50%).

To enhance training outcomes, a survey was conducted among 75 interns who had completed training over the previous two years. A total of 95% positively evaluated the use of interactive teaching methods and confirmed their suitability for postgraduate education. However, 5% of respondents reported challenges related to mastering digital tools and managing time constraints. According to discussions with faculty members, the implementation of these methods led to improved independent preparation, increased engagement in clinical case discussions, heightened motivation to learn, enhanced clinical reasoning skills, and the development of confidence in articulating professional opinions. By the end of the training program, 97% of participants achieved positive outcomes on final assessments.

Conclusions. Contemporary higher medical education must cultivate a learning environment capable of preparing competitive and competent healthcare professionals who can function effectively, make rapid decisions under wartime and other challenging conditions, and engage in lifelong professional development.

To improve the quality of postgraduate medical education – especially when in-person instruction is limited or infeasible – the adoption of a comprehensive set of innovative teaching approaches, particularly those based on distance learning, has demonstrated clear pedagogical advantages. This modality enables learners to actively participate in the educational process despite physical separation, through the use of modern digital technologies. A review of scientific and methodological literature confirms that the integration of modern pedagogical innovations into higher medical education significantly supports physicians' professional development and facilitates their effective integration into the unified European professional space.

Keywords: Postgraduate Education, Interns, Continuing Professional Development, Independent Work, Distance Learning.

Introduction

In the context of contemporary medicine, the pursuit and implementation of advanced information technologies in diagnostic and therapeutic processes are of paramount importance. It is essential to incorporate both national pedagogical experience and the educational practices of countries within the European educational space.

Insufficient familiarity with rapidly evolving technologies, alongside objective, technical, and motivational barriers to the effective application of acquired knowledge in clinical practice, often results in suboptimal diagnostic and therapeutic interventions [1, 2]. Furthermore, time constraints in analyzing available data necessitate the optimization of critical thinking skills.

The evolving demands of modern medical education require the adoption of innovative teaching methodologies employed in countries with advanced healthcare systems [10]. Educators recognize the imperative to integrate domestic medical education into the international framework by modernizing training programs. Such programs must align with European treatment protocols and standards, leveraging modern information technologies, facilitating hands-on experience with state-of-the-art medical equipment, and incorporating telemedicine solutions [4]. Thus, medical education is transforming into an innovative ecosystem, enabling trainees to cultivate lifelong learning skills and apply knowledge in practical settings [6-10].

Innovative teaching methods that facilitate a deeper understanding of theoretical concepts and enhance the acquisition of practical skills are fundamental to the continuous professional development of medical practitioners [11].

A key component in maintaining the quality of state-regulated postgraduate medical education, particularly during Ukraine's ongoing healthcare reform, is ensuring access to the full spectrum of educational formats utilized by international counterparts.

The aim of this study is to highlight the benefits of innovative teaching methods in postgraduate internship training, with consideration for discipline-specific requirements and interdisciplinary integration, to improve the overall quality of postgraduate medical education.

Materials and methods

Over a five-year period, faculty members from the Departments of Clinical Immunology, Allergology, Endocrinology, and Pharmacology evaluated the effectiveness of teaching the discipline «*Clinical Immunology and Allergology*» and assessed the retention of pharmacological knowledge during thematic advanced training cycles and internship programs. The study encompassed multiple specialties, including General Practice – Family Medicine, Dermatovenereology, Anesthesiology and Intensive Care, and Dentistry.

Results and discussion. In the initial phase, baseline knowledge regarding the diagnosis and treatment of allergic disorders was assessed through written testing. Correct answers were recorded in 55% of cases, with the lowest scores observed among dental interns (approximately 50%).

To enhance training outcomes, a survey was conducted among 75 interns who had completed training within the preceding two years. A total of 95% of respondents positively evaluated the implementation of interactive teaching methods and confirmed their suitability for postgraduate medical education. However, 5% of participants reported challenges related to mastering digital tools and time constraints. According to faculty feedback, the introduced methods improved independent preparation, increased engagement in clinical case discussions, heightened motivation for learning, enhanced clinical reasoning skills, and fostered confidence in articulating professional viewpoints. By the conclusion of the training program, 97% of participants achieved positive results in final assessments.

Global trends in postgraduate education emphasize a shift toward greater emphasis on self-directed learning, reducing reliance on traditional instructor-led teaching [1, 2]. In modern pedagogical practice, independent work is regarded as a critical learning modality, enabling trainees to utilize evidence-based medicine principles, analyze educational materials during and beyond formal sessions, develop analytical competencies, and refine time-management skills.

As mandated by regulatory standards, independent work constitutes an integral component of the educational

process. At the department level, interns conduct self-guided study without direct teacher involvement but under faculty supervision, representing a structured approach to curriculum delivery. This includes diverse activities mirroring real-world clinical practice: reviewing textbooks and specialized literature, designing patient assessment algorithms, completing test-based assessments, and preparing topic-specific presentations.

The ongoing economic, political, and social transformations in Ukraine have necessitated the adoption of innovative educational approaches, particularly distance learning. This modality offers significant advantages, including expanded access to educational services, while simultaneously demanding greater pedagogical expertise. Educators must now not only facilitate the cognitive process but also enhance their creative teaching methodologies and continuously upgrade their qualifications to align with technological advancements. Importantly, distance learning positively impacts trainees by fostering self-organization skills, stimulating intellectual growth, and improving technological literacy through the use of modern digital tools.

Practical experience reveals considerable variability in interns' preparedness for independent learning. While the majority demonstrate high motivation and successfully assimilate training materials, isolated cases of inadequate self-organization skills necessitate individualized teaching approaches. One effective strategy involves assigning independent presentation tasks with subsequent group discussions, which helps develop crucial professional competencies. The fundamental objective of such independent work is to establish a comprehensive knowledge framework that interns can autonomously apply in their clinical practice.

A critical aspect of professional development involves understanding and adhering to medical ethics and deontological principles. This encompasses both interprofessional communication – particularly in competitive environments – and patient interactions, where an individualized psychological approach becomes increasingly important, especially with challenging cases.

From our perspective, one of the most pressing challenges lies in the insufficient time allocated to key disciplines such as pharmacology, clinical immunology, and allergology. This curricular limitation, combined with suboptimal teaching of clinical pharmacology and inadequate knowledge retention at the undergraduate level, results in unsatisfactory long-term knowledge retention. Consequently, many practitioners demonstrate limited ability to apply fundamental skills in these disciplines during clinical practice, as evidenced by poor performance in final assessments.

In this context, distance learning technologies utilizing digital resources – including electronic textbooks, lecture presentations, instructional videos, reference materials, databases, and official documentation from the Ministry of Health of Ukraine – represent the most viable solution.

However, both literature evidence and our practical experience confirm that optimal results in postgraduate education require a balanced integration of traditional

face-to-face instruction with various distance learning modalities. The most effective implementation of modern computer-based training and video technologies occurs when combined with conventional printed materials and supported by skilled educators.

Faculty members consistently enhance the quality of intern training through continuous refinement of practical competencies. This includes developing emergency care proficiency, improving interpretation skills for laboratory and instrumental data, mastering contemporary diagnostic techniques, and extensively incorporating information technologies into the educational process.

A fundamental objective of the curriculum involves equipping interns with the ability to establish diagnostic pathways, perform differential diagnosis, and formulate definitive diagnoses while creating comprehensive treatment and rehabilitation plans. Participants in postgraduate medical education programs must demonstrate clinical reasoning that integrates interdisciplinary knowledge, enabling them to develop appropriate diagnostic strategies, establish working diagnoses to guide therapeutic decisions, select optimal pharmacotherapy, and implement competent approaches to patient rehabilitation and disease prevention.

Contemporary medical education effectively merges conventional practical training with advanced simulation methodologies utilizing modern manikins and simulators at the Simulation Center of Bukovinian State Medical University. These simulation techniques enable instructors to recreate clinical scenarios while providing objective assessment and monitoring of intern performance. Through this approach, postgraduate trainees acquire proficient technical skills and enhance practical competencies essential for clinical practice. The methodology facilitates both individualized instruction and timely incorporation of emerging clinical topics aligned with current treatment standards. Our program specifically offers interns opportunities to refine emergency management skills for allergic conditions on the basis of the Simulation Center.

These developments demonstrate that modern medical education has successfully integrated traditional practical

training with innovative simulation technologies and distance learning modalities.

The advancement of postgraduate medical education in Ukraine remains critically important, necessitating sustained financial support and systematic professional development opportunities. This includes not only programs offered by postgraduate education faculties but also specialized courses, international internships, online learning platforms, and participation in both domestic and international scientific forums organized by professional associations [6].

Conclusions

Modern higher medical education must cultivate a learning environment capable of producing competitive and competent healthcare professionals. Such professionals should demonstrate the ability to perform their duties effectively, make critical decisions under challenging circumstances (including wartime conditions), and engage in continuous professional development throughout their careers.

To enhance the quality of postgraduate medical education – particularly when in-person attendance at institutions is restricted or impossible – the implementation of innovative teaching methodologies has demonstrated significant pedagogical advantages. Among these, distance learning has emerged as a particularly valuable approach, enabling remote participation in the educational process through digital technologies while maintaining academic rigor. A comprehensive review of scientific literature and methodological publications confirms that incorporating modern pedagogical innovations in medical education effectively supports physicians' professional growth. These approaches not only facilitate the creative development of clinical competencies but also promote successful integration into the unified European professional healthcare community.

Conflict of interest: none.

Funding sources: self-funded.

References:

1. Ministerstvo osvity i nauky Ukrainy. Ukrainskyi instytut naukovo-tekhnichnoi ekspertyzy ta informatsii. Analitichna dovidka Realizatsiia priorytetnykh napriamiv rozvytku nauky i tekhniky ta otrymani rezultaty u 2023 r. [Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information. Analytical report Implementation of priority areas of science and technology development and results obtained in 2023]. Kyiv: UkrINTEI; 2024. 74s. (in Ukrainian)
2. Andrushchenko V. Yevropeyskyi pedahohichnyi dosvid ta natsionalnyi dosvid: harmonizatsiia priorytetiv [European pedagogical experience and national experience: harmonization of priorities]. Vyshcha osvita Ukrainy. 2014; 3:5-11. (in Ukrainian)
3. Barmina H. Stan ta perspektyvy medychnoi osvity v Ukraini. Apteka online. Ua [The state and prospects of medical education in Ukraine] [Internet]. 2017 [tsytovano 2025 Ber 4];6. Dostupno: <https://www.apteka.ua/article/401518> (in Ukrainian)
4. Ustinov OV. Problemy ta perspektyvy rozvytku medychnoi osvity v Ukraini: suchasni vyklyky [Problems and prospects for the development of medical education in Ukraine: modern challenges]. Ukrainskyi medychnyi chasopys [Internet]. 2023 [tsytovano 2025 Kvi 19]. Dostupno: <https://umj.com.ua/uk/novyna-241008-problemi-ta-perspektivi-rozvitku-medicchnoyi-osviti-v-ukrayini-suchasni-viklyki> (in Ukrainian)
5. Vashchuk FH, redaktor. Seriya «Ievrointehratsiia: ukrainnyi vymir» Vypusk 16. Intehratsii v yevropeyskyi osvittii prostir: zdobutky, problemy, perspektyvy: monohrafiia. Uzhhorod: ZakDU; 2011. 560 s. Novitni tekhnolohii v orhanizatsii navchalnoho protsesu. 4.1. Perekhid do innovatsiinykh tekhnolohii u vyshchii osviti – vymoha chasu [Transition to innovative technologies in higher education is the need of the hour]. s. 290-305. (in Ukrainian)
6. Kozak L. V. Doslidzhennia innovatsiinykh modelei navchannia u vyshchii shkoli [Research of innovative models of learning in higher education]. Osvitohichnyi diskurs [Internet]. 2014[tsytovano 2025 Liut 8];1:95-107. Dostupno: <https://www.od.kubg.edu.ua/index.php/journal/article/view/96> (in Ukrainian)

7. Kravchenko T, Lotysh N, Papinko R, Vasylchenko L. Navchannia v internaturi u voiennyi chas: hibrydniy variant [Wartime internship training: a hybrid option]. V: Materialy Mizhn. nauk.-prakt. konf. Aktualni problemy nauky, osvity i suspilstva v Ukraini ta sviti; 2022 Ver 29; Poltava. Poltava; 2022, s.29-31. Dostupno: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/11814> (in Ukrainian)
8. Symuliatsiine navchannia yak kontseptsii i metod [Simulation learning as a concept and method]. Daidzhest materialiv spetsializovanykh profesiynykh medychnykh vydan [Internet]. 2018 [tsytovano 2025 Sich 27]; 2:14-7. Dostupno: https://accemedin.com/img/content/materials/images/digest_2.pdf (in Ukrainian)
9. Pysarenko TV, Kuranda TK, Kvasha TK, Musina LA, Kochetkova OP, Paladchenko OF, ta in. Stan naukovy-innovatsiinoi diialnosti v Ukraini u 2020 rotsi: naukovy-analitychna zapyska [The state of scientific and innovative activity in Ukraine in 2020: scientific and analytical note]. Kyiv: UkrINTEI; 2021. 39 s. DOI: <http://doi.org/10.35668/978-966-479-124-0> (in Ukrainian)
10. Cheresniuk HS, Cheresniuk LV, Akhmedova AA. Deiaki pytannia pidhotovky likariv-interniv v suchasnykh umovakh reformuvannia systemy okhorony zdorov'ia [Some issues of training interns in the modern conditions of reforming the healthcare system]. V: Materialy navch.-metod. konferentsii Pidhotovka medychnykh kadriv u suchasnykh umovakh reformy systemy okhorony zdorov'ia Ukrainy; 2017 Liut 15; Vinnytsia. Vinnytsia; 2017, s.3-6. (in Ukrainian)
11. Medychna nauka v Ukraini: realnyi stan, problemy, perspektvy [Medical science in Ukraine: current state, problems, prospects]. Ukrainskyi medychnyi chasopys [Internet]. 2022 [tsytovano 2025 Sich 19];4:19-23. Dostupno: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-233338-medichna-nauka-v-ukrayini-realnij-stan-problemi-perspektivi> DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.150.233338> (in Ukrainian)

НАПРЯМКИ УДОСКОНАЛЕННЯ ЯКОСТІ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ

Н. М. Каспрук¹, С. О. Батрановська², С. П. Мельничук², Т. М. Унгуран², Т. Г. Кончук², А. Є. Петрук²

Буковинський державний медичний університет

(м. Чернівці, Україна)

Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології¹

Кафедра фармакології²

Резюме

Пошук і впровадження новітніх інформаційних технологій в діагностично-лікувальний процес має ключове значення. Важлива орієнтація як на вітчизняний педагогічний досвід, так і на надбання досвіду країн європейського простору освіти. Інноваційні методи, що будуть сприяти оптимальному розумінню теоретичних положень і складових актуальних тем для практикуючих лікарів та максимально можливого якісного оволодінню практичних навичок і вмінь у своїй лікарській спеціальності – це невід’ємна частина нової системи безперервного професійного розвитку медичних працівників. Обов’язковою складовою підтримання якісного рівня державної лікарської післядипломної підготовки на сучасному етапі реформування медицини в Україні слід вважати забезпечення умов для українських лікарів щодо усіх форм навчання, які застосовують наші іноземні колеги.

Мета – навести переваги використання інноваційних методів навчання лікарів-інтернів на післядипломному етапі освіти з урахуванням специфіки викладання дисциплін та міжпредметної інтеграції для удосконалення якості післядипломної освіти лікарів.

Матеріали та методи. Протягом 5 років на кафедрах клінічної імунології, алергології та ендокринології та фармакології викладачами проаналізовано якість викладання дисципліни «Клінічна імунологія та алергологія» та **виживаність** знань з фармакології на циклах тематичного удосконалення лікарів та інтернатурі, зокрема спеціальностей «Загальна практика-сімейна медицина», «Дерматовенерологія», «Анестезіологія та реанімація», «Стоматологія».

Результати та обговорення. На першому етапі була проведена оцінка вихідного рівня знань за даними базисного письмового контролю із діагностики та лікування алергопатології. Позитивні відповіді на тестові завдання вихідного рівня виявили у 55% випадків. Найнижчий бал демонстрували інтерни-стоматологи (до 50%).

З метою поліпшення якості навчання було проведено анкетування 75 лікарів-інтернів, які проходили навчання протягом останніх двох років. Виявлено, що 95% лікарів-інтернів позитивно оцінили використання інтерактивних методів навчання та відзначили доцільність їх використання у післядипломній освіті. Проте 5% лікарів визнали труднощі щодо оволодіння та застосування комп’ютерних технологій та брак часу.

Згідно з результатами обговорення із колегами, запропоновані нами методи навчання підвищили якість самостійної підготовки до занять, активності лікарів-інтернів під час обговорення клінічних кейсів, мотивацію до навчання, сприяли розвитку клінічного мислення, тренували вміння доводити власну позицію в професійній тематиці. Позитивні результати тестування на заключному етапі навчання зафіксували у 97% слухачів.

Висновки. Сучасна вища медична освіта спрямована на виконання своїх завдань шляхом формування освітнього середовища, яке дозволить виховати конкурентоспроможних та компетентних на ринку праці спеціалістів системи охорони здоров’я, здатних якісно та ефективно виконувати професійні обов’язки, швидко приймати рішення в умовах воєнного часу, постійно вдосконалюватися протягом професійного життя тощо.

Отже, для поліпшення якості післядипломної освіти лікарів, коли фізична присутність у закладах вищої медичної освіти обмежена або взагалі неможлива, педагогічною перевагою стало запровадження комплексу інноваційних методів навчання, в тому числі, дистанційного навчання – форми організації навчального процесу, учасники якого віддалені один від одного та взаємодіють за допомогою сучасних цифрових технологій. На підставі аналізу наукових досліджень та методичної літератури щодо впровадження інноваційних методів навчання у вищих медичних навчальних закладах показано, що підготовка лікарів із застосуванням сучасних педагогічних технологій дозволяє їм якісно і творчо удосконалювати свою професійну майстерність та ефективно працювати в єдиному професійному європейському просторі.

Ключові слова: післядипломна освіта, лікарі-інтерни, безперервний професійний розвиток, самостійна робота, дистанційне навчання.

Contact information:

N. Kaspruk – Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: kaspruk.nataliia@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-0574>

S. Batranovska – Teacher of the Vocational College at the Department of Pharmacology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: batranovska.svitlana@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2822-7314>

S. Melnychuk – Associate Professor, Department of Pharmacology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: pasevich.svitlana@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8784-178X>

T. Unhuryan – Teacher of the Vocational College at the Department of Pharmacology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: unhuryan.tetyana@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5872-2178>

T. Kopchuk – Associate Professor, Department of Pharmacology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: kopchuk.tamara@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-0243>

A. Petriuk – Associate Professor, Department of Pharmacology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: Petriuk.Anatolii@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2789-0579>

Контактна інформація:

Каспрук Наталія Михайлівна – к.мед.н., доцентка кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: kaspruk.nataliia@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-0574>

Батрановська Світлана Олександрівна – викладачка фахового коледжу на кафедрі фармакології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: batranovska.svitlana@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2822-7314>

Мельничук Світлана Петрівна – к.мед.н., доцентка кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: pasevich.svitlana@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8784-178X>

Унгурян Тетяна Миколаївна – к.мед.н., викладачка фахового коледжу на кафедрі фармакології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: unhuryan.tetyana@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5872-2178>

Копчук Тамара Григорівна – к.мед.н., доцентка кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: kopchuk.tamara@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-0243>

Петрюк Анатолій Євгенович – к.мед.н., доцент кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: Petriuk.Anatolii@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2789-0579>



Received for editorial office on 28/04/2025

Signed for printing on 20/06/2025

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

UDC: 618.4/.5:612.015.2:616.831-005-053.2

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.5

A. Davydenko¹, V. Pokhylko¹,
O. Kovalova², Yu. Cherniavska¹,
S. Tsvirenko¹, B. Soloviova¹

Poltava State Medical University¹ (Poltava, Ukraine),
Department of the Strategy for Universal Coverage
of the Population with Medical Services of the National
Health Service² (Kyiv, Ukraine)

PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT
OF HYPOXIC-ISHEMIC ENCEPHALOPATHY
IN FULL-TERM AND PREMATURE INFANTS
BORN FROM MOTHERS WITH METABOLIC
SYNDROME IN THE EARLY NEONATAL
PERIOD

Summary

Recent studies have demonstrated a direct association between hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and maternal overweight or obesity. HIE remains one of the leading causes of neonatal mortality and long-term neurological impairment in newborns. It represents a systemic condition affecting not only the central nervous system but also multiple peripheral organs, including the liver. One of the indirect biochemical indicators of hypoxic injury is elevated hepatic transaminase activity – specifically, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). Particular emphasis has been placed on the involvement of nitric oxide (NO) in the pathophysiology of HIE.

Objective: to analyze and identify risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy in full-term and premature infants born to mothers with metabolic syndrome, to build clinical prognostic models.

Materials and methods. The study cohort consisted of 125 neonates. The study cohort consisted of 125 neonates. Group 1 included infants born to mothers with metabolic syndrome who were diagnosed with HIE ($n = 45$), while Group 2 included infants born to mothers without metabolic syndrome and without clinical manifestations of HIE ($n = 79$). Nitrite concentrations were measured by quantifying the diazo compounds formed via reaction with sulfanilic acid, followed by a subsequent reaction with the Griess-Ilosvai reagent. The bioethical principles of the study were confirmed by the Commission on Ethical Issues and Bioethics of Poltava State Medical University (protocol No. 233 dated 21 December 2024). Statistical analysis was conducted using the STATA 14.0 software package. Statistical analysis was performed using the STATA 14.0 software package. The work was carried out within the research project of the Department of Paediatrics No. 1 with Neonatology of Poltava State Medical University “To develop clinical and laboratory criteria, methods for predicting and preventing metabolic disorders in young children” (state registration number 0120U102856, term of completion 2020-2024).

Results of the study and their discussion. Initial clinical assessments were performed immediately postnatally. Among term infants, the most frequently diagnosed conditions included neonatal depression syndrome, respiratory distress syndrome, heart failure, seizures, and muscular dystonia. In preterm infants, depression syndrome, muscular dystonia, and seizures were the predominant clinical manifestations. HIE in term neonates is typically characterized by multisystem involvement, whereas in preterm infants, clinical signs are predominantly neurological. A metabolic profile analysis confirmed the multisystemic nature of HIE. On day one of life, AST and ALT levels in preterm infants with HIE were significantly elevated compared to preterm infants without HIE ($p = 0.055$ and $p = 0.049$, respectively). The urinary nitrite level in preterm infants with HIE was significantly higher compared to that in preterm infants without HIE ($p = 0.025$). Similar findings were observed in term infants, where those with HIE exhibited elevated urinary nitrite levels ($p = 0.042$). Based on these data, we developed predictive models for the early neonatal onset of HIE. After adjusting for gestational age and ALT or AST activity, urinary nitrite concentration proved to be a reliable prognostic marker for HIE in both preterm and term neonates. The areas under the ROC curves for models incorporating urinary nitrite levels, gestational age, and either ALT or AST were 0.9952 and 0.9279, respectively.

Conclusions. HIE in neonates is associated with multisystem involvement, affecting various organs in addition to the central nervous system. In light of the systemic nature of the condition, potential metabolic biomarkers were evaluated. Among these, serum ALT and AST levels, as well as urinary nitrite concentration, emerged as significant risk factors for early neonatal HIE in infants born to mothers with metabolic syndrome. Due to the heterogeneity of the cohort in terms of gestational age, multiple logistic regression analysis with obligatory adjustment for gestational age was employed to ensure accurate interpretation of the findings. A predictive model for HIE development was constructed, incorporating urinary nitrite and ALT levels. Newborns diagnosed with HIE and born to mothers with metabolic syndrome require close monitoring of ALT and AST levels during the early neonatal period. Furthermore, urinary nitrite concentration serves as an optimal biomarker for predicting HIE onset.

Keywords: Metabolic Syndrome, Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, Newborns, Predictors of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, ALT, AST, Urinary Nitrites.

Introduction

Maternal obesity represents a significant prenatal risk factor for obstetric complications, preterm birth [1], neonatal morbidity associated with asphyxia [2], and potentially for cognitive and behavioral disorders in offspring [3]. Robust evidence indicates that an elevated maternal body mass

index is correlated with an increased risk of intrauterine fetal demise, stillbirth, and neonatal mortality [4]. Recent research has established a direct association between hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and maternal overweight or obesity [5]. HIE is one of the primary causes of neonatal mortality and long-term neurological disability. Approximately one-third

of infants diagnosed with HIE go on to develop neurological impairments such as psychomotor developmental delays, epilepsy, or cerebral palsy, and nearly 25% die within the first two years of life [6]. Despite the use of therapeutic hypothermia – whose efficacy is constrained by a limited therapeutic window and the severity of injury – there remains a critical need for early identification of biomarkers capable of accurately predicting both immediate and long-term adverse outcomes associated with HIE. HIE is systemic in nature, affecting not only the central nervous system but also other organs, including the liver. One indirect biochemical marker of hypoxic injury is the elevated activity of hepatic transaminases, specifically alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) [7].

Furthermore, multiple studies have demonstrated significantly elevated ALT and AST levels in neonates with HIE, with these elevations correlating with the severity of encephalopathy. In the study by Choudhary et al., mean ALT and AST levels were significantly higher in newborns with HIE compared to controls, with enzyme activity increasing proportionally to the severity of HIE [8]. Similar findings were reported by Elsadek, who observed significantly elevated ALT and AST levels in neonates with perinatal asphyxia, again showing a strong correlation with the severity of encephalopathy [9].

It is well established that newborns, particularly preterm infants, exhibit a deficiency of L-arginine – the primary substrate for nitric oxide (NO) synthesis. Additionally, they present with elevated concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of NO synthase, which further impairs nitric oxide production [10, 11]. Consequently, the role of nitric oxide (NO) in the pathogenesis of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) warrants special attention. NO is a critical vasoactive mediator involved in the regulation of vascular tone, the permeability of the blood-brain barrier, and plays a significant role in neuroinflammation and apoptosis [12]. Alterations in NO metabolite levels – specifically nitrates and nitrites in urine – are considered markers of endothelial dysfunction and the extent of ischemic tissue injury [13, 14]. Nitrites, as intermediate products of nitric oxide metabolism, possess high biological reactivity and accumulate rapidly in response to ischemia-reperfusion injury. Unlike nitrates, nitrite concentrations are more sensitive to acute fluctuations in nitric oxide metabolism, particularly in the context of inducible NO synthase activation triggered by hypoxia and inflammation [15]. The measurement of urinary nitrite levels represents a non-invasive diagnostic approach that can be adapted for neonatal monitoring. Nevertheless, there remains a paucity of comprehensive studies in both domestic and international scientific literature evaluating nitrite concentration as an independent predictive marker for the development of HIE.

Objective: To analyze and identify risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy in term and preterm infants born to mothers with metabolic syndrome during the early neonatal period and to develop clinical prognostic models.

Materials and methods. The study enrolled 125 neonates born at the Poltava Regional Clinical Hospital

named after M. V. Sklifosovsky. The cohort included both preterm and term infants, as existing evidence indicates that women with metabolic syndrome (MS) have a higher incidence of preterm birth [16]. Two primary groups were defined: the first group included infants born to mothers with MS who developed HIE ($n = 45$), and the second group comprised infants born to mothers without MS and without clinical manifestations of HIE ($n = 79$). Group 1 was further stratified into two subgroups: Subgroup 1A (30 infants) consisted of preterm newborns with HIE, and Subgroup 1B (15 infants) included term newborns with HIE. Group 2 was divided into Subgroup 2A (19 infants), comprising preterm infants without HIE, and Subgroup 2B (60 infants), consisting of term infants without HIE.

The criteria for classifying mothers into the MS group were the presence of three or more of the following criteria: elevated blood pressure ($>130/85$ mm Hg), hypertriglyceridemia (>1.7 mmol/L), reduced HDL cholesterol (<1.3 mmol/L), obesity, or elevated fasting glucose (>5.5 mmol/L) [17].

Diagnostic criteria for the HIE group of newborns were: moderate or severe birth asphyxia, including Apgar score ≤ 7 at 1 minute and ≤ 5 minutes, and/or umbilical artery acidemia ($\text{pH} < 7.0$); neurological symptoms persisting beyond 24 hours, including altered muscle tone, abnormal primitive reflexes, seizures, or signs of brainstem dysfunction.

Criteria for including children in the study: maternal metabolic syndrome, fulfillment of HIE diagnostic criteria, and admission to the post-intensive care unit.

The exclusion criteria were as follows: severe cardiac, hepatic or renal dysfunction at birth; hematological or congenital disorders; seizures attributable to electrolyte disturbances (hypocalcemia, hypoglycemia), birth trauma, intrauterine infections, inherited metabolic diseases or other congenital anomalies; previous therapeutic hypothermia.

Method of determining nitrates and nitrites in urine. Nitrite concentration was assessed by measuring diazo compounds formed in the reaction with sulfanilic acid, followed by coupling with α -naphthylamine (Griess reagent), producing red azo dyes with color intensity proportional to nitrite concentration. Nitrate concentration was determined by measuring nitrite after enzymatic reduction using hydrazine sulfate. For analysis, 0.2 mL urine aliquots were used [18, 19].

All studies were conducted in compliance with patient safety and ethical standards, following the principles of ICH Good Clinical Practice (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), the Declaration of Helsinki (1964/2000), and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (23.09.2009). The study protocol was approved by the Ethics and Bioethics Commission of Poltava State Medical University (Protocol No. 233, 21.12.2024).

Statistical analysis. For processing quantitative values, traditional methods of parametric and nonparametric statistics were employed. Qualitative characteristics, primarily expressed as percentages, were analyzed using nonparametric methods. For normally distributed data, the following statistical parameters were applied: mean (M) to determine central tendency; 95% confidence interval (CI) for the mean. Hypotheses regarding equality of

population means were tested using two-tailed Student's t-test. Comparisons of relative values (percentages) were performed using Fisher's exact two-tailed test. Relationships between count variables were assessed through binary and multiple Poisson regression analyses. All statistical analyses were conducted using STATA 14.0 software package.

The work was performed as part of the research project of the Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology at Poltava State Medical University titled «Development of Clinical and Laboratory Criteria, Methods for Prediction and Prevention of Metabolic Disorders in Young Children» (state registration number 0120U102856, implementation period 2020-2024).

Research results and their discussion

Initial analysis focused on the clinical condition of neonates. The frequency of principal clinical symptoms and syndromes associated with asphyxia showed minimal variation between term and preterm infants. In term infants of Group 1, the most frequently observed conditions were

depression syndrome, respiratory distress syndrome, heart failure, seizures, and muscular dystonia. Among preterm infants, depression syndrome, muscular dystonia, and seizures predominated (Table 1).

The clinical picture of HIE was multiorgan in both term and preterm infants, though with some differences in the frequency of the identified conditions between these groups. As expected, the most common pathology involved nervous system manifestations. It is quite logical that the most common pathology was manifestations from the nervous system. The frequency of depression syndrome and seizures was nearly identical in both term and preterm infants. Neurosonographic studies revealed that periventricular edema occurred significantly more frequently in term infants (Table 2).

Additionally, analysis of the resistance index (RI) of the anterior cerebral artery (ACA) showed that in preterm infants, RI values tended toward either extreme (0.8 or 0.6), while in term newborns these values clustered around median levels (Fig. 1)

Table 1

Frequency of the main clinical symptoms and syndromes associated with asphyxia among children of the examined groups, n (%)

Indicators	First group		p
	Group 1A (n=30)	Group 1B (n=15)	
Seizures	6 (20,0)	5 (33,3)	0,464
Depression	22 (73,3)	9 (60,0)	0,362
Muscular dystonia	12 (40,0)	4 (26,7)	0,514
Heart failure	4 (13,3)	7 (46,7)	0,026
Respiratory disorders	22 (73,3)	9 (60,0)	0,497
Oliguria	3 (10,0)	3 (20,0)	0,384
Food intolerance	6 (20,0)	3 (20,00)	0,998

Table 2

Rate of neurosonographic changes among infants of the examined groups, n (%)

Indicators	First group		p
	Group 1A (n=30)	Group1B (n=15)	
Periventricular edema	6 (20,0)	8 (53,33)	0,067
Subepyndema cysts	9 (30,0)	3 (20,0)	0,510
Ventriculodilatation	3 (10)	1 (6,67)	0,593
Hydrocephalic syndrome	4 (13,3)	2 (13,3)	0,429
IVH I-II	6 (20,0)	2 (13,3)	0,458

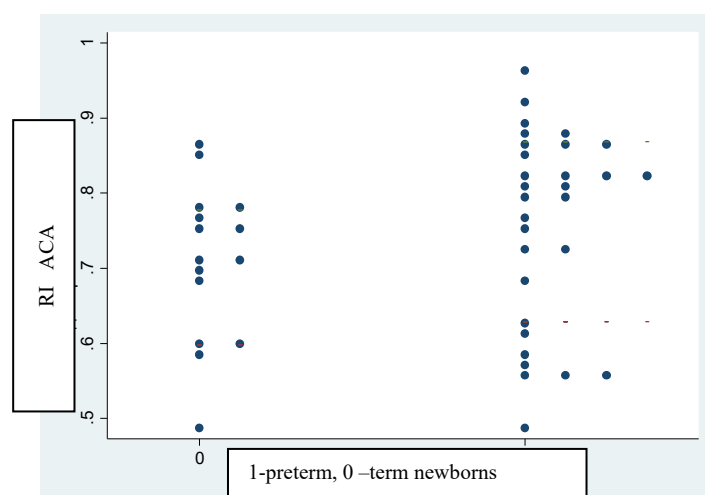


Fig. 1. Distribution of the IR index of the anterior cerebral artery in full-term and premature children with HIE

The frequency of respiratory disorders showed no significant difference between term and preterm infants ($p=0.497$, Table 1). Cardiovascular failure was diagnosed significantly more often in term infants compared to preterm infants (46.7% vs 13.3%, $p=0.026$, Table 1).

The obtained data suggest that HIE in term infants involves multiple organ system injuries, while in preterm infants most clinical manifestations primarily affect the nervous system. We propose that when such symptoms appear in preterm infants, their hypoxic origin should be primarily considered rather than attributed solely to organ system immaturity, as delayed detection and correction

of early manifestations may lead to long-term adverse consequences.

To address one of our study objectives – developing a predictive model for HIE progression in term and preterm infants – we analyzed their metabolic profiles, which further confirmed the multiorgan manifestations of HIE.

Our findings showed that on the first day of life, preterm infants with HIE had significantly higher AST and ALT levels compared to preterm infants without HIE. In contrast, term infants demonstrated nearly identical ALT and AST levels regardless of HIE presence, with no statistically significant differences (Table 3).

Table 3

Mean values of metabolic indicators reflecting internal organ damage associated with asphyxia in study group infants on the first day of life, M (95% CI)

Indicators	First group		Second group		p
	Group 1A (n=30)	Group 1B (n=15)	Group 2A (n=19)	Group 2B (n=60)	
LDH, U/l	914,7 (771,7-1057,7)	776,1 (707,84-844,37)	1408,7 (241,3-3058,8)	1029,5 (676,8-8824,7)	0,412 [*] 0,751 [#]
AST, U/L	66,84 (39,09-94,6)	72,89 (30,91-114,87)	39,13 (31,35-46,91)	47,66 (38,94-56,39)	0,055 [*] 0,220 [#]
ALT, U/l	31,92 (17,68-46,16)	32,04 (7,17-58,57)	17,2 (12,95-21,45)	37 (5,28-68,71)	0,049 [*] 0,767 [#]
Creatinine, mmol/l	67,83 (58,51-77,15)	73,2 (58,56-87,83)	67,62 (59,85-75,39)	50,33 (33,42-67,24)	0,971 [*] 0,011 [#]
Glucose, mmol/l	3,70 (3,00-4,4)	4,31 (3,21-5,41)	3,93 (3,19-4,67)	4,58 (3,39-5,51)	0,677 [*] 0,251 [#]

Note: * – p between groups 1A and 2A; # – p between groups 1B and 2B

However, on day 6 of life, significantly higher AST levels were observed in term infants with HIE compared to those without HIE ($p=0.034$). This finding suggests prolonged effects of hypoxic damage and reduced compensatory capacity against hypoxia (Table 4).

Given the multiorgan nature of HIE-associated injuries, we focused on investigating nitric oxide's role in asphyxia pathogenesis and clinical manifestations, since vascular remodeling at birth requires interaction of multiple vasoactive mediators, with nitric oxide being predominant. Furthermore, this metabolite – along with others (interleukins, tumor

necrosis factor alpha [TNF- α], free radicals) – plays a key role in blood-brain barrier permeability during hypoxia [20]. Therefore, we examined urinary nitrate/nitrite levels in the study groups (Table 5).

Urinary nitrite levels were significantly higher in preterm infants with HIE compared to those without HIE ($p=0.025$). Similar findings were observed in term infants – higher nitrite levels in HIE cases (Table 5). Regarding nitrates, levels were significantly elevated in preterm infants with HIE versus those without HIE. However, no such differences were found among term infants.

Table 4

Mean values of metabolic indicators reflecting internal organ damage in study group infants on day 6 of life, M (95% CI)

Indicators	First group		Second group		p
	Group 1A (n=30)	Group 1B (n=15)	Group 2A (n=19)	Group 2B (n=60)	
LDH, U/l	776,1 (707,8-844,37)	-	1029 (854,3-1234,1)	-	0,751 [*]
AST, U/L	60,7 (50,09-71,3)	72,73 (48,37-97,09)	43,83 (21,45-66,21)	44,0 (22,34-65,65)	0,130 [*] 0,034 [#]
ALT, U/l	16,67 (13,52-18,81)	42,86 (1,57-87,3)	22 (5,74-38,25)	35 (28,43-41,57)	0,419 [*] 0,711 [#]
Creatinine, mmol/l	72,26 (61,53-82,99)	62,22 (48,32-76,11)	77 (52,28-101,7)	67,33 (33,33-168,0)	0,698 [*] 0,850 [#]
Glucose, mmol/l	3,66 (3,07-4,26)	3,99 (3,34-5,63)	3,96 (3,39-4,53)	3,65 (3,3-4,05)	0,522 [*] 0,692 [#]

Note: * – p between groups 1A and 2A; # – p between groups 1B and 2B

Table 5

Average urinary nitrate levels in study group infants, M±m

Indicators	First group		Second group		p
	Group 1A (n=30)	Group 1B (n=15)	Group 2A (n=19)	Group 2B (n=60)	
Nitrates, nmol/l	3,95±0,72	3,44±0,31	2,16±0,17	1,97±0,456	0,036* 0,127#
Nitrites, nmol/l	1,76±0,35	1,62±0,10	0,80±0,06	0,76±0,152	0,025* 0,042#

Note: * – p between groups 1A and 2A; # – p between groups 1B and 2B

Nitric oxide serves as a crucial regulator in multiple systems, including vascular endothelium, smooth muscle cells, macrophages, and neurons [21]. Diminished NO production contributes to persistent pulmonary hypertension in newborns [22], while excessive NO is associated with septic shock [23]. The observed low plasma nitrite concentrations during the initial postnatal period may result from several factors: preterm infants frequently exhibit L-arginine deficiency, impairing NO synthesis, and demonstrate elevated asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels – an endogenous NOS inhibitor – compared to adults [24]. Consequently, reduced L-arginine availability combined with increased ADMA may suppress eNOS activity in neonates, potentially explaining diminished plasma nitrite levels postnatally. Depressed nitrate/nitrite concentrations resulting from NO deficiency may indicate vascular ischemia, vasospasm, and oxidative stress severity.

Furthermore, endothelial dysfunction characterized by impaired NO-mediated neurovascular protection may substantially contribute to cognitive impairment development. Experimental evidence confirms NO's pivotal role in neonatal hypoxic-ischemic brain injury pathogenesis [25].

The combined analysis of urinary nitrite with ALT/AST levels may enhance HIE prediction accuracy in neonates. This approach holds significant clinical relevance by enabling early identification of high-risk patients and facilitating timely preventive interventions. Our data facilitated development of predictive models for early neonatal HIE. After adjusting for gestational age (GA) and ALT/AST activity, urinary nitrite emerged as a robust predictive marker for HIE in both preterm and term infants. The corresponding areas under ROC curves for models incorporating urinary nitrite, GA, and ALT or AST reached 0.9952 and 0.9279, respectively (Table 6., Fig. 2).

Table 6

Prognostic models of the development of HIE based on the determination of nitrate in urine

Indicators	OR (95% CI)	β (95% CI)	p	Area under ROC curve
I model				
Nitrites, nmol/l	1,86 (1,80-1,92)	157,2 (129,5-184,8)	0,000	0,9952
GA, weeks	0,0002 (0.00018-0.0003)	-8,23 (-8,61-(-7,85))	0,0001	0,411
ALT, U/l	0,0004 (0.000061-0.0035)	-7,67 (-9,69-(-5,63))	0,00006	0,1923
II model				
Nitrates, nmol/l	3,18 (1,09-9,266)	4,64 (1,17-8,10)	0,009	0,9279
GA, weeks	0,98 (0,95-1,02)	-0,19 (-0,61-0,23)	0,381	0,411
AST, U/l	0,95 (0,71-1,27)	-0,006 (-0,05-0,04)	0,765	0,3678

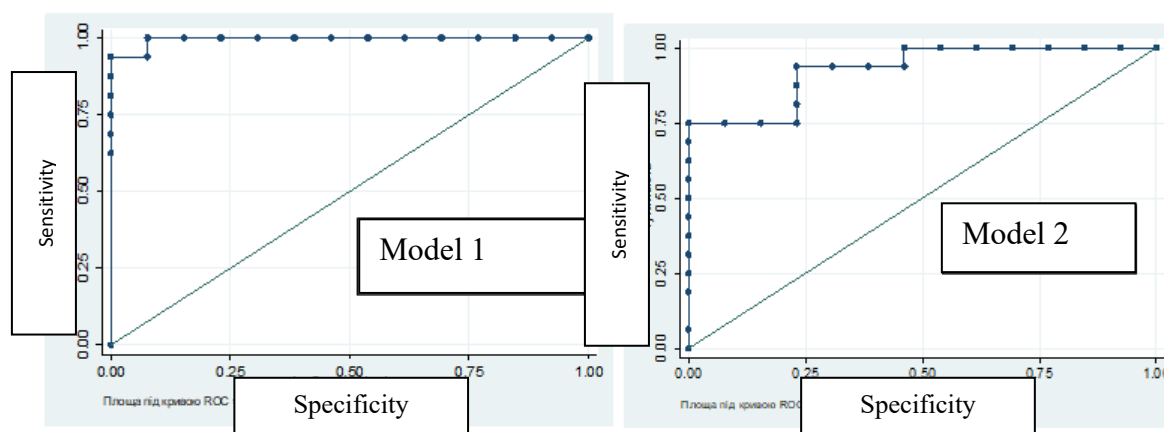


Fig. 2. ROC curves of predictive models for HIE development in neonates during the early neonatal period.

If we analyze the operational characteristics of the predictive models, then, as shown by the data presented in Table 7, the best sensitivity, specificity, positive and

negative predictive value were found in the first predictive model, which contains the following criteria: urinary nitrite levels, GA and ALT.

Table 7

Operational characteristics of predictive models for HIE development (%)

Indicators	1 model	2 model
Sensitivity	93,75	75,0
Specificity	92,31	76,92
Positive predictive value	93,75	80,00
Negative predictive value	92,31	71,43
Correctly classified	93,10	75,86

Conclusions

HIE in neonates is associated with multiorgan system involvement. Considering this multiorgan pathology, we identified reliable metabolic markers for HIE risk during the early neonatal period in infants born to mothers with metabolic syndrome: serum ALT/AST levels and urinary nitrites. Given gestational age (GA) heterogeneity within our cohort, we employed multiple logistic regression analysis with GA adjustment for proper data interpretation. We developed a predictive model incorporating urinary nitrite and ALT levels. The elevated ALT levels may reflect maternal metabolic syndrome, as recent studies

demonstrate that first-trimester ALT abnormalities can predict fetal macrosomia [26]. Therefore, neonates with HIE born to mothers with metabolic syndrome require mandatory ALT/AST monitoring during the early neonatal period. Urinary nitrite measurement represents an optimal biomarker for early HIE prediction.

Prospects for further research. Given the diagnostic challenges and absence of perfect algorithms for HIE and its complications identification, future studies with larger patient cohorts may yield novel diagnostic criteria among metabolic markers.

References:

1. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikstrom AK, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2013;309(22):2362-70. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6295>. PMID: 23757084.
2. Persson M, Johansson S, Villamor E, Cnattingius S. Maternal overweight and obesity and risks of severe birth-asphyxia-related complications in term infants: a population-based cohort study in Sweden. *PLoS Med*. 2014;11(5): e1001648. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001648>. PMID: 24845218; PMCID: PMC4028185.
3. Li M, Fallin MD, Riley A, Landa R, Walker SO, Silverstein M, et al. The Association of Maternal Obesity and Diabetes With Autism and Other Developmental Disabilities. *Pediatrics*. 2016;137(2): e20152206. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2206>. PMID: 26826214; PMCID: PMC4732357.
4. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(15):1536-46. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2269>. PMID: 24737366.
5. Barrois M, Patkai J, Delorme P, Chollat C, Goffinet F, Le Ray C. Factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in infants with an umbilical artery pH less than 7.00. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:69-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.009>. PMID: 30884338.
6. Park J, Park SH, Kim C, Yoon SJ, Lim JH, Han JH, et al. Growth and developmental outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Sci Rep*. 2023;13(1):23100. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50187-0>. PMID: 38155236; PMCID: PMC10754824.
7. Saili A, Sarna MS, Gathwala G, Kumari S, Dutta AK. Liver dysfunction in severe birth asphyxia. *Indian Pediatr*. 1990;27(12):1291-4. PMID: 2093677.
8. Choudhary M, Sharma D, Dabi D, Lamba M, Pandita A, Shastri S. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study. *Clin Med Insights Pediatr*. 2015;9:1-6. DOI: <https://doi.org/10.4137/cmped.s21426>. PMID: 25674030; PMCID: PMC4294631.
9. Elsadek AE, FathyBarseem N, Suliman HA, Elshorbagy HH, Kamal NM, Talaat IM, et al. Hepatic Injury in Neonates with Perinatal Asphyxia. *Glob Pediatr Health*. 2021;8:2333794X20987781. DOI: <https://doi.org/10.1177/2333794x20987781>. PMID: 33614837; PMCID: PMC7868451.
10. Abu-Soud HM, Camp OG, Ramadoss J, Chatzicharalampous C, Kofinas G, Kofinas JD. Regulation of nitric oxide generation and consumption. *Int J Biol Sci*. 2025;21(3):1097-109. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.105016>. PMID: 39897032; PMCID: PMC11781162.
11. Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, Westbrook J, Pattinson KT. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment – from bench to bedside. *Exp Neurol*. 2015;263:235-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.10.017>. PMID: 25447937.
12. Yelins'ka AM, Akimov OY, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2019;91(1):80-5. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080>
13. Perlman JM. Systemic abnormalities in term infants following perinatal asphyxia: relevance to long-term neurologic outcome. *Clin Perinatol*. 1989;16(2):475-84. PMID: 2663311.
14. Pappas G, Wilkinson ML, Gow AJ. Nitric oxide regulation of cellular metabolism: Adaptive tuning of cellular energy. *Nitric Oxide*. 2023;131:8-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.11.006> PMID: 36470373; PMCID: PMC9839556.
15. Shiva S, Gladwin MT. Nitrite mediates cytoprotection after ischemia/reperfusion by modulating mitochondrial function. *Basic Res Cardiol*. 2009;104(2):113-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00395-009-0009-3>. PMID: 19242636.

16. Aldridge E, Pathirana M, Wittwer M, Sierp S, Leemaqz Shalem Y, Roberts Claire T, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Women After Maternal Complications of Pregnancy: An Observational Cohort Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:853851. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.853851>. PMID: 35360031; PMCID: PMC8963931.
17. dos Prazeres Tavares H, Arantes MA, Tavares SBMP, Abbade JF, dos Santos MDCDM, Calderon IMP, et al. Metabolic syndrome and pregnancy, its prevalence, obstetrical and newborns complications. *Open J Obstet Gynecol.* 2015;05(11):618-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2015.111087>
18. Gaston B, Reilly J, Drazen JM, Fackler J, Ramdev P, Arnette D, et al. Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(23):10957-61. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.23.10957>. PMID: 8248198; PMCID: PMC47900.
19. Akimov OYe, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J.* 2016;88(6):70-5. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070>. PMID: 29236285.
20. McAdams RM, Juul SE. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. *Neurol Res Int.* 2012;2012:561494. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/561494>. PMID: 22530124; PMCID: PMC3317045.
21. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>. PMID: 32172815; PMCID: PMC9015729.
22. Dollberg S, Warner BW, Myatt L. Urinary nitrite and nitrate concentrations in patients with idiopathic persistent pulmonary hypertension of the newborn and effect of extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Res.* 1995;37(1):31-4. PMID: 7700731.
23. Shi Y, Li HQ, Shen CK, Wang JH, Qin SW, Liu R, et al. Plasma nitric oxide levels in newborn infants with sepsis. *J Pediatr.* 1993;123(3):435-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81753-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81753-6). PMID: 8355123. Erratum in: *J Pediatr* 1994;124(1):164.
24. Kavurt S, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Ozcan B, Aydemir O. Increased ADMA levels are associated with poor pulmonary outcome in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(7):864-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1190332>. PMID: 27268203.
25. Hamada Y, Hayakawa T, Hattori H, Mikawa H. Inhibitor of nitric oxide synthesis reduces hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rat. *Pediatr Res.* 1994;35(1):10-4. DOI: <https://doi.org/10.1203/00006450-199401000-00003>. PMID: 8134185.
26. Bulut AN, Ceyhan V, Dolanbay M. Can alanine aminotransferase measured in early pregnancy predict macrosomia? *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(6):1799-802. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2039905>. PMID: 35275022.

ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ДОНОШЕНИХ ТА ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ У РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

*А. В. Давиденко¹, В. І. Похилько¹, О. М. Ковальова², Ю. І. Чернявська¹,
С. М. Цвіренко¹, Г. О. Соловійова¹*

Полтавський державний медичний університет¹ (м. Полтава, Україна),

Департамент стратегії універсального охоплення населення медичними послугами НСЗУ² (м. Київ, Україна)

Резюме.

Останні дослідження свідчать про прямий зв'язок між гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) та надмірною масою тіла або ожирінням у матері. ГІЕ є однією з провідних причин неонатальної смертності та довготривалої неврологічної інвалідизації новонароджених. ГІЕ має системний характер і охоплює не лише центральну нервову систему, а й інші органи, зокрема печінку. Одним із непрямих біохімічних маркерів гіпоксичного ушкодження є підвищення активності печінкових трансаміназ – аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ). Особливу увагу привертає участь оксиду азоту (NO) у патогенезі ГІЕ.

Мета: проаналізувати і виявити фактори ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених та передчасно народжених дітей від матерів з метаболічним синдромом, побудувати клінічні прогностичні моделі.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 125 новонароджених: у першу групу ввійшли немовлята, народжені матерями з метаболічним синдромом, і які мали ГІЕ (n=45), у другу групу – немовлята, які народились від матерів без метаболічного синдрому і без проявів ГІЕ (n=79). Концентрацію нітритів досліджували шляхом визначення діазосполук, що утворилися у реакції з сульфаніловою кислотою, з подальшим проведенням реакції з реактивом Грісса-Ілосвая). Біоетичні принципи виконання дослідження підтверджені комісією з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 233 від 21.12.2024 р.). Статистичний аналіз проводили за допомогою пакету прикладних програм STATA 14.0. Робота виконана у межах НДР кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку» (державний реєстраційний номер 0120U102856, термін виконання 2020-2024 рр.).

Результати дослідження та їх обговорення. На початку дослідження було проведено аналіз клінічного стану дітей після народження. Найчастіше у доношених немовлят діагностувалися синдром пригнічення, синдром дихальних розладів, серцеву недостатність, судоми та м'язеву дистонію. Серед передчасно народжених найпоширенішими станами були синдром пригнічення, м'язева дистонія та судоми. ГІЕ у доношених немовлят супроводжується комплексом уражень інших органів та систем, у той час як у передчасно народжених дітей більшість клінічних проявів стосується нервової системи. Було проведено дослідження метаболічного профілю, який підтверджує мультиорганні прояви ГІЕ. Виявлено, що на першу добу життя у передчасно народжених немовлят з ГІЕ рівень АСТ та АЛТ був достовірно вищим за передчасно народжених немовлят без ГІЕ (p=0,055 та p=0,049). Рівень нітритів в сечі у передчасно народжених немовлят з ГІЕ був достовірно вищим за рівень нітритів передчасно народжених немовлят без ГІЕ (p=0,025), подібні зміни нами отримано і для доношених немовлят – вищий рівень нітритів у немовлят з ГІЕ (p=0,042). Ґрунтуючись на отриманих даних, ми розробили прогностичні моделі розвитку ГІЕ в ранньому неонатальному періоді. Після корекції на гестаційний вік та активність АЛТ або АСТ рівень нітритів в сечі є достовірним прогностичним маркером розвитку ГІЕ як у передчасно народжених, так і у доношених немовлят, при цьому площі під ROC кривими в моделях, що включають такі змінні перемінні як рівень нітритів в сечі, гестаційний вік та АЛТ або АСТ становлять 0,9952 і 0,9279 відповідно.

Висновки. ГІЕ у новонароджених супроводжується комплексом уражень інших органів та систем. Враховуючи поліорганність патології, було вивчено можливі метаболічні маркери і серед них виявлено достовірні фактори ризику розвитку ГІЕ у ранньому неонатальному періоді у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом, а саме рівень АЛТ та АСТ сироватки крові та нітритів сечі. Зважаючи на неоднорідність групи дітей за гестаційним віком, для коректної інтерпретації отриманих даних було застосовано множинний логістичний регресійний аналіз з обов'язковою корекцією на гестаційний вік. Було побудовано прогностичну модель розвитку ГІЕ, яка включає рівень нітритів та рівень АЛТ. Новонароджені, які народилися з ГІЕ від матерів з метаболічним синдромом потребують обов'язкового контролю АЛТ та АСТ під час раннього неонатального періоду, а визначення нітритів в сечі є оптимальним біомаркером щодо прогнозування розвитку ГІЕ.

Ключові слова: метаболічний синдром, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, новонароджені, предиктори гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, АЛТ, АСТ, нітрити сечі.

Contact Information:

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

e-mail: roha21@ukr.net

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: slcogor@yandex.ua

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

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

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

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

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

e-mail: ycherniavska32@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: h.soloviova@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0779-0610>

Scopus author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57205561500>

Контактна інформація:

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

e-mail: roha21@ukr.net

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: slcogor@yandex.ua

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

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

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

e-mail: ycherniavska32@gmail.com

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

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

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

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

e-mail: s.tsvirenko@pdmu.edu.ua

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

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

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

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

e-mail: h.soloviova@pdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0779-0610>

Scopus author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57205561500>



УДК: 616.33/34-008-07-039.35-053.32:618.43:612.273.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.6

О. С. Годованець

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Резюме

Частота патології гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей (ПНД) складає від 33,8% до 53,45%. Недоношені діти потребують часу для структурного та функціонального дозрівання системи травлення після народження, внаслідок чого відзначається недостатність повноцінного засвоєння основних харчових інгредієнтів за допомогою ентерального харчування. Важливим є обговорення патофізіологічних механізмів розвитку травної дисфункції у дітей від народження для своєчасної постановки діагнозу, корекції терапевтичних заходів у постнатальному періоді та профілактики розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у подальші роки життя.

Мета. Провести аналіз клініко-лабораторних маркерів харчової недостатності при перинатальній патології у передчасно народжених дітей для діагностики гастроінтестинальної дисфункції та уточнення патофізіологічних механізмів її розвитку.

Матеріали і методи. Загальна кількість новонароджених, які включені до програми дослідження, складала 355 ПНД гестаційним віком від 26-36/6 тижнів, з яких: I групу склали 54 дитини, які мали термін гестації 26-31/6 тижні та тяжкий стан при народженні; II групу – 149 дітей з терміном гестації 32-33/6 тижні, з яких: ПА підгрупа – 67 дітей, які мали з тяжкі форми перинатальної патології, ПБ підгрупа – 82 дитини з перинатальною патологією середнього ступеня тяжкості; III групу – 102 дітей терміном гестації 34-36/6 тижні, з яких: ПША підгрупа – 41 дитина з клінічними формами тяжкої перинатальної патології, ППБ підгрупа – 61 дитина з перинатальною патологією середнього ступеня тяжкості; IV групу – 50 умовно здорових новонароджених гестаційного віку 34-36/6 тижнів.

Комплекс лабораторних досліджень передбачав перелік маркерів сироватки крові, які характеризують функціональний стан гепатобіліарної системи та підшлункової залози, а також показників копрофільтрату, які показують функцію кишківника. Схвалення Комісії з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (Протокол № 2 від 09.02.2015 р.). Статистична обробка результатів здійснювалася на персональному комп'ютері Pentium MMX CPU з використанням пакету програмного забезпечення «Statistica» (StatSoft Inc., Version 13, США), Microsoft Excel (2010), Microsoft Office (2010) та MedCalc Software (Version 16.1). Дослідження проводилося у межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ на тему: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації», державний реєстраційний номер 0115U002768; термін виконання 01.2015-12.2019 рр.

Результати дослідження. Тяжкість стану у ПНД була обумовлена гіпоксичним ураженням організму за умов морфо-функціонально незрілості. Відзначено такі клінічні діагнози, як асфіксія, респіраторний дистрес-синдром, первинні ателектази легень, хвороба гіалінових мембран, синдром поліорганної недостатності з ураженням центральної нервової, дихальної, серцево-судинної, сечовидільної, гастроінтестинальної систем; геморагічний, судомний та анемічний синдроми. Клінічними маркерами харчової недостатності були: залишковий об'єм більше 50%, зривування та/або блювота, збільшення розмірів печінки або гепатолієнальний синдром; метеоризм кишківника, кров у копрофільтраті, ахолічні випорожнення, жовтяниця та синдром ендотоксикозу. Додатковими лабораторними критеріями, які підтверджують наявність харчової дисфункції та характеризують патофізіологічні механізми її формування у новонароджених є: з боку гепатобіліарної системи – підвищення активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази (синдром цитолізу); збільшення рівня лужної фосфатази та загального білірубіну (синдром холестазу); зниження рівня загального білка та зростання рівня холестерину (синдром печінково-клітинної недостатності); з боку підшлункової залози – зниження рівня амілази, ліпази, трипсину та лейцинамінопептидази (зниження екзокринної функції); з боку кишківника – підвищення рівня фекального кальпротектину, альбуміну, α -1-антитрипсину, фекальної еластази-1 та зниження PMN – еластази (місцеве запалення, недостатність ферментативної активності, підвищення проникливості слизової оболонки). Вираженість та частота порушень харчової толерантності корелювала з тяжкістю перинатальної патології та меншим гестаційним віком новонароджених.

Висновок: Результати проведених досліджень дозволили обґрунтувати необхідний перелік клініко-лабораторних показників, які можна використовувати для підтвердження харчової недостатності в комплексі ознак перинатальної патології, з визначенням основних складових гепатобіліарної системи, підшлункової залози та кишківника, а також, патофізіологічних механізмів розвитку порушень. Розуміння даного напрямку дисфункції організму дозволяє провести своєчасну корекцію терапевтичних утручань у гострому періоді захворювань, а також спланувати відповідні реабілітаційні заходи та динамічне спостереження за дітьми у подальшому.

Ключові слова: недоношені діти, гастроінтестинальна система, травлення, харчова недостатність, клінічні критерії, лабораторна діагностика.

Вступ

Частота патології системи травлення у передчасно народжених дітей (ПНД) складає від 33,8% до 53,45%.

Питання активно обговорюється у сучасних наукових джерелах [1]. Значна увага приділяється обговоренню патофізіологічних механізмів розвитку патології

гастроінтестинальної системи (ГІС) у подальші роки життя. Завдяки удосконаленню напрямків інтенсивної терапії новонароджених за останні роки відзначено покращення показників виживання недоношених, але залишається проблема розвитку довгострокових ускладнень як наслідок пологового стресу, перенесеної анте- та перинатальної гіпоксії [2, 3]. ПНД потребують структурного та функціонального дозрівання ГІС після народження для повноцінного становлення процесів травлення та всмоктування поживних речовин ентеральним шляхом. Важливим фактором є розвиток кишкової моторики, яка включає координацію процесів смоктання й ковтання, підвищення тонуусу гастроєзофагеального сфінктеру, адекватне спорожнення шлунку та перистальтику кишечника. За даними літератури, у недоношених дітей повний об'єм ентерального харчування (ЕХ) досягається поступово, часто спостерігається гастроєзофагеальний рефлюкс, шлункові залишки та запор внаслідок затримки випорожнення шлунку, а також зниженої перистальтики кишківника, що супроводжується метеоризмом і затримкою відходження меконію [4, 5, 6].

Постнатальний стрес, становлення мікробіоти кишківника, раннє застосування антимікробних препаратів у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) та інші причини сприяють порушенням перистальтики кишечника та становлення кишково-мозкової вісі [7, 8]. Таким чином, недостатність розвитку основних функцій шлунково-кишкового тракту (ШКТ) обумовлює порушення харчової толерантності у ПНД, що є важливим аспектом надання медичної допомоги у ВІТН – забезпечення організму основними харчовими інгредієнтами для забезпечення його повноцінного функціонування. Науковцями різних країн приділяється значна увага необхідності використання в неонатології та педіатрії узагальнених показників ХН, які базуються на засадах доказової медицини. Тому доцільним є проведення окремих пілотних та у подальшому – багатоцентричних досліджень для обґрунтування узгодженого переліку клініко-лабораторних маркерів для створення відповідних протоколів надання допомоги новонародженим.

Мета дослідження. Провести аналіз клініко-лабораторних маркерів харчової недостатності при перинатальній патології у передчасно народжених дітей для діагностики гастроінтестинальної дисфункції та уточнення патофізіологічних механізмів її розвитку.

Матеріали і методи дослідження

Загальна кількість новонароджених, які включені до програми дослідження, складала 355 ПНД гестаційним віком від 26-36/6 тижнів, з яких: I групу склали 54 дитини, які мали термін гестації 26-31/6 тижні та тяжкий стан при народженні; II групу – 149 дітей з терміном гестації 32-33/6 тижні, з яких: ПА підгрупа – 67 дітей, які мали з тяжкі форми перинатальної патології, ПБ підгрупа – 82 дитини з перинатальною патологією середнього ступеня тяжкості; III групу – 102 дітей терміном гестації 34-36/6 тижні, з яких: ППА підгрупа – 41 дитина з клінічними формами тяжкої перинатальної

патології, ПБ підгрупа – 61 дитина з перинатальною патологією середнього ступеня тяжкості; IV групу – 50 умовно здорових новонароджених гестаційного віку 34-36/6 тижнів.

Критерії включення передбачали: гестаційний вік при народженні від 26 до 37 тижнів, вагу < 2500 г; наявність клінічних ознак порушень адаптації при народженні, прояви харчової недостатності на першому тижні життя; наявність інформованої згоди батьків на участь дитини у дослідженні. Критеріями виключення відповідно були: гестаційний вік при народженні < 29 тижнів та ≥ 37 тижнів; вага ≥ 2500 г; вроджені вади розвитку, відсутність інформованої згоди батьків на участь дитини у запланованому дослідженні.

Було проведено порівняльний аналіз факторів ризику з боку матерів, зокрема вивчено несприятливі чинники антенатального, перинатальних та постнатального періодів, а також проаналізовано патологічні стани постнатального періоду у новонароджених на основі існуючої документації: обмінних карт вагітних (Ф № 113/0), історій пологів (Ф № 096/0) та історій розвитку новонароджених (Ф № 097/0).

Перелік захворювань раннього неонатального періоду включав клінічні діагнози згідно МКХ Х перегляду. Постановка діагнозів проводилася з урахуванням діючих рекомендацій Національного класифікатору України «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я НК 025:2021»: Клас 16. Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (P00-P96). Характер адаптації після народження визначався з урахуванням оцінки за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини життя, проводилося динамічне спостереження новонароджених з постановкою клінічного діагнозу на основі стандартного комплексу клініко-лабораторного спостереження згідно діючих клінічних рекомендацій та протоколів. Тяжкість стану у дітей визначали відповідно сукупності клінічних ознак, а також з використанням Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAPPE II). діагноз синдрому поліорганної недостатності (ПОН) виставляли на основі Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD, 2001).

Перелік стандартних лабораторних показників включав: загальний аналіз крові (ЗАК); біохімічний аналіз крові – рівень загального білка (ЗБ), білірубину та його фракцій; активність аланінамінотрансферази (АлАТ) (КФ 2.6.1.2), аспартатамінотрансферази (АсАТ) (КФ 2.6.1.1), ЛФ (КФ КФ 3.1.3.1), лактатдегідрогенази (ЛДГ) (КФ 1.1.1.27); рівень глюкози, холестерину, тригліцеридів, сечовини, натрію, калію, кальцію, хлоридів. Лабораторні дослідження виконувалися на базі біохімічної лабораторії КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 2» Чернівецької міської ради, з використанням напівавтоматичного біохімічного аналізатору Microlab 300 фірми Vital Scientific N. V. (Нідерланди), реактивів фірми ELITech Clinical System (Франція).

У якості додаткових показників сироватки крові, для визначення маркерів функціонального стану ПЗ, досліджувалися показники амілази, ліпази, трипсину та лейцинамінопептидази (ЛАП). Визначення рівня амілази сироватки крові проводилося ензимометричним методом, рівня ліпази – методом колориметрії,

рівня трипсину – методом радіо-імунологічного аналізу, рівня ЛАП – спектрофотометричним методом. Використовувались автоматичні біохімічні аналізатори Accent 200, ADVIA®KC 1800/2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics, США).

Для підтвердження порушень функціонального стану кишківника, поглибленого аналізу процесів травлення та всмоктування їжі, виявлення підвищеної проникливості слизової оболонки, недостатності моторно-евакуаторної функції у дітей визначені наступні маркери копрофільтрату: рівень фекального кальпротектину (ФК), альбуміну, α -1-антитрипсину (А1АТ), фекальної еластази-1 (ФЕ-1) та PMN-еластази. Забір копрофільтрату проводився після випорожнення дитини у підгузок з подальшим зберіганням в холодильнику у контейнери. Визначення альбуміну в копрофільтраті проводилося за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA) на апараті Dynex DSX (USA). Визначення показників ФК, А1АТ, PMN-еластази проведено за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA), реактиви фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина). Визначення рівня еластази в калі проведено за допомогою ензим-зв'язаного імуносорбентного методу (ELISA) на апараті Multiscan FC, Thermo Scientific (Фінляндія).

Дослідження виконувалися при дотриманні основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.). Проведення досліджень схвалено Комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (Протокол № 2 від 9.02.2015 р.).

Статистична обробка результатів здійснювалася на персональному комп'ютері Pentium MMX CPU з використанням пакету програмного забезпечення «Statistica» (StatSoft Inc., Version 13, США), Microsoft Excel (2010), Microsoft Office (2010) та MedCalc Software (Version 16.1). Статистичний аналіз було проведено з визначенням середньої арифметичної вибірки (M), середньоквадратичного відхилення (S), стандартної похибки (m), з використанням критерію Шапіро-Уїлка (нормальний розподіл величин за умов кількості вибірки більше 30, $p > 0,05$). Порівняння кількісних показників у вибірках з нормальним розподілом здійснювалося з використанням t-критерію Стюдента. Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначалася за методом кутового перетворення Фішера «Ф». Для ствердження вірогідності відмінностей враховувалася загальноприйнята величина ймовірності (p) – $p < 0,05$. Статистичні відмінності показників у групах спостереження представлені з урахуванням поправки Бонферроні.

Дослідження проводилося у межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ на тему:

«Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації», державний реєстраційний номер 0115U002768; термін виконання 01.2015-12.2019 рр.

Результати та обговорення

Морфо-функціональна незрілість організму при передчасному народженні у дітей є причиною недосконалості процесів травлення, всмоктування, а також, порушень моторики ШКТ, що обумовлює проблеми становлення повноцінного ентерального харчування (ЕХ) [7, 9]. Розвиток тяжких форм перинатальної патології у ПНД, клінічними ознаками яких, поряд з іншим, були порушення функціонального стану ГІС, статистично значимо було пов'язано з наступним факторами: гестаційний вік при народженні ($p_{I:IV} < 0,0001$, КСШ 55.03%; 95% ДІ 41.44-66.34; $p_{IIA:IV} < 0,0001$, КСШ 59.80%; 95% ДІ 43.20-73.34); мала вага тіла при народженні ($p_{I:IIA} < 0,0001$, 461.83±39.25; 95% ДІ 384.11-539.55; $p_{I:IIIA} < 0,0001$, 818.3±53.90; 95% ДІ 711.30-925.36; $p_{IIA:IIIA} < 0,0001$, 356.50±56.114, 95% ДІ 245.25-467.75).

Відповідно тяжкий стан у ПНД груп спостереження був обумовлений: синдромом дихальних розладів (СДР) на тлі тяжкої асфіксії ($p_{I:IIA} < 0,0001$, КСШ 56.72%; 95% ДІ 43.09±67.90; $p_{I:IIIA} < 0,0001$, КСШ 48.78%; 95% ДІ 32.81-63.52); первинними ателектазами легенів ($p_{I:IIA} < 0,0001$, КСШ 58.21%; 95% ДІ 39.85-71.61); хворобою гіалінових мембран ($p_{I:IIA} < 0,0001$, КСШ 34.55%; 95% ДІ 16.74-49.34); синдромом поліорганної недостатності (СПОН) при наявності ураження центральної нервової системи (ЦНС) ($p_{I:IIA} < 0,0001$, КСШ 56.64%; 95% ДІ 43.01-67.83; $p_{I:IIIA} < 0,0001$, КСШ 85.37%; 95% ДІ 70.05-93.12; $p_{IIA:IIIA} = 0,0021$, КСШ 28.73%; 95% ДІ 10.96-42.94); ДС ($p_{I:IIA} < 0,0001$, КСШ 71.88%; 58.41-81.23; $p_{I:IIIA} < 0,0001$, КСШ 73.17%; 95% ДІ 56.67-84.30); CCC ($p_{I:IIA} = 0,0044$, КСШ 20.26%; 95% ДІ 6.21-34.35); СВС ($p_{I:IIA} = 0,0178$, КСШ 20.20%; 95% ДІ 3.51-35.84; $p_{I:IIIA} = 0,0084$, КСШ 25.52%; 95% ДІ 6.77-41.28); геморагічного синдрому ($p_{I:IIA} < 0,0001$, КСШ 28.36%; 95% ДІ 15.31-41.81; $p_{I:IIIA} = 0,0044$, КСШ 24.16%; 95% ДІ 7.93-38.26); анемічного синдрому ($p_{I:IIA} = 0,0001$, КСШ 24.66%; 95% ДІ 12.14-37.96; $p_{I:IIIA} = 0,0122$, КСШ 20.46%; 95% ДІ 4.65-34.42); судомного синдрому ($p_{I:IIA} = 0,0518$, КСШ 15.06%; 95% ДІ 0,10-30,05); ДВЗ-синдрому ($p_{I:IIIA} = 0,0069$, КСШ 21.05%; 95% ДІ 6.12-34.53).

Серед новонароджених, які мали середню тяжкість стану, вірогідно більше дітей ІІБ підгрупи, порівняно з ІІБ групою, мали клінічні прояви асфіксії, що супроводжувалося СДР помірного та легкого ступеня – відповідно 11 (13.41%) та 47 (57.31), а також, субепендимальний крововилив (СЕК) І ст. – 20 (24.39%) випадків. Порушення адаптації у новонароджених ІІБ підгрупи були обумовлені переважно дихальними розладами легкого ступеня – 16 (26.22%) випадків. Ризик реалізації внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) у дітей ІІБ та ІІБ підгруп становив відповідно 20 (24.39%) та 13 (21.31%).

За даними літератури, до рекомендованого переліку клінічних ознак травної дисфункції у ПНД відносяться

наступні: збільшення залишкового об'єму шлунку, блювання, здуття живота та домішки крові у випорожненнях [10]. Проведений аналіз опублікованих джерел наукової літератури зазначає певні розбіжності щодо переліку ознак ХН у новонароджених дітей. Результати багатоцентрового рандомізованого дослідження (2002 р.) показали, що колір шлункових залишків у недоношених немовлят не завжди є підтвердженням ХН [11]. Відзначається, що у дітей з дуже низькою вагою при народженні жовтий або зелений колір залишкового об'єму шлунку не завжди можна використовувати як орієнтир діагностики ХН, а також, що вимірювання обводу живота для діагностики ХН є недоцільним. Деякі опубліковані дані стверджують, що ознаки харчової інтолерантності у ПНД проявляються збільшенням загального об'єму шлунку (ЗОШ) більше 50% від попереднього об'єму годування, що супроводжується блювотою та/або здуттям живота, а також, виявленням домішок крові у випорожненнях [12].

Результатами проведених нами досліджень показали, що у ПНД відзначено більший перелік клінічних ознак ХН, що підтверджують наявність дисфункції ГІС, які потребують уваги лікарів. У тому числі, діагностичними критеріями травної дисфункції при перинатальній патології, які підтвердили вірогідну значущість з урахуванням частоти їх виявлення, є наступні: залишковий об'єм більше 50% – 305 (100,00%) випадків; зригування та/або блювота – 186 (60,98%) випадків; збільшення розмірів печінки більше фізіологічної норми для даного вікового періоду – 305 (100,00%) або гепатолієнальний синдром – 122 (40,00%); метеоризм кишечника – 190 (62,30%) випадків; домішки крові у копрофільтраті – 102 (33,44%) або ахолічні випорожнення – 28 (9,51%) випадків; жовтяниця – 173 (56,72%) та синдром ендотоксикозу – 171 (56,07%) випадків.

Статистичний аналіз з урахуванням створених груп порівняння підтвердив значно більшу частоту клінічних ознак травної дисфункції у ПНД при більш тяжкому стані у постнатальному періоді, при цьому виявлено певні відмінності з урахуванням гестаційного віку при народженні. Порівняння частоти випадків зригування/блювоти підтверджувало вірогідно більшу частоту у дітей ПА порівняно з ПБ підгрупою ($p_{\text{ПА: ПБ}} = 0,0065$; КСШ 22,32%; 95% ДІ 6,33-36,63), а також, ПА порівняно з ПБ підгрупою ($p_{\text{ПА: ПБ}} = 0,0017$; КСШ 31,59%; 95% ДІ 11,88-48,20); збільшення розмірів печінки порівняно з фізіологічною нормою частіше виявлялось при тяжкому стані новонароджених – відповідно до 100,00% випадків у новонароджених ПА та ПА підгруп у порівнянні з виявленою частотою у ПБ та ПБ підгрупах ($p_{\text{ПА: ПБ}} < 0,0001$; КСШ 43,90%; 95% ДІ 32,32-54,70; $p_{\text{ПА: ПБ}} < 0,0001$; КСШ 62,3%; 95% ДІ 47,11-73,38); гепатолієнальний синдром також виявлявся у значно більшому відсотку випадків у новонароджених, які мали тяжкий стан, порівняно з тими, стан яких розцінювався як середньої тяжкості ($p_{\text{ПА: ПБ}} < 0,0001$; КСШ 37,61%; 95% ДІ 22,67-50,62; $p_{\text{ПА: ПБ}} = 0,0002$; КСШ 30,04%; 95% ДІ 13,68-45,99); клінічні прояви метеоризму кишечника вірогідно час-

тіше були у дітей ПА та ПА підгруп у порівнянні з ПБ та ПБ підгрупами ($p_{\text{ПА: ПБ}} = 0,0015$; КСШ 26,01%; 95% ДІ 0,08-40,01; $p_{\text{ПА: ПБ}} = 0,0001$; КСШ 37,87%; 95% ДІ 18,50-53,87); при тяжкому стані порівняно частіше в новонароджених виявлялися домішки крові у копрофільтраті ($p_{\text{ПА: ПБ}} < 0,0001$; КСШ 34,74%; 95% ДІ 20,96-47,41; $p_{\text{ПА: ПБ}} = 0,0002$; КСШ 28,41%; 95% ДІ 13,30-44,05); частота жовтяниці була у більшому відсотку випадків у ПНД з тяжкими формами перинатальної патології ($p_{\text{ПА: ПБ}} = 0,0001$; КСШ 29,25%; 95% ДІ 14,89-41,70).

Лабораторним підтвердженням порушень функціонального стану ГІС, які дозволяють певною мірою пояснити патогенетичні механізми розвитку ХН при гіпоксичному ураженні у недоношених є наступні показники сироватки крові з урахуванням визначеного рівня порогових значень: зниження рівня загального білка $\leq 51,30$ г/л (AUC 0,722 при $<0,0001$; ЧТ 66,20%, СП 72,92%); підвищення рівня загального білірубіну $> 385,40$ мкмоль/л (AUC 1,000 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%); збільшення рівня холестерину $> 2,90$ ммоль/л (AUC 1,000 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%); збільшення активності АлАТ $> 12,0$ Од/л (AUC 0,707 при $= 0,0022$; ЧТ 63,38%, СП 85,42%); підвищення активності АсАТ $> 42,0$ Од/л (AUC 0,980 при $<0,0001$; ЧТ 94,37%, СП 100,00%); підвищення активності ЛДГ $> 795,2$ (AUC 1,000 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%) та зростання активності ЛФ $> 82,45$ (AUC 1,000 при $<0,0001$; ЧТ 100,00%, СП 100,00%).

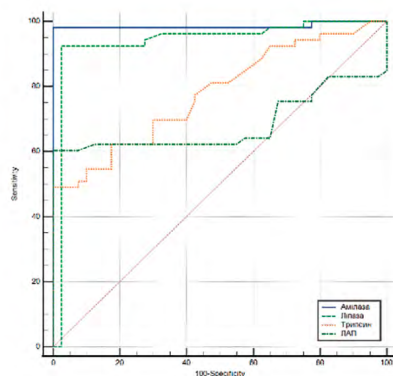
Результати ROC-аналізу досліджених показників біохімічного спектру крові, які характеризують основні патофізіологічні синдроми дисфункції ГІС, представлені на діаграмі 1.

До переліку лабораторних показників сироватки крові, які свідчать про недостатність екзокринної функції ПЗ, враховуючи рівень порогових значень, входять: зниження активності амілази $\leq 9,0$ Од/л (AUC 0,786 при $<0,0003$; ЧТ 100,00%, СП 78,57%); зниження активності ліпази $\leq 18,7$ Од/л (AUC 0,786 при $= 0,0055$; ЧТ 94,12%, СП 75,00%); зменшення активності ЛАП $\leq 42,9$ Од/л (AUC 0,685 при $= 0,0022$; ЧТ 60,78%, СП 100,00%) та підвищення рівня трипсину $> 398,0$ мкг/л (AUC 0,795 при $< 0,0001$; ЧТ 50,00%, СП 100,00%).

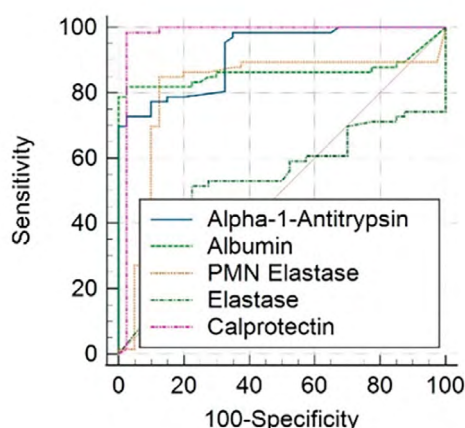
Узагальнені результати ROC-аналізу, які характеризують показники екзокринної функції ПЗ у ПНД представлено на діаграмі 2.

До переліку показників, які характеризують функціональний стан кишківника за наявності ознак ХН у ПНД, приймаючи до уваги рівень порогових значень у копрофільтраті, входять: підвищення рівня ФК $> 390,15$ $\mu\text{g/g}$ (AUC 0,977 при $p < 0,0001$; ЧТ 98,55%, СП 97,83%); підвищення рівня альбуміну $> 37,25$ $\mu\text{g/g}$ (AUC 0,859 при $p < 0,0001$; ЧТ 80,60%, СП 97,83%); підвищення рівня АІАТ $> 452,67$ $\mu\text{g/g}$ (AUC 0,841 при $p < 0,0001$; ЧТ 71,64%, СП 84,78%) при зниженні рівня РМН-еластази $< 95,49$ ng/g (AUC 0,805 при $p < 0,0001$; ЧТ 83,58%, СП 89,13%).

Результати ROC-аналізу досліджених показників копрофільтрату за наявності ХН у ПНД представлено на діаграмі 3.



Діаграма 2. Порівняння ROC-кривих маркерів екзокринної активності ПЗ за наявності ХН при перинатальній патології у ПНД.



Діаграма 3. Аналіз ROC-кривих показників копрофільтрату за наявності ХН при перинатальній патології у ПНД.

Для визначення клінічної значущості досліджених маркерів гастроінтестинальних порушень при перинатальній патології у ПНД, враховуючи важливість уточнення поєданого характеру розвитку ХН за участю ГБС, ПЗ та кишківника, було проведено багатофакторний кореляційний аналіз. Отримана математична формула, яка дозволяє підтвердити наявність характерних порушень ГПС у новонароджених з імовірністю 70,00% представлена двома основними факторами, найбільшу вагу серед яких має F_1 :

$$Y_{st} = (0,98 \cdot F_1) + (0,03 \cdot F_2)$$

І фактор ($r = 0,98$) – включає перелік наступних лабораторних показників з урахуванням їх максимальної значущості для підтвердження ознак ХН при перинатальній патології:

- щодо порушень функціонального стану ГБС – активність ферментів АсАТ ($r=0,81$), ЛДГ ($r=0,90$) та ЛФ ($r=0,92$); рівень загального білірубіну ($r=0,93$) та холестерину ($r=0,91$);
- ферментативної активності ПЗ – показник рівня амілази ($r = 0,79$) та трипсину ($r = 0,52$);
- функції кишківника – рівень АІАТ ($r=0,62$), альбуміну ($r=0,64$) та ФК ($r=0,74$).

ІІ фактор ($r=0,03$) – поєднує показники ПЗ та кишківника, а саме рівень ліпази ($r=0,72$), ФЕ-1 ($r = 0,55$) та PMN-еластази ($r = 0,61$).

Враховуючи рекомендації до трактовки результатів за формулою, висновок щодо наявності або відсутності ХН у конкретному клінічному випадку проводиться з урахуванням вектору отриманої кінцевої величини: результат у межах « $-1 < Y_{st} < +1$ » розцінюється як підтвердження гастроінтестинальних порушень середньої тяжкості; при результаті « $Y_{st} < +1$ » діагностуються тяжкі форми дисфункції ГПС; при « $Y_{st} > -1$ » визначається відсутність лабораторного підтвердження порушень травної системи.

Таким чином, результати дослідження підтвердили необхідність проведення комплексного обстеження новонароджених за наявності ознак харчової інтолерантності, які включають як клінічні маркери, так і перелік додаткових лабораторних досліджень. Детальний аналіз біохімічного спектру крові є важливою складовою моніторингу функціонального стану ГБС. Виявлення підвищених показників АЛАТ, АсАТ та ЛДГ засвідчує синдром цитолізу, що вимагає ретельної оцінки ступеня пошкодження гепатоцитів [14, 15]; зростання рівня ЛФ та загального білірубіну (особливо прямої фракції) є ключовими маркерами холестазу, який у ПНД зазвичай асоціюється з парентеральним харчуванням (ПХ), але не виключає наявності інфекції або вроджених порушень метаболізму [16, 17, 18]. Зменшення рівня загального білка говорить про порушення синтетичної функції печінки та не виключає ймовірності його підви-

щеного розпаду. Потребує досліджень для уточнення та відповідного пояснення збільшення рівня холестерину в контексті комплексних метаболічних порушень в організмі ПНД за умов гіпоксичного запалення.

Огляд літератури свідчить, що екзокринна функція ПЗ у ПНД також має незрілість, що сприяє подальшому росту та розвитку дитини після народження. Хоча зменшення показника ФЕ-1 свідчить про зниження екзокринної функції ПЗ, доцільність корекції з використанням ферментативних препаратів на сьогодні не має достатньої доказової бази у новонароджених [19, 20]. Однак, повноцінне харчування повинно бути забезпечено як кількісно, так і якісно, з урахуванням максимально ефективного засвоєння основних харчових інгредієнтів. Тому обговорення можливостей використання індивідуалізованих схем ферментативної терапії у випадку підтвердженої функціональної недостатності ПЗ у ПНД є одним з найважливіших напрямків для проведення подальших наукових досліджень.

При проведенні ЕХ у ПНД відзначається знижена активність процесів травлення та всмоктування важливих харчових речовин у кишківнику, подовжений час випорожнення шлунку та недостатність перистальтики. Це визначає також обмеження щодо використання у даної категорії пацієнтів пероральних лікувальних засобів [21, 22, 23, 24, 25].

Таким чином, результати проведених досліджень дозволили визначити необхідний перелік клініко-лабораторних показників, які можна використовувати для підтвердження ХН в комплексі ознак перинатальної патології, з визначенням основних складових ГБС, ПЗ та кишківника, а також, патофізіологічних механізмів розвитку порушень. Розуміння даного напрямку дисфункції організму дозволяє провести своєчасну корекцію терапевтичних утручань у гострому періоді

захворювань, а також спланувати відповідні реабілітаційні заходи та динамічне спостереження за дітьми у подальшому.

Висновки

1. Клінічними ознаками ХН у ПНД є: зригування та/або блювоти, гепатолієнального синдрому, метеоризму кишківника, домішків крові у копрофільтраті або ахолчних випорожнень, жовтяниці та синдрому ендотоксикозу.

2. Додатковими лабораторними критеріями сироватки крові, які підтверджують наявність в комплексі гастроінтестинальної дисфункції у новонароджених:

- порушень функціонального стану ГБС – підвищення рівня АЛАТ, АсАТ, ЛДГ (синдром цитолізу); збільшення рівня ЛФ та загального білірубину (синдром холестази); зниження рівня загального білка, зростання рівня холестерину (синдром печінково-клітинної недостатності);

- недостатності екзокринної функції ПЗ – зниження рівня амілази, ліпази, трипсину та ЛАП;

- порушень кишківника – підвищення рівня ФК, альбуміну, АІАТ, ФЕ-1 та зниження РМН – еластази.

3. Частота та вираженість проявів ХН мають пряму кореляційну залежність з гестаційним віком новонароджених та тяжкістю перебігу перинатальної патології.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на вивчення можливостей терапевтичної корекції харчової недостатності у новонароджених з урахуванням визначених патофізіологічних механізмів її розвитку.

Джерело фінансування: Дослідження виконано за власні кошти.

Література:

1. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(2):248-68. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003642> PMID: 36705703.
2. Huang X, Chen Q, Peng W. Clinical characteristics and risk factors for feeding intolerance in preterm infants. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018 Jul;43(7):797-804. DOI: <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.016>
3. Chen, Y., Zhang, W., Wang, Y., & Li, L. Value of abdominal ultrasound in the diagnosis and staging of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Journal of Clinical Ultrasound.* 2022; 50(2): 221-228. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcu.23126>
4. Bertino E, Cavallarin L, Cresi F, et al. A novel donkey milk-derived human milk fortifier in feeding preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(1):116-123. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002168>
5. Brown JV, Embleton ND, Harding JE, et al. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5): CD000343. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000343>
6. Cai C, Zhang Z, Morales M, Wang Y, Khafipour E, Friel J. Feeding practice influences gut microbiome composition in very low birth weight preterm infants and the association with oxidative stress: A prospective cohort study. *Free Radic Biol Med.* 2019;142:146-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.007>
7. Bresesti I, Salvatore S, Valetti G, Baj A, Giaroni C, Agosti M. The Microbiota-Gut Axis in Premature Infants: Physio-Pathological Implications. *Cells.* 2022 Jan 22;11(3):379. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11030379>
8. Brooks B, Duhaime E, Tang H, Miller L, Young JC, Schmidt H, et al. The developing premature infant gut microbiome is a major factor shaping the microbiome of neonatal intensive care unit rooms. *Microbiome.* 2018;6(1):146. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0493-5>
9. Backhed F, Roswall J, Rivera-Cabrera F, Ståhlman P, Borén T, Andersson AF, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):690-703. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>
10. Weeks CL, Marino LV, Johnson MJ. A systematic review of the definitions and prevalence of feeding intolerance in preterm infants. *Clin Nutr.* 2021 Nov;40(11):5576-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.09.010> PMID: 34656954
11. Li F., Ma J., Geng S. et al. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. *PLoS One.* 2015;10(3): e0119574. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119574> PMID: 25742018 PMCID: PMC4351193

12. Costa S, Maggio L, Alighieri G, et al. Tolerance of preterm formula versus pasteurized donor human milk in very preterm infants: a randomized non-inferiority trial. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):96. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0532-7> PMID: 30115086 PMCID: PMC6097280
13. Bussler S, Vogel M, Pietzner D, Harms K, Buzek T, Penke M, Händel N, Körner A, Baumann U, Kiess W, Flemming G. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology*. 2018 Oct;68(4):1319-1330. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29542>.
14. Godovanets OS, Babintseva AH. Clinical features of gastrointestinal functional disorders in preterm infants: an analytical study. *Inter Collegas* 2025; 12(1):30-8. DOI: <https://doi.org/10.35339/ic.2025.12.1.gbo>
15. Godovanets O, Nechytaylo Yu. Comparative characteristics of clinical and laboratory markers of nutrition in premature children taking into account gestational age at birth. *East Ukr Med J*. 2025;13(2):526-535. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(2\):526-535](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(2):526-535)
16. Di Giorgio A, Bartolini E, Calvo PL, Cananzi M, Cirillo F, Della Corte C, et al. Diagnostic Approach to Acute Liver Failure in Children: A Position Paper by the SIGENP Liver Disease Working Group. *Dig Liver Dis*. 2021 May;53(5):545-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.03.004>
17. Годованець О. Аналіз анамнестичних даних та клініко-лабораторних критеріїв харчової інтолерантності у передчасно народжених дітей з урахуванням важкості перебігу перинатальної патології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2024; 14(4(54)):40-7. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.6>
18. Makris K, Mousa C, Cavalier E. Alkaline Phosphatases: Biochemistry, Functions, and Measurement. *Calcif Tissue Int*. 2023 Feb;112(2):233-242 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-022-01048-x>.
19. Jenkinson A, Aladangady N, Wellmann S, Eaton S, Buhner C, Fleming P, et al. Pancreatic insufficiency, digestive enzyme supplementation, and postnatal growth in preterm babies. *Neonatology*. 2024;121(3):283-7. DOI: <https://doi.org/10.1159/000535964>
20. Burge K, Vieira F, Eckert J, Chaaban H. Lipid Composition, Digestion, and Absorption Differences among Neonatal Feeding Strategies: Potential Implications for Intestinal Inflammation in Preterm Infants. *Nutrients*. 2021;13(2):550. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13020550> PMID: 33567518
21. Kosek M., Haque R., Lima A. et al. Fecal markers of intestinal inflammation and permeability associated with the subsequent acquisition of linear growth deficits in infants. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(2):390-396. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0549> PMID: 23185075 PMCID: PMC3583335
22. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6): CD002971. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002971.pub4>
23. Rigo J., Hascoët J. M., Picaud J. C. et al. Comparative study of preterm infants fed new and existing human milk fortifiers showed favourable markers of gastrointestinal status. *Acta Paediatr*. 2020;109(3):527-533. DOI: 10.1111/apa.14981 PMID: 31435957 PMCID: PMC7028100
24. Godovanets O S. Diagnostic value of laboratory markers of enteric dysfunction in preterm infants. *Wiadomości Lekarskie*. 2024;77(11):2154-2160. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek/197086> PMID: 39715110
25. Koninckx C.R., Donat E., Benninga M. A. et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):617-640. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003046> PMID: 33716293

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR GASTROINTESTINAL DYSFUNCTION IN PREMATURE INFANTS

O. Godovanets

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

Summary.

The frequency of gastrointestinal system pathology in premature infants (PI) ranges from 33.8% to 53.45%. Premature babies need time for the structural and functional maturation of the digestive system after birth, resulting in insufficient absorption of essential nutrients through enteral feeding. It is important to discuss the pathophysiological mechanisms of digestive dysfunction in children from birth for timely diagnosis, correction of therapeutic measures in the postnatal period, and prevention of functional gastrointestinal disorders in later life.

Objective. To analyse clinical and laboratory markers of nutritional deficiency in perinatal pathology in premature infants for the diagnosis of gastrointestinal dysfunction and to clarify the pathophysiological mechanisms of its development.

Materials and methods. The total number of newborns included in the study programme was 355 PNDs with a gestational age of 26-36/6 weeks, of which: Group I consisted of 54 children with a gestational age of 26-31/6 weeks and severe condition at birth; Group II consisted of 149 children with a gestational age of 32-33/6 weeks, of which: Subgroup IIA consisted of 67 children with severe forms of perinatal pathology, Subgroup IIB consisted of 82 children with moderate perinatal pathology; Group III consisted of 102 children with a gestational age of 34-36/6 weeks, of which: Subgroup III A – 41 children with clinical forms of severe perinatal pathology, Subgroup III B – 61 children with moderate perinatal pathology; Group IV – 50 conditionally healthy newborns with a gestational age of 34-36/6 weeks. The complex of laboratory tests included a list of blood serum markers that characterise the functional state of the hepatobiliary system and pancreas, as well as coprofilter indicators that show intestinal function. Approved by the Bioethics Committee of Bukovinian State Medical University (Minutes No. 2 of 09.02.2015). Statistical processing of the results was performed on a Pentium MMX CPU personal computer using the Statistica software package (StatSoft Inc., Version 13, USA), Microsoft Excel (2010), Microsoft Office (2010) and MedCalc Software (Version 16.1). The study was conducted as part of the comprehensive research work of the Department of Paediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of the BSMU on the topic: 'Improvement of forecasting, diagnosis and treatment of perinatal pathology in newborns and young children, optimisation of follow-up observation and rehabilitation schemes', state registration number 0115U002768; term of implementation 01.2015-12.2019.

Results. The severity of the condition in PND was due to hypoxic damage to the body under conditions of morpho-functional immaturity. The following clinical diagnoses were noted: asphyxia, respiratory distress syndrome, primary pulmonary atelectasis,

hyaline membrane disease, multiple organ failure syndrome with damage to the central nervous, respiratory, cardiovascular, urinary, and gastrointestinal systems; haemorrhagic, convulsive, and anaemic syndromes. Clinical markers of nutritional deficiency were: residual volume greater than 50%, regurgitation and/or vomiting, enlarged liver or hepatolienal syndrome; intestinal flatulence, blood in the coprofilter, acholic stools, jaundice, and endotoxycosis syndrome. Additional laboratory criteria confirming the presence of nutritional dysfunction and characterising the pathophysiological mechanisms of its formation in newborns are: on the part of the hepatobiliary system – increased levels of AlAT, AsAT, LDH (cytolysis syndrome); increased levels of LF and total bilirubin (cholestasis syndrome); decreased total protein levels, increased cholesterol levels (hepatic cell failure syndrome); on the part of the pancreas – decreased levels of amylase, lipase, trypsin and LAP (decreased exocrine function); intestinal disorders – increased levels of FC, albumin, AlAT, FE-1 and decreased PMN-elastase (local inflammation, insufficient enzyme activity, increased mucosal permeability). The severity and frequency of food tolerance disorders correlated with the severity of perinatal pathology and lower gestational age of newborns.

Conclusion: The results of the studies allowed us to substantiate the necessary list of clinical and laboratory indicators that can be used to confirm nutritional deficiency in a complex of signs of perinatal pathology, with the determination of the main components of hepatobiliary system, pancreas and the intestine, as well as the pathophysiological mechanisms of the development of disorders. Understanding this area of organ dysfunction allows for timely correction of therapeutic interventions in the acute phase of diseases, as well as planning appropriate rehabilitation measures and dynamic monitoring of children in the future.

Keywords: Premature Infants, Gastrointestinal System, Digestion, Nutritional Deficiency, Clinical Criteria, Laboratory Diagnostics.

Контактна інформація:

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

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

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

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

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

Contact information:

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

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

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

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

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



Надійшло до редакції 12.04.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

УДК: 612.82:616-053.1/2

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.7

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ УРАЖЕННЯ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПЕРЕДЧАСНО
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ**О. С. Яблонь, В. О. Власенко**Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова
(м. Вінниця, Україна)**Резюме**

Неонатальна енцефалопатія та неврологічні ускладнення, пов'язані з передчасними пологами, увійшли до переліку 10 патологічних станів, найчастіше пов'язаних з розвитком інвалідності протягом життя. Основними механізмами ураження головного мозку є гіпоксія та запалення, які можуть призводити до серйозних неврологічних наслідків та формування інвалідизуючої патології. Незважаючи на те, що ураження головного мозку у передчасно народжених дітей – поширені і багатофакторна патологія, точний патогенез та протоколи специфічної профілактики та лікування досі відсутні, а інформація щодо віддалених наслідків в літературі обмежена.

Мета дослідження. Встановити віддалені наслідки ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.

Матеріали і методи дослідження. До дослідження залучено 38 передчасно народжених дітей, які від народження знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії недоношених та хворих новонароджених, а в подальшому – на диспансерному спостереженні в кабінеті катамнезу міського перинатального центру. Критерії залучення до дослідження: термін гестації менше 32 тижнів, маса тіла при народженні менше 1500 г, ураження головного мозку підтверджене за допомогою нейросонографії. Дітей було розділено на 2 групи. До I групи увійшли передчасно народжені діти, які перенесли сепсис в неонатальному періоді. До II групи увійшли діти, які народилися передчасно і не мали сепсису в неонатальному періоді. Після виписки діти обох груп перебували під наглядом у кабінеті катамнестичного спостереження. Статистичний аналіз проведено з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel для Windows 2011 методами варіаційної статистики відповідно до сучасних методологічних підходів. Дослідження дозволене комітетом біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Робота виконується в рамках НДР «Клініко-метаболичні та імунно-генетичні особливості перебігу органічних захворювань та соматоформних розладів у дітей» (№ 012U101080).

Результати дослідження. За результатами клінічної оцінки у дітей I групи було виявлено сепсис, а найчастішими патологіями неонатального періоду були пневмонія, гостре ураження нирок, кардит та ураження головного мозку. Неонатальний період дітей II групи був обтяжений важкою асфіксією та дихальними розладами важкого ступеню. Достовірно частіше у дітей I групи було зафіксовано наявність судомного синдрому, ВШК 3-4 ступеня, ПВЛ, гідроцефальний синдром. Затримка патернів психомоторного розвитку спостерігалась у всіх дітей з сепсисом в анамнезі у віці 12 місяців. У неврологічному статусі дітей I групи у скорегованому віці 12 місяців було виявлено порушення моторної сфери, лікворо-динамічні порушення, гідроцефальний та епісіндром, порушення зору та нейросенсорну приглуховатість, які зустрічались частіше ($p < 0,05$) ніж у дітей II групи.

Висновки. Сепсис перенесений в неонатальному періоді, чинить негативний вплив на неврологічний розвиток передчасно народженої дитини і сприяє затримці психомоторного розвитку, збільшенню частоти порушень моторної сфери, підвищує ризик розвитку інвалідизуючої патології та необхідність у подальшій реабілітації.

Ключові слова: новонароджені, діти, сепсис, енцефалопатія, центральна нервова система, катамнез, моторний розвиток, когнітивний розвиток.

Вступ

Нервова система людини починає свій розвиток з моменту запліднення і протягом життя зазнає чималої кількості негативних впливів. Так, ще на антенатальному етапі епізоди тривалої гіпоксії можуть призвести до незворотних змін головного мозку та інвалідизуючої патології в майбутньому.

Неонатальна енцефалопатія та неврологічні ускладнення, пов'язані з передчасними пологами, увійшли до переліку 10 патологічних станів, найчастіше пов'язаних з розвитком інвалідності протягом життя, на рівні з такими захворюваннями як інсульт, хвороба Альцгеймера чи діабетична нейропатія. Це підкреслює важливість перинатального етапу в загальному розвитку нервової системи [3]. Ураження мозку у передчасно народжених дітей зумовлене поєднанням механізмів, які умовно можна розділити на дві великі групи: гіпоксично-ішемічні та інфекційно-запальні механізми. Гіпоксично-ішемічні ураження, частота яких

варіюється від 15 до 25%, викликаються недостатністю оксигенації та перфузії мозку, що найчастіше трапляється у передчасно народжених дітей через незрілість механізмів церебральної ауторегуляції. Незрілість мозкової тканини та низька антиоксидантна ємність підвищують ризик ураження [10, 11]. Інфекційні причини ураження, включно із сепсис-асоційованою енцефалопатією (CAE), фіксуються у 10-20% передчасно народжених дітей, залежно від частоти внутрішньоутробних інфекцій та неонатального сепсису [11]. Незважаючи на високу частоту ураження головного мозку інфекційного генезу, точний патогенез та специфічне лікування досі відсутні [5,7,8]. Лікувальні заходи, які використовують у відділеннях інтенсивної терапії, направлені на боротьбу зі збудником та симптоматичну підтримку функціонування органів та систем. Тому часто нервова система зникає з фокусу уваги лікарів, хоча вражається при цьому вторинно, навіть без наявності циркулюючих у крові збудників [6,9]. Згідно

аналізу літератури, більше 20% дітей мають патологію головного мозку після перенесеного сепсису [1]. Окрім того, приєднання інфекції часто може ускладнювати каскад біохімічних реакцій, запущений гіпоксично-ішемічними змінами.

Протягом останніх десятиліть в неонатології відмічається позитивна тенденція щодо наслідків виходжування передчасно народжених. Хоча показник летальності має стійку тенденцію до зниження, дані щодо віддалених наслідків, особливо відносно стану нервової системи і впливу перенесеного сепсису та гіпоксії-ішемії на психомоторний розвиток передчасно народженої дитини дуже обмежені [2,4]. В літературі описані такі віддалені наслідки, як збільшення смертності та розвиток дитячої інвалідності в результаті неврологічної патології [1]. Тому є актуальним детальне вивчення неврологічної девіантності дітей на першому році життя, які народилися передчасно та мали ураження головного мозку в неонатальному періоді.

Мета дослідження. Встановити віддалені наслідки ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи

До дослідження залучено 38 передчасно народжених дітей, які від народження знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії недоношених та хворих новонароджених у 2019-2021 роках, а в подальшому – на диспансерному спостереженні в кабінеті катамнезу комунального некомерційного підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини». Було використано такі критерії залучення, як термін гестації менше 32 тижнів та маса тіла при народженні менше 1500 г, ураження головного мозку підтверджене за допомогою нейросонографії. Критеріями виключення стали вроджені вади розвитку, метаболічні та генетичні захворювання.

Дітей було розділено на 2 групи. До I групи увійшли 14 передчасно народжених дітей, які перенесли сепсис в неонатальному періоді. До II групи увійшли 24 дитини, які народилися передчасно і не мали сепсису в неонатальному періоді.

Після виписки діти обох груп перебували під наглядом у кабінеті катамнестичного спостереження. З метою систематичного оцінювання динаміки неврологічної патології ми проводили обстеження дітей за такими сферами, як моторний розвиток, когнітивний розвиток, мова та розуміння, соціально-емоційна функція, адаптивна функція (самообслуговування) у ключові вікові періоди 6, 9 та 12 місяців скорегованого віку. Діти оглянуті такими вузькими спеціалістами, як дитячий невролог, дитячий хірург-ортопед, дитячий офтальмолог. Отримані результати обстежень зареєстровано у створених нами індивідуальних картах.

Статистичний аналіз проведено з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel для Windows 2011 методами варіаційної статистики відповідно до сучасних методологічних підходів. Для представлення змінних з нормальним розподілом результати опису-

вали у вигляді середнього значення (М) та стандартного відхилення (SD), порівняння середніх значень між двома незалежними групами проводили за допомогою t-критерію Стюдента. Для аналізу зв'язку між категоріальними змінними використовували χ^2 -критерій Пірсона та точний критерій Фішера.

Методи, використані в дослідженні не заперечують основним біоетичним нормам та затверджене комітетом біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Робота виконується в рамках НДР «Клініко-метаболічні та імунно-генетичні особливості перебігу органічних захворювань та соматоформних розладів у дітей» (№ 012U101080).

Результати досліджень та обговорення.

Результати аналізу показали, що за гендерним співвідношенням серед дітей I групи хлопчики майже вдвічі переважали дівчаток – 64,3%: 37,5%. Середній гестаційний вік дітей I групи становив $27,8 \pm 2,26$ тижнів, що було достовірно меншим порівняно з $29,3 \pm 1,9$ тижнів у II групі ($p < 0,05$). Маса тіла при народженні у дітей I групи складала $1080 \pm 296,3$ г, у дітей II групи цей показник був дещо більший – $1239,16 \pm 231,8$ г.

Відповідно до оцінки за шкалою Апгар стан дітей обох груп при народженні був вкрай важким, проте у I групі у порівнянні з II групою частка дітей, які мали оцінку 1-3 бали була більшою (85,7% проти 66,7%). Аналогічно, на 5-й хвилині частка дітей із низьким балом (1-3) була вищою в основній групі (28,57% проти 12,5%), що вказує на тяжчий стан новонароджених. Результати оцінювання за шкалою Downess підтверджують відсутність значного покращення стану після проведених реанімаційних заходів в обох групах.

Результати оцінки демографічної та клінічної картини дітей, залучених у дослідження, наведено у таблиці 1.

Сепсис суттєво вплинув на неврологічний статус передчасно народжених дітей у неонатальному періоді, дані щодо якого відображено у таблиці 2.

Ми проаналізували летальність і виявили, що в неонатальному періоді у дітей I групи вона складає 7,1%. Летальний випадок зафіксовано у віці 4 тижнів хронологічного віку (постконцептуальний вік 30 тиж.) внаслідок важкого неонатального сепсису з поліорганною недостатністю, ВШК 3 ст, НЕК 4 ст. Під час катамнестичного спостереження зафіксовано ще один летальний випадок у скорегованому віці 2 місяці внаслідок набуті прогресуючої гідроцефалії, вентрикуліту, БЛД 3 ст. Загалом, у дітей I групи показник летальності на першому році життя становив 14,3%. Серед пацієнтів II групи летальних випадків зафіксовано не було.

Сепсис-асоційоване ураження головного мозку в неонатальному періоді чинить значний негативний вплив на неврологічний розвиток дитини. Порівнюючи дві групи передчасно народжених дітей, які при народженні не мали суттєвих відмінностей у терміні гестації, масі тіла та важкості стану, ми виявили значні розбіжності у неврологічному статусі у віці 12 місяців, що відображено на рисунку 1.

Таблиця 1

Характеристика дітей, залучених у дослідження в неонатальному періоді

Показники		I група	II група
Гендерне співвідношення, хлопчики: дівчатка (%)		9 (64,3%): 5 (35,7%) *	11 (45,9%): 13 (54,1%)
Гестаційний вік, тижні (M±m)		27,8 ± 2,26 *	29,3 ± 1,9
Маса тіла, г (M±m)		1082,8 ± 296,3	1239,16 ± 231,8
Апгар на 1-й хв. життя	1-3 бали, абс. (%)	12 (85,7%)	16 (66,7%)
	4-5 балів, абс. (%)	2 (14,3%)	8 (33,3%)
Апгар на 5-й хв. життя	1-3 бали, абс. (%)	4 (28,57%)	3 (12,5%)
	4-6 балів, абс. (%)	10 (71,42%)	21 (87,5%)
Оцінка за шкалою Downess	4 бали, абс. (%)	1 (7,1%)	3 (12,5%)
	5-6 балів, абс. (%)	5 (35,7%)	12 (50%)
	7-8 балів, абс. (%)	8 (57,2%)	9 (37,5%)

Примітка: * – вірогідність відмінностей щодо групи порівняння, $p < 0,05$

Найчастішими патологіями неонатального періоду у дітей I групи були пневмонія та нефрит, які зустрічались у всіх пацієнтів. Кардит мали більше 80,0% дітей. Некротизуючий ентероколіт (НЕК) діагностовано у більше 70,0% новонароджених. Дані патології зустрічались достовірно частіше у дітей із сепсисом ($p < 0,05$).

Крім того, кожна третя дитина I групи перенесла бронхо-легеневу дисплазію (БЛД) та мала ретинопатію 1-3 ступенів, без достовірної статистичної різниці групою порівняння.

Таблиця 2

Неврологічні патології передчасно народжених дітей у неонатальному періоді

Патологічний стан	I група	II група
Судомний синдром	28,60% (4,0) *	4,16% (1,0)
Набряк головного мозку	71,42% (10,0)	64,28% (9,0)
Кісти	21,42% (3,0)	29,16% (7,0)
ВШК 1-2	64,28% (9,0)	45,83% (11,0)
ВШК 3-4	21,42% (3,0) *	0,00%
ПВЛ	21,42% (3,0) *	4,16% (1,0)
Гідроцефалія	14,28% (2,0) *	0,00%

Примітка: * – вірогідність відмінностей щодо групи порівняння, $p < 0,05$

Наявність набряку головного мозку та частота кіст достовірно не відрізнялись в обох групах – близько 70,0% дітей мали набряк головного мозку, а у 25,0% нейросонографічно зафіксовано кісти головного мозку. У той час, важкі ураження головного мозку мають суттєві відмінності і достовірно частіше зустрічаються у дітей I групи ($p < 0,05$). Частота внутрішньочерепних крововиливів (ВШК) 3-4 ступеня становила 21,42%, тоді як у дітей II групи така патологія була відсутня. Перивентрикулярна лейкомаляція достовірно частіше зустрічалась у дітей I групи (21,42% та у 4,16% дітей II групи, $p < 0,05$). Стан 14,28% дітей I групи був ускладнений гідроцефалією, а у дітей II групи даної патології не було виявлено. Також серед дітей I групи кожна 4 дитина мала судомний синдром.

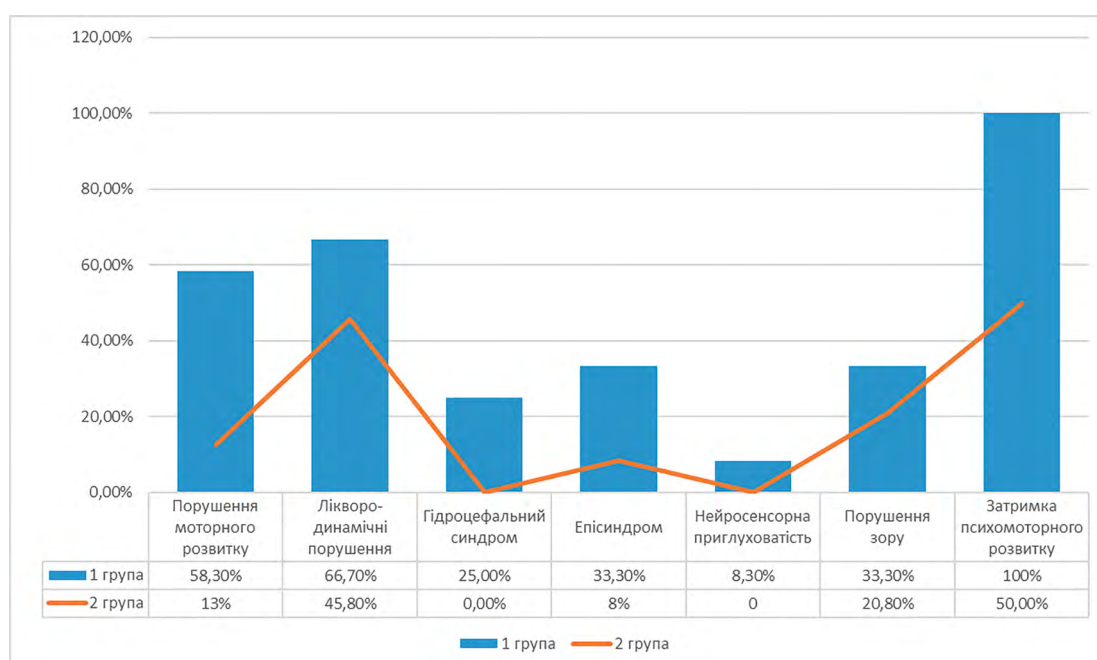


Рисунок 1. Неврологічна патологія передчасно народжених дітей у скорегованому віці 12 місяців

Порушення моторного розвитку у вигляді спастичних тетрапарезів, парапарезів, параплегій були виявлені у обох групах, але у дітей, які перенесли САЕ, даний розлад зустрічався достовірно частіше – відповідно 58,3% у I групі проти 12,5% у II групі ($p < 0,05$). Лікворо-динамічні порушення, виявлені за допомогою нейровізуалізуючих методів, були в обох групах з переважанням у дітей, які перенесли САЕ. При цьому кожна 4 дитина з I групи мала гідроцефальний синдром, у той час як у пацієнтів II групи такої патології виявлено не було. Кожна третя дитина з I групи мала епісиндром у віці 12 місяців, у дітей II групи дана патологія зустрічалась достовірно рідше, у 8,3% дітей ($p < 0,05$).

Порушення зору було виявлено у 33,3% дітей I групи у вигляді косоокості та вторинної міопії та у 20,8% дітей II групи у вигляді фонових ретинопатій та ретинальних судинних змін.

У 8,3% дітей I групи діагностовано нейросенсорну приглухуватість, а у дітей II групи такої патології виявлено не було.

Література:

1. Becker AE, Teixeira SR, Lunig NA, Mondal A, Fitzgerald JC, Topjian AA, et al. Sepsis-Related Brain MRI Abnormalities Are Associated With Mortality and Poor Neurological Outcome in Pediatric Sepsis. *Pediatr Neurol.* 2022;128:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.001>. PMID: 34992035; PMCID: PMC9685598.
2. Car KP, Nakwa F, Solomon F, Velaphi SC, Tann CJ, Izu A, et al. The association between early-onset sepsis and neonatal encephalopathy. *J Perinatol.* 2022;42(3):354-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01290-5>. PMID: 35001084.
3. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or early term birth and risk of autism. *Pediatrics.* 2021;148(3): e2020032300. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-032300>. PMID: 34380775; PMCID: PMC9809198.
4. D'Alton ME, Hankins GD, Berkowitz RL, Bienstock J, Ghidini A, Goldsmith J, et al. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome. *Obstetrics and gynecology (New York. 1953).* 2014;123(4):896-901. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000445580.65983.d2>. PMID: 24785633.
5. GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(4):344-81. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(24\)00038-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(24)00038-3). PMID: 38493795; PMCID: PMC10949203.
6. Giamarellos-Bourboulis EJ, Aschenbrenner AC, Bauer M, Bock C, Calandra T, Gat-Viks I, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy. *Nat Immunol.* 2024;25(1):19-28. doi: <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01660-5>
7. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care.* 2021;21(1):49-60. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01660-5>. PMID: 38168953.
8. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(10):557-66. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.183>. PMID: 22986430.
9. Gong X, Weng B, Zhang X, Yan C, Cai C. The molecular basis of brain injury in preterm infants with sepsis – associated encephalopathy. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):336. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03372-5>. PMID: 35689189; PMCID: PMC9185920.
10. Heming N, Mazeraud A, Verdonk F, Bozza FA, Chretien F, Sharshar T. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Crit Care.* 2017;21(1):65. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1643-z>. PMID: 28320461; PMCID: PMC5360026.
11. Molnar L, Fulesdi B, Nemeth N, Molnar C. Sepsis-associated encephalopathy: A review of literature. *Neurol India.* 2018;66(2):352-61. DOI: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.227299>. PMID: 29547154.
12. Perrone S, Grassi F, Caporilli C, Boscarino G, Carbone G, Petrolini C, et al. Brain damage in preterm and full-term neonates: serum biomarkers for the early diagnosis and intervention. *Antioxidants.* 2023;12(2):309. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12020309>. PMID: 36829868; PMCID: PMC9952571.
13. Razak A, Patel W, Durrani NUR, Pullattayil AK. Interventions to Reduce Severe Brain Injury Risk in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama Netw Open.* 2023;6(4): e237473. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.7473>. PMID: 37052920; PMCID: PMC10102877.
14. Reiss JD, Peterson LS, Nesamoney SN, Chang AL, Pasca AM, Maric I, et al. Perinatal infection, inflammation, preterm birth, and brain injury: A review with proposals for future investigations. *Experimental Neurology.* 2022;351:113988. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.113988>. PMID: 35081400.
15. Strunk T, Inder T, Wang X, Burgner D, Mallard C, Levy O. Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):751-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70710-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70710-8). PMID: 24877996; PMCID: PMC4125363.
16. Ushida T, Moriyama Y, Nakatochi M, Kobayashi Y, Imai K, Nakano-Kobayashi T, et al. Antenatal prediction models for short- and medium-term outcomes in preterm infants. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(6):1089-96. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.14136>. PMID: 33656762.
17. Yap V, Perlman JM. Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(4):101110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101110>. PMID: 32303463.

При цьому затримка патернів психомоторного розвитку відмічалась у всіх дітей I групи. Психомоторний розвиток дітей II групи у половині випадків відповідав їх скорегованому віку. Водночас, ми виявили, що діти I групи мати більшу схильність до розвитку atopічного дерматиту та анемії на першому році життя.

Висновки

1. САЕ, перенесена в неонатальному періоді чинить негативний вплив на розвиток нервової системи передчасно народженої дитини та сприяє формуванню інвалідизуючих патологій.

2. Всі передчасно народжені діти, які у неонатальному періоді перенесли САЕ, у віці 12 місяців мали затримку психомоторного розвитку.

3. У неврологічному статусі виявлено більшу частоту порушень моторного розвитку, лікворо-динамічних порушень, розвиток епісиндрому та формування офтальмологічної патології. Кожна 4 дитина мала гідроцефальний синдром. У 8,3% дітей діагностовано нейросенсорну приглухуватість.

18. Варешнюк ОВ, В'юн ВВ. Клініко-неврологічні особливості передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. Медицина сьогодні і завтра. 2019;4: 55-60. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2019.85.04.08>
19. Гордієнко ІВ. Діагностика та прогнозування порушень фізичного, нервово-психічного розвитку у дітей раннього віку, які народилися передчасно [автореферат]. Харків: Харк. нац. мед. ун-т; 2017. 22 с.
20. Мартинюк ВЮ, Швейкіна ВБ, Знаменська ТК, Нікуліна ЛІ. Особливості механізмів патогенезу і ранні діагностичні критерії гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку в новонароджених дітей (частина 2). Міжнародний неврологічний журнал. 2020;16(8):5-14. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221955>
21. Яблонь ОС, Бондаренко ТВ. Про запальні цитокіни (ІЛ-6, ФНП-А) як прогностичний чинник важкості ураження мозку у доношених новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(2):16-21. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.3>

LONG-TERM OUTCOMES OF BRAIN INJURY IN PREMATURE INFANTS

O. Yablon, V. Vlasenko

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University
(Vinnitsia, Ukraine)

Summary.

Neonatal encephalopathy and neurological complications associated with preterm birth are among the top ten pathological conditions contributing to lifelong disability. The primary mechanisms of brain injury include hypoxia and inflammation, both of which can result in irreversible neurological damage and the development of disabling conditions. Despite the high prevalence and multifactorial nature of brain injury in preterm infants, its precise pathogenesis – as well as specific prevention and treatment protocols – remains insufficiently defined. Moreover, data on long-term outcomes are limited in the literature.

Objective. To evaluate the long-term consequences of brain injury in preterm infants.

Materials and Methods. The study included 38 preterm infants. Inclusion criteria were gestational age <32 weeks, birth weight <1500 g, and brain injury confirmed by neurosonography. The infants were divided into two groups. Group I comprised preterm infants who developed sepsis during the neonatal period; Group II included preterm infants without a history of neonatal sepsis. After discharge, all participants were monitored in a specialized follow-up clinic. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel for Windows 2011, employing variation statistics methods in accordance with current methodological standards. The study received approval from the Bioethics Committee of Vinnitsia National Medical University named after M. I. Pirogov.

Results. Clinical assessment indicated that infants in Group I (with neonatal sepsis) experienced the most common neonatal complications such as pneumonia, acute kidney injury, carditis, and brain damage. The neonatal period in Group II was complicated by severe asphyxia and severe respiratory disorders. Convulsive syndrome, grade 3-4 intraventricular hemorrhage (IVH), periventricular leukomalacia (PVL), and hydrocephalic syndrome were significantly more common in Group I ($p < 0.05$). At 12 months corrected age, all infants in Group I demonstrated delayed psychomotor development. Neurological evaluations revealed that Group I infants at 12 months corrected age had a significantly higher incidence ($p < 0.05$) of motor impairments, cerebrospinal fluid dynamic disorders, hydrocephalic and epileptic syndromes, as well as visual and auditory sensory impairments compared to Group II.

Conclusions. Neonatal sepsis has a negative impact on the neurological development of preterm infants, leading to delayed psychomotor development, an increased incidence of motor impairments, and a higher risk of disabling conditions, necessitating long-term rehabilitation.

Keywords: Neonates, Infants, Sepsis, Encephalopathy, Central Nervous System, Follow-up, Motor Development, Cognitive Development.

Контактна інформація:

Яблонь Ольга Степанівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

e-mail: oyablon@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9860-7588>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/H-9290-2017>

Власенко Вікторія Олександрівна – аспірант кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

Контактна адреса: вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21027, Україна.

Контактний телефон: +38 (096) 4420549.

e-mail: tyshchenko.viktoriiia.0701@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1274-773X>

Contact Information:

Olga Yablon – MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsya, Ukraine).

e-mail: oyablon@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9860-7588>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-9290-2017>

Viktoriia Vlasenko – PhD student of the Department of Pediatrics 1, National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsya, Ukraine).

e-mail: tyshchenko.viktoriiia.0701@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1274-773X>



Надійшло до редакції 08.03.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

УДК: 616.348-002.4-053.32-07-08
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.8

ЗАСТОСУВАННЯ ДОДАТКОВИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ПОРУШЕННІ ХАРЧОВОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

А. А. Хорош¹, О. Г. Капустіна²

Дніпровський державний медичний університет¹,
КП «Регіональний медичний центр родинного
здоров'я» ДОР²
(м. Дніпро, Україна)

Резюме

Порушення харчової толерантності та некротизуючий ентероколіт (НЕК) залишаються провідними причинами захворюваності та смертності серед передчасно народжених дітей. Відсутність універсальних діагностичних критеріїв харчової непереносимості (ХН) та варіабельність клінічної симптоматики ускладнюють ранню діагностику та визначення оптимальної тактики ентерального харчування (ЕХ). Традиційні методи діагностики, зокрема рентгенографія, мають обмежену прогностичну цінність і здебільшого виявляють захворювання на пізніх стадіях. У зв'язку з цим актуальним є застосування неінвазивних методів оцінки кишкової моторики та перфузії, зокрема доплерографії верхньої мезентеріальної артерії (ВМА), близько-інфрачервоної спектроскопії (NIRS) та електронної аускультатії кишкових шумів (КШ).

Метою нашого дослідження була оцінка діагностичної значущості сукупного використання додаткових інструментальних методів обстеження при ХН у глибоко недоношених немовлят, зокрема їх здатності прогнозувати розвиток НЕК та визначати подальшу тактику ЕХ.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведено у відділенні інтенсивної терапії для новонароджених з виїздною неонатологічною бригадою КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я». Представлені клінічні випадки – передчасно народжена двійня з гестаційним віком (ГВ) 28 тижнів і труднощами розширення ЕХ. У якості додаткових методів дослідження були використані доплерографія ВМА для оцінки судинної перфузії, NIRS для визначення рівня оксигенації спланхнічної області та електронна аускультатія КШ для об'єктивного аналізу перистальтичної активності. Отримані дані порівнювали з клінічними параметрами, динамікою стану пацієнтів та лабораторними маркерами запалення.

Дослідження схвалене комісією з етики Дніпровського державного медичного університету. Письмова згода була отримана від батьків або опікунів кожного учасника. Статистична обробка результатів проводилась з використанням методів оцінки відмінностей між двома незалежними вибірками з невідомим розподілом за рівнем будь-якої ознаки, вимірної кількості (критерій Колмогорова-Смірнова), та методу оцінки відмінностей при зіставленні показників кількох груп з невідомим розподілом (критерій Крускала-Уолліса). Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості (p) приймалося $< 0,05$. Виконання роботи проводиться в рамках НДР кафедри педіатрії 3 та неонатології «Підходи до діагностики та лікування хвороб дитячого віку з позиції безпеки пацієнта» Дніпровського державного медичного університету, № держреєстрації – 0121U114304.

Результати. Збільшення індексу резистентності (IP) ВМА після періоду умовної стабілізації у дитини в поєднанні зі зменшенням КШ передувало розвитку НЕК. Висока резистентність у ВМА свідчить про вазоконстрикцію судин кишечника, що може бути компенсаторним механізмом у відповідь на гіпоксію або системну гемодинамічну нестабільність. Зменшення кількості КШ є додатковим підтвердженням ішемічного ураження кишечника. Підвищення IP ВМА на тлі посилення КШ при стабільному ЕХ може свідчити про функціональну активацію кишечника при збереженій моторній активності, але зі зниженою перфузією. Високий IP ВМА у поєднанні з активними КШ може бути маркером компенсаторної гіперперистальтики на тлі початкових проявів ішемії. Зниження IP ВМА відповідало ускладненню НЕК – перфорації. Втрата судинного тонуусу є ознакою критичного пошкодження стінки кишечника. Середні рівні показників NIRS відповідали фазі стійкого розширення ЕХ. Це означає, що в початкових стадіях перфузія кишечника була достатньою для підтримки функціональної активності. Достовірне підвищення абсолютних значень NIRS корелювало з маніфестацією НЕК. Це свідчить про початкову фазу запалення, при якій локальне розширення судин може бути компенсаторним механізмом. Значне зниження NIRS відповідало прогресуванню процесу з погіршенням показників і абсолютною неспроможністю до ЕХ.

Висновки. Застосування комплексного підходу з використанням доплерографії ВМА, NIRS та електронної аускультатії КШ дозволяє не лише діагностувати НЕК на ранніх стадіях, а й прогнозувати ризик розвитку ускладнень. Сукупне використання цих методик дає змогу персоналізувати підхід до ЕХ новонароджених із високим ризиком ускладнень.

Ключові слова: передчасно народжені, двійня, некротизуючий ентероколіт, кишкові шуми, електронний стетоскоп, спланхнічна оксигенація, мезентеріальний кровотік.

Вступ

Передчасно народжені діти мають високий ризик розвитку ХН (нездатність досягти повного годування 150 мл/кг/день до 14-денного віку) [1]. Огляди літератури дають широкий спектр визначень поняття

ХН, включаючи різну кількість клінічних ознак: від однієї до комбінації кількох з включенням часових позначок і якісного судження [2]. Більшість неонатологів вважають симптомами порушення моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ) збільшення залиш-

ків у шлунку або здуття живота. Однак ці ознаки також можуть бути фізіологічним явищем через незрілість ШКТ [3]. Таке протиріччя може призвести до гіпердіагностики ХН та спричинити затримку в досягненні повного ЕХ і призвести до непотрібних рентгенологічних обстежень для виключення НЕК [4].

В якості допоміжних обстежень для діагностики ХН запропоновані такі інструментальні методи: ультразвукове обстеження живота (УЗД) разом з показниками кровотоку ВМА, цифрова аускультация КШ, використання NIRS [1, 5].

Ультразвукове обстеження може вимірювати вміст і об'єм шлунку, оцінювати перистальтичні рухи кишечника та кишковий кровотік. Верхня мезентеріальна артерія – одна з трьох основних вісцеральних артерій, що відгалужуються від черевної аорти, забезпечуючи основний кровотік до тонкої кишки та частини товстої кишки. Сучасні експериментальні та клінічні дослідження показали, що аномальна перфузія спланхнічного кровообігу, особливо в ВМА, може відігравати роль у розвитку НЕК у новонароджених [6-7]. Показники кровотоку ВМА змінюються після народження і тому попередні дослідження повідомляли про суперечливі результати щодо здатності кровотоку ВМА прогнозувати ХН [8-12]. Повідомляють, що ІР ВМА є незалежним предиктором ХН [1]. Патерни високого опору в доплерівських дослідженнях ВМА свідчать про зміну кишкової перфузії, що може сприяти ішемії кишкової тканини, порушенню моторики та пошкодженню кишки, розвитку НЕК [16]. Виявили, що ІР має помірну позитивну кореляцію з тривалістю досягнення повного харчування. Збільшення кровотоку ВМА більш ніж на 17% після годування підвищує успіх повноцінного годування з чутливістю 100% і специфічністю 70% [17]. Навпаки, інші дослідження не виявили жодної кореляції між показниками кровотоку ВМА та ХН [18].

Аускультация КШ є важливим діагностичним методом, що дозволяє оцінити стан ШКТ у передчасно народжених дітей. Регулярна аускультация КШ допомагає своєчасно виявити порушення моторики та кровопостачання кишківника. КШ утворюються внаслідок перистальтичних скорочень, які забезпечують просування їжі та газів по травному тракту. У здорових немовлят вони мають ритмічний характер і свідчать про нормальну функцію кишківника. Натомість патологічні зміни аускультативної картини можуть сигналізувати про серйозні розлади: надмірно посилені шуми можуть вказувати на подразнення кишківника або його гіперактивність, а ослаблені чи відсутні – на кишковий парез, ішемію або розвиток НЕК. Зниження або відсутність КШ протягом короткого періоду спостереження може вказувати на серйозні захворювання, такі як сепсис або НЕК у новонароджених, перфорація кишкової стінки. У відділеннях інтенсивної терапії передчасно народжених дітей аускультация використовується для динамічного моніторингу стану ШКТ, особливо при введенні ЕХ. Вона допомагає визначити готовність кишківника до засвоєння їжі та запобігти можливим ускладненням [19].

NIRS є неінвазивним методом діагностики, який може сприяти ранньому виявленню НЕК у передчасно народжених дітей. Ця технологія дозволяє оцінювати зміни у перфузії тканин і рівні оксигенації. Є докази достовірності абдомінального NIRS у недоношених немовлят і його використання для моніторингу оксигенації кишечника та його раннього пошкодження. Обмеженнями використання NIRS, як потенційного біомаркera для виявлення пошкодження кишківника, є відсутність нормальних діапазонів вимірювання, висока вартість і труднощі в навчанні. Проте NIRS може виявити зміни кишкової перфузії до розвитку НЕК і може надати можливість для своєчасного втручання [20]. Patel AK та співавт. (2014) продемонстрували зниження спланхнічної регіональної оксигенації (SrSO₂) у новонароджених з НЕК порівняно з нормою та повідомили, що rSO₂, яка дорівнює або менше 56%, незалежно пов'язується з приблизно в 14 разів підвищеним ризиком НЕК (співвідношення шансів 14,1; p = 0,01) [13]. Моніторинг NIRS недоношених новонароджених із НЕК протягом перших 8 годин після появи симптомів може передбачити ускладнення та наслідки, такі як некроз кишечника, перфорація або смерть [21]. Низькі значення rSO₂ (rSO₂ головного мозку <72%, rSO₂ печінки <60%) протягом перших 8 годин після появи симптомів передбачають ускладнення при НЕК з високою чутливістю та специфічністю [22]. Втрата варіабельності спланхнічної rSO₂ і її високі показники також можуть передбачити початок НЕК до того, як стануть очевидними клінічні ознаки [23]. Можливими причинами зниження оксигенації спланхнічної тканини є ішемія та некроз кишечника, недостатність кровообігу при НЕК, яка порушує приплив крові до шоківих органів (включаючи кишечник) [24,25].

НЕК розвивається швидко й досить непередбачувано, починаючись з неспецифічних симптомів, і може стрімко призвести до некрозу кишківника та летального кінця. Попри багаторічні дослідження цього захворювання, терапевтичні підходи залишаються обмеженими підтримувальними заходами такими як, відмова від ЕХ, інфузійна терапія, антибіотикотерапія та, за необхідності, хірургічна резекція уражених ділянок. НЕК часто залишається непоміченим до появи характерних клінічних проявів, однак на цьому етапі захворювання вже може досягти критичної та незворотної фази, що зводить можливості ефективного втручання до мінімуму. Водночас додаткові інструментальні методи діагностики можуть бути корисними для ранньої діагностики НЕК та можливими діагностичними маркерами ХН.

Метою дослідження була оцінка діагностичної значущості сукупного використання додаткових інструментальних методів обстеження при НХ у глибоко недоношених немовлят, зокрема їх здатності прогнозувати розвиток НЕК та визначати подальшу тактику ЕХ.

У даній статті хочемо поділитися інформацією про клінічні випадки порушення харчової толерантності та НЕК у передчасно народженої двійні з ГВ 28 тижнів та продемонструвати можливості додаткової неінвазивної

діагностики. Клінічні випадки саме двійні були обрані для того щоб нівелювати можливий клінічний вплив анте- та інтранатальних факторів ризику на розвиток постнатальної патології.

Матеріали та методи дослідження.

Новонароджені діти знаходились у відділенні інтенсивної терапії для новонароджених з виїздною неонатологічною бригадою КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я». Діти не мали початково підтверджених захворювань кишечника, які були б протипоказаннями до ЕХ тривалий час, у тому числі вроджених аномалій ШКТ, вроджених вад розвитку інших органів.

Дані щодо допологової історії, історії пологів та клінічних даних при народженні були отримані з медичних записів. Це були діти від третьої вагітності (перша вагітність завершилась народженням дитини з вродженою гідроцефалією, друга – народженням дитини з вродженою вадою статеві системи), під час якої відзначались: тютюнопаління, бактеріурія, вагінальний кандидоз, респіраторна інфекція в терміні 24 тижні. Пологи треті в терміні 28 тижнів, стрімкі, відбулися в пологовому будинку міської лікарні. Стан дітей при народженні оцінений як вкрай тяжкий за рахунок розвитку тяжкої форми респіраторного дистрес-синдрому, морфо-функціональної незрілості. Обом дітям мали оцінку за шкалою Апгар 3/5 балів, потребували первинних реанімаційних заходів (санація верхніх дихальних шляхів, інтубація та штучна вентиляція легень (ШВЛ)). Ендотрахеально був введений сурфактант. Маса при народженні першого хлопчика становила 990 г, другого – 890 г. Після стабілізації стану діти були транспортовані до обласного відділення інтенсивної терапії для новонароджених. Діагнози дітей при поступленні: першого хлопчика – «Респіраторний дистрес-синдром новонародженого. Внутрішньошлункова кровотеча II ст. з обох сторін. Відкрита артеріальна протока. Недоношеність 28 тижнів. Екстремально мала маса тіла при народженні. Перший з двійні», другого хлопчика – «Респіраторний дистрес-синдром новонародженого. Внутрішньошлункова кровотеча II ст. з обох сторін. Відкрита артеріальна протока. Недоношеність 28 тижнів. Екстремально мала маса тіла при народженні. Другий з двійні».

Алгоритм вигодовування недоношених дітей у відділенні відповідав вимогам клінічних протоколів вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалі-

зованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят» та № 870 від 05.05.2021 та «Некротизуючий ентероколіт у передчасно народжених дітей» № 182 від 28 січня 2022 року [26, 27]. Клінічними ознаками зниженої толерантності до ЕХ вважали нездатність новонародженої дитини перетравлювати молоко (суміш), що проявлялася збільшенням обводу живота (≥ 2 см) і/або блювотою перетравленим молоком, а також шлунковим залишком $>50\%$ від попереднього об'єму харчування.

Немовлятам проводили як двовимірне (2D), так і кольорове доплерівське УЗД апаратом GE Healthcare Vivid T8 S/W Function первинно у віці до 48 годин і надалі через 24-48 годин. Якщо немовлята отримували об'єм годування 10 мл/кг/добу і більше, обстеження проводили до і після годування (через 30 хв). Якщо діти отримували об'єм годування менший за 10 мл/кг, тоді огляд проводився лише один раз перед годуванням. Визначали пікову систолічну швидкість (ПСШ), кінцеву діастолічну швидкість (КДШ) ВМА та розраховували ІР. Формула, використана для розрахунку ІР, була (ПСШ – КДШ)/ПСШ.

Електронна аускультация КШ проводилась за допомогою електронного фонендоскопу 3M™ Littmann® CORE 2 Digital Stethoscope. Вислуховування і запис перистальтики кишечника проводили в правій здухвинній ділянці живота. Запис проводили між 30 і 120 хвилинами до та після ентерального введення молока через назогастральний зонд, або 1 раз в день, якщо дитина не годувалась ентерально. КШ були оцінені згідно класифікації Siok Siong Ching and Yih Kai Tan.: ізольовані, згруповані та тривалі [28]. Інтервал між звуками визначався періодом між закінченням одного звуку та початком наступного. Перистальтичну частоту розраховували як суму всіх перистальтичних рухів за 60 сек. Максимальна довільна амплітуда КШ була визначена для кожного запису.

Церебральний/соматичний оксиметр Covidien INVOS 5100C (5100C-EU) (Medtronic™, Міннеаполіс, США), з неонатальними одноразовими датчиками INVOS використовувався для вимірювання спланхнічної регіональної оксигенації (рис. 1). Датчик розміщували праворуч від пупка. Вимірювання проводили не менше 12 годин (від 12 до 72 год) з автоматичним записом даних кожні 33-34 сек. Моніторинг SrSO₂ проводили в різні періоди: коли дитина початково не отримувала ЕХ у зв'язку з тимчасовими протипоказаннями, на етапі розгодовування та після припинення ЕХ.



Рис. 1. Синхронний запис NIRS в реальному часі обох дітей за допомогою церебрального/соматичного оксиметра Covidien INVOS 5100C

Дослідження схвалене комісією з етики Дніпровського державного медичного університету. Письмова згода була отримана від батьків або опікунів кожного учасника.

Статистична обробка результатів проводилась з використанням методів оцінки відмінностей між двома незалежними вибірками з невідомим розподілом за рівнем будь-якої ознаки, вимірної кількісно (критерій Колмогорова-Смірнова), та методу оцінки відмінностей при зіставленні показників кількох груп з невідомим розподілом (критерій Крускала-Уолліса). Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості (p) приймалося $< 0,05$.

Виконання роботи проводиться в рамках НДР кафедри педіатрії 3 та неонатології «Підходи до діагностики та лікування хвороб дитячого віку з позиції безпеки пацієнта», № держреєстрації – 0121U114304.

Результати та обговорення

Стан першої дитини (хлопчик І) при надходженні у відділення був вкрай тяжким за рахунок дихальних (потреба ШВЛ 100% киснем) та гемодинамічних розладів (гемодинамічно значима відкрита артеріальна протока, потреба інотропної, вазопресорної підтримки та повторного волюмічного навантаження), ознак внутрішньоплуночкового крововиливу II ступеня. Антибактеріальна терапія призначена з першої доби життя. Ознаки гемодинамічних порушень зберігались до 12 доби життя, потреба ШВЛ – до 12 доби. З 14 доби життя розпочате мінімальне трофічне харчування, а з 19-ї доби почалося розширення ЕХ, яке тривало до 37-ї доби. На 33-ту добу життя виявлена кістозна стадія перивентрикулярної лейкомаляції.

З 37 доби життя стан дитини був з негативною динамікою за рахунок прогресування проявів НЕК (поява патологічного закиду по шлунковому зонду у вигляді гемолізованої крові та «зелені», здуття живота), що

в подальшому мав хвилеподібний перебіг. Із замісною метою проводилося переливання еритроцитарної маси на 17-ту та 41-шу доби життя.

На 44-ту добу життя повторно розпочали ЕХ, однак спроба виявилася невдалою, на 45 день мав місце розвиток ознак ХН (патологічний закид по шлунковому зонду у вигляді зелені, здуття живота, напруженість передньої черевної стінки). Проведене рентгенографічне обстеження, дитина оглянута дитячим хірургом. Враховуючи клінічні прояви, подальше ентеральне навантаження було тимчасово призупинене з метою ретельного моніторингу стану пацієнта та корекції терапевтичної тактики. Впродовж наступних 13 днів зберігалися прояви ХН, дитина отримувала повне парентеральне харчування. З 52 до 58 доби життя стан дитини дещо покращився, дитина була екстубована.

На 59 добу життя стан повторно погіршився. Враховуючи тяжкість стану дитини (ознаки поліорганної недостатності), результати клініко-лабораторного дослідження (нейтрофільний зсув вліво, тромбоцитопенія) та бактеріологічного дослідження (виявлено *K. pneumoniae* в кількох локусах) поставлено діагноз сепсису у новонародженого, спричиненого *K1. pneumoniae*. Дитина потребувала повторної інтубації. На 62-гу добу життя стан дитини з негативною динамікою за рахунок прогресування НЕК, появив гідроперикарду (проведений перикардіоцентез) на фоні плинну септичного процесу. На 63-тю добу життя стан дитини загрозливий для життя. Живіт здутий, ціанотичний, перистальтика не вислуховується. За даними рентгенографії черевної порожнини (рис. 2.) виявлено вільний газ у черевній порожнині (проведено дренажування черевної порожнини). По дренажах з черевної порожнини – кишковий вміст з геморагічними домішками.

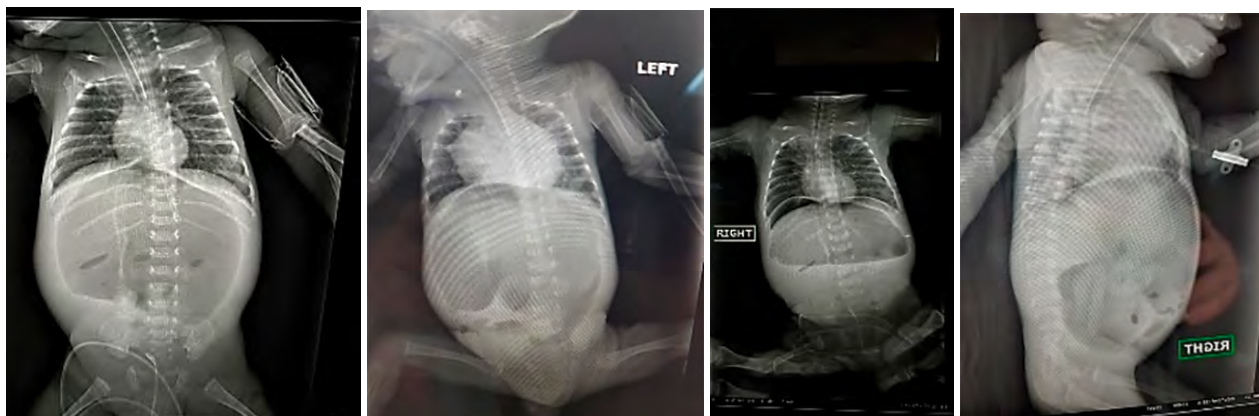


Рис. 2. Оглядова рентгенограма органів черевної та грудної порожнини хлопчика І. Ознаки наявності гідроперикарду, вільного газу та рідини в черевній порожнині

Вночі наступного дня відзначалось різке погіршення стану, спостерігався розвиток асистолії. Реанімаційні заходи були без ефекту. Заключний діагноз, який був поставлений: основний – некротизуючий ентероколіт ШБ ст.; супутній – церебральна лейкомаляція, кістозна форма, хронічне захворювання легень у новонародженого; фонове захворювання – інша низька маса тіла при народженні 990 г, екстремальний ступінь незрілості, ГВ 28 тижнів; ускладнення – сепсис у новонародженого спричинений *K1. Pneumoniae*, неонатальний перитоніт, гідроперикард.

На рис. 3 відображена динаміка стану першої дитини, яка включає основні клінічні синдроми та лабораторні прояви, а також дані додаткових інструментальних досліджень. Максимальна кількість кишкових звуків відзначалась на 19-38 та 52 і 59 доби життя.

У таблиці 1 представлені результати проведення NIRS в різних часових проміжках у першої дитини: А – на початку розгодовування, Б – на етапі стабільного розширення ЕХ, В – на етапі припинення ЕХ, Г – на етапі тривалої відсутності ЕХ.

Таблиця 1

Показники NIRS (SrSO₂) при різних режимах ентерального харчування (перша дитина)

Показники	Середнє	Медіана	min	max	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Сигмальне відхилення	Похибка середнього
A*	44,06	43	0	73	38	49	8,475	0,165
B*	40,67	44	0	66	32	50	11,21	0,229
B*	51,38	51	21	71	48	55	5,76	0,102
Г*	28,10	29	0	95	21	34	8,964	0,103

Примітка: *Достовірність різниці $p=0,0000$ згідно підрахунку критерію Колмогорова-Смірнова між показниками NIRS для різних часових проміжків: А і В, А і Г, Б і В, Б і Г, В і Г.

На рис. 4 представлена динаміка записів КШ першої дитини в різні часові проміжки.

Стан другої дитини (хлопчик ІІ) на перший день життя вкрай важкий з дихальними і гемодинамічними розладами (за даними ЕХО-КГ – скоротлива та об'ємна функції міокарду знижені) на тлі загальної морфо-функціональної незрілості. Відразу розпочата ШВЛ у режимі з жорсткими параметрами і залежністю від 60% кисню. Антибактеріальна терапія призначена з першої доби життя. Діагностовано внутрішньошлунковий крововилив ІІ ст. На 4

день життя проводилось переливання еритроцитарної маси в зв'язку з анемією. Протягом перших 10 діб лікування у відділенні стан дитини залишався тяжким, але стабільним. Дитина потребувала респіраторної підтримки у режимі ШВЛ протягом 13 днів, залежність від кисню та параметри вентиляції поступово знижувалися. Центральна гемодинаміка залишалася нестабільною, дитина потребувала волемічного навантаження, інотропної та вазопресорної підтримки. На тлі лікування гемодинаміка стабілізувалась до 6-ї доби життя.

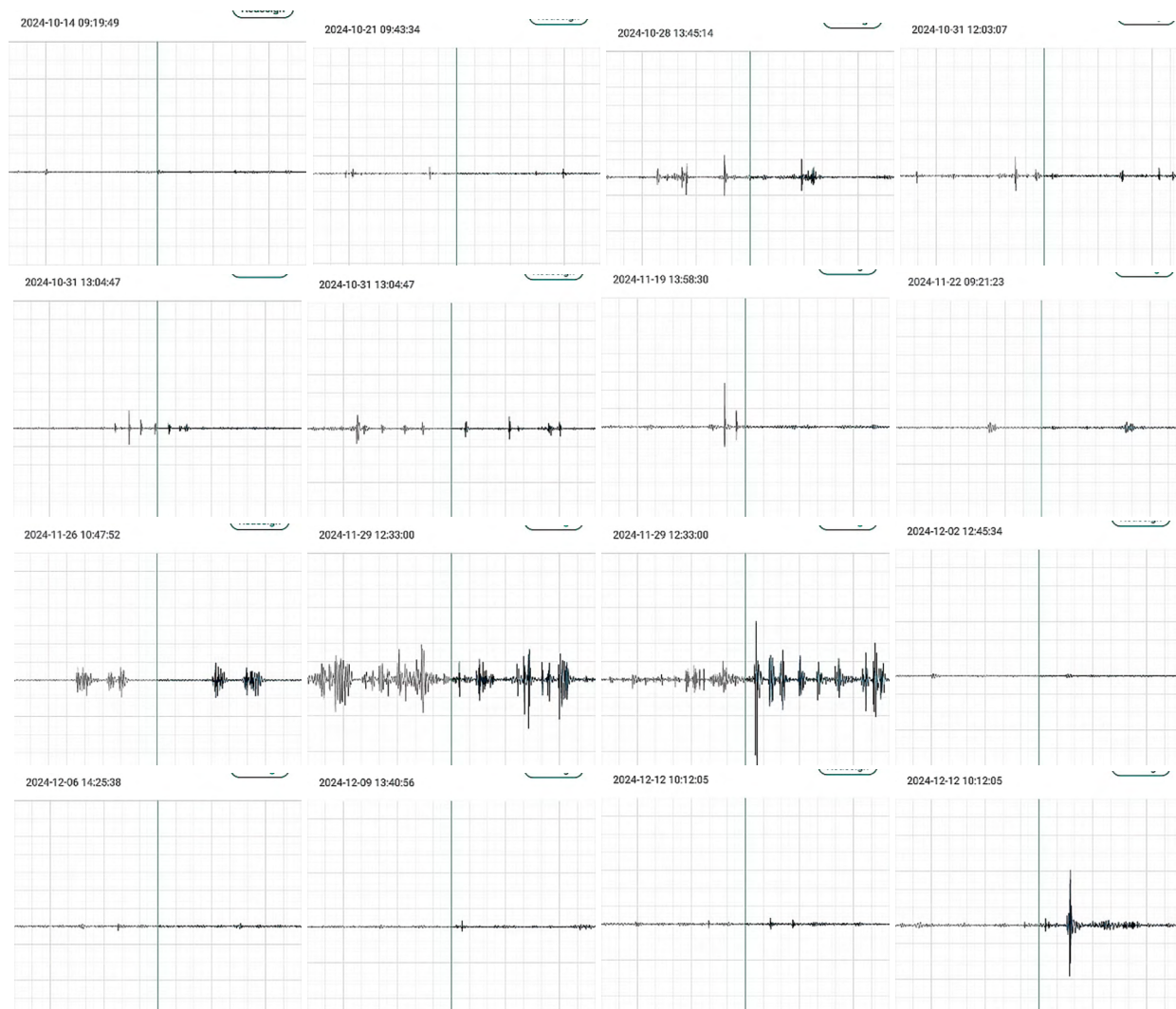


Рис. 4. Зображення електронної аускультатії динаміки кишкових шумів хлопчика І, де перший рядок – мінімальна кількість звуків на фоні відсутності ЕХ та їх збільшення на етапі розгодовування; другий рядок – КШ до/після годування на фоні розширення ЕХ; третій рядок – посилення кишкових звуків на фоні припинення ЕХ, четвертий рядок – мінімальна кількість КШ на фоні відсутності ЕХ.

Мінімальне трофічне харчування було розпочате з 10-ї доби життя. На 14-15 доби розпочато розширення ЕХ. На 16 день життя відзначені прояви порушення моторно-евакуаторної функції ШКТ (патологічний зміст по шлунковому зонду у вигляді «зелені»), енте-ральне годування припинили. Відмічався розвиток кардіореспіраторної депресії (проведені реанімаційні заходи, серцевий ритм був відновлений). Виявлені ознаки внутрішньошлункового крововиливу III ст. В лабораторних аналізах крові відмічалися запальні зміни та метаболічні порушення (гіперглікемія, гіперкаліємія). Проведена емпірична зміна антибактеріальної терпії (дані мікробіологічних досліджень – негативні). На даному етапі стан дитини залишався тяжким, але стабільним. Центральна гемодинаміка стабільна, живіт м'який та безболісний, по шлунковому зонду – порожньо. Повторна спроба мінімального трофічного харчування проведена на 17-18 добу життя, але в зв'язку з проявами ХН були змушені відмінити ЕХ. Дитина продовжила повне парентеральне харчування. Погіршення стану відзначене з 24 дня життя, коли мав місце епізод кардіореспіраторної депресії. Спостерігалися епізоди десатурації до 80% із брадикардією, що призвело до повторної інтубації та переведення на ШВЛ. У загальному аналізі крові відзначалась тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, підвищення С-реактивного протеїну. Виявлені ознаки перивентрикулярної лейкомаляції. На 25 день життя проводилось переливання еритроцитарної маси. Зазначалась негативна динаміка ваги, проводилась корекція інфузійної терапії та парентерального харчування. Було виявлено правобічний гідроторакс. Проведено торакоцентез, отримано 23,5 мл серозного випоту.

Від 33 доби життя стан дитини з негативною динамікою за рахунок розвитку артеріальної гіпотензії. Не зважаючи на заходи інтенсивної терапії відзначалось подальше погіршення стану – прогресування синдрому поліорганної недостатності, внутрішньочерепного крововиливу, тромбогеморагічного с-му. Центральна гемо-

динаміка залежала від максимальних доз інотропної та вазопресорної підтримки. По шлунковому зонду вміст по типу «зелені». Самостійних випорожнень кишечника не було. Відзначалась олігоанурія. Дитина консультована дитячим хірургом. Проведена рентгенографія черевної порожнини – картина «німого» кишечника (рис. 5). Дитина померла на 34 добу життя. Діагноз заключний: основний – церебральна лейкомаляція, кістозна форма; конкуруючий – НЕК IIIA ст.; фонове захворювання – низька маса тіла при народженні 890 г, екстремальний ступінь незрілості, ГВ 28 тижнів; ускладнення – бактеріальний сепсис новонародженого, внутрішньошлунковий крововилив III ступеня, неонатальна кома, судоми, серцева недостатність, дихальна недостатність, анемія недоношених, гідроторакс, асцит.



Рис. 5. Оглядова рентгенограма органів черевної та грудної порожнини хлопчика II. Картина «німого кишечника».

На рис. 6 відображена динаміка стану дитини, яка включає основні клінічні синдроми та лабораторні прояви, а також дані додаткових інструментальних досліджень.

Максимальна кількість кишкових звуків у другій дитини відзначалась на 7 та 28 доби життя (рис. 6).

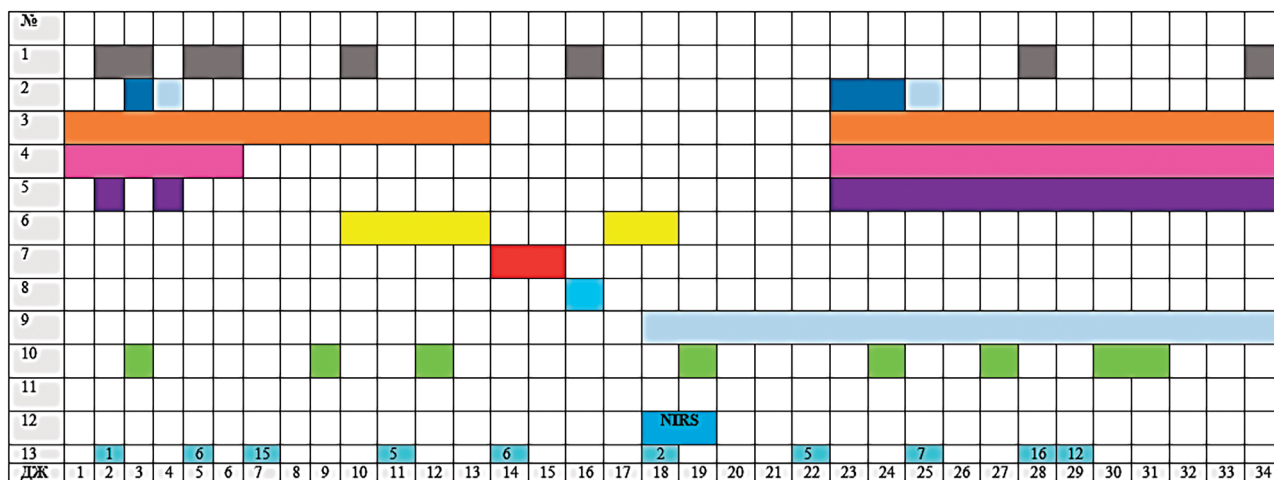


Рис. 6. Графічне відображення динаміки стану хлопчика II.

Примітки: Означення по вертикалі: 1 – метаболічні розлади (гіпер/гіпокаліємія, гіпер/гіпоглікемія), 2 – анемія (гемоглобін <120 г/л) + переливання еритроцитів (на 4 та 25 доби життя), 3 – дихальні розлади (ШВЛ), 4 – гемодинамічна нестабільність, 5- тромбоцитопенія (тромбоцити < 150 Г/л), 6 – мінімальне трофічне харчування, 7- ЕХ, 8 – підозрюваний НЕК, 9 – ознаки ХН, 10 – ІР ВМА > 0,8, 11 – ІР ВМА < 0,6, 12- запис NIRS, 13 – оцінка КШ (сумарна кількість за 1 хвилину). Означення по горизонталі – дні життя.

В табл. 2 представлені результати проведення NIRS у другої дитини (запис під час появи ознак ХН)

На рисунку 7 представлені записи кишкових звуків другої дитини в різні часові проміжки.

Таблиця 2

Результати проведення NIRS в часових проміжках (друга дитина)

Середнє	Медіана	min	max	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Сигмальне відхилення	Похибка середнього
6,06	0	0	42	0	0	7,780	0,151

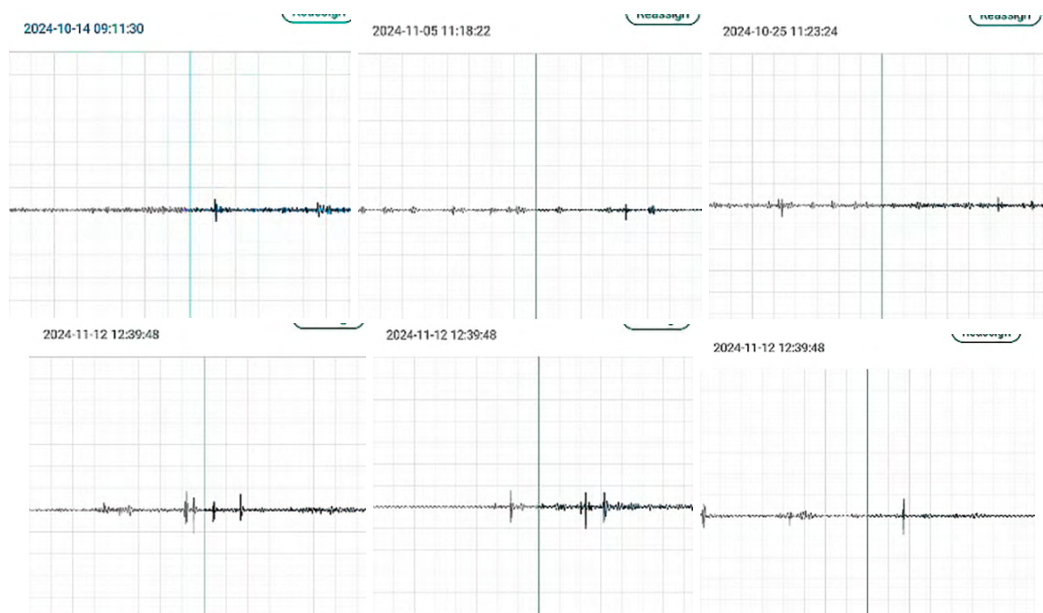


Рис. 7. Зображення електронної аускультції динаміки кишкових шумів хлопчика II, де перший рядок – кишкові шуми на фоні відсутності ЕХ; другий рядок – на етапі мінімального трофічного харчування.

Ми провели аналіз електронних записів КШ (до годування) сукупно у двох дітей в різні періоди часу: на початку розгодовування, на етапі стабільного розширення ЕХ, на етапі припинення ЕХ. У цих періодах проаналізували відмінності між кількістю ізольованих, згрупованих, три-

валних шумів, показниками середньої амплітуди шумів та середнього інтервалу між шумами й прийшли до висновку, що достовірні відмінності визначались за кількістю КШ, саме згрупованих кишкових звуків, які є відображенням перистальтичних рухів в тонкому кишківнику (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристика кишкових шумів у дітей в періоди різних підходів до ентерального харчування

Показники	Початок розгодовування	Стабільне розширення ЕХ	Припинення ЕХ
Ізольовані звуки (к-ть за 60 сек), М; Ме (Q25%; Q75%)	8,77; 10,0 (6; 13)	14,0; 17,0 (5,0; 20,0)	10,8; 11,0 (7,0; 16,0)
Згруповані звуки (к-ть за 60 сек), М; Ме (Q25%; Q75%) *	0; 0 (0; 0)	2,56; 1,0 (0; 1,0)	0,69; 0 (0; 1,0)
Тривалі звуки(к-ть за 60 сек), М; Ме (Q25%; Q75%)	0; 0 (0; 0)	0; 0 (0; 0)	0; 0 (0; 0)
Максимальна амплітуда (відносні показники), М; Ме (Q25%; Q75%)	5,22; 4,0 (3,0; 6,0)	20,2; 13,0 (4,0; 33,0)	15,3; 10,0 (3,0; 6,0)
Середня амплітуда (відносні показники), М; Ме (Q25%; Q75%)	2,74; 2,60 (1,96; 3,54)	4,56; 3,57 (2,0; 8,02)	4,54; 3,62 (2,56; 5,26)
Середній інтервал (сек), М; Ме (Q25%; Q75%)	4,55; 4,37 (3,23; 4,48)	10,06; 2,81 (1,97; 11,36)	3,33; 3,88 (2,47; 4,73)

Примітка: Значущість відмінностей між групами *- $p < 0,05$ (підррахунок критерію Крускала-Уолліса)

НЕК є тяжким та життєзагрожуючим патологічним станом, який залишається провідною причиною високої захворюваності та смертності серед передчасно народжених дітей. Це захворювання має багатофакторну природу, спричинену складною взаємодією між дисбалансом у харчуванні, порушенням мікробного складу

кишківника та гіперактивною запальною відповіддю імунної системи [29].

Традиційні клінічні методи діагностики НЕК не можуть забезпечити достовірність диференційної діагностики ранніх стадій НЕК та ХН і прогнозувати перебіг патології [30]. Існує невизначеність і щодо того,

наскільки ознаки системних порушень (гіпотензія, анемія, ішемія, запалення) спричиняють ушкодження кишечника та НЕК. Тому зростає інтерес до сукупної оцінки різних маркерів кишкового ураження у новонароджених, особливо тих, що представляють собою зміни функціонально активності кишечника, спланхнічного кровотоку та оксигенації тканин кишечника [14,15,24,29].

У дослідженні Ifran EKB та співавт. (2024) розглядалися діагностична цінність сукупного використання УЗД, NIRS, оцінки частоти кишкової перистальтики та клінічних ознак для оцінки ХН [1]. Було виявлено, що здуття живота, геморагічний колір шлункової рідини, ІР більше 0,785, залишковий об'єм шлунку більше 25% і кількість перистальтичних рухів кишечника, яка є меншою або дорівнює 18 за 2 хвилини у віці 5-7 днів є незалежними предикторами ХН немовлят з низькою масою тіла. Цю систему підрахунку балів можна використовувати, щоб визначити, чи потрібно припинити годування чи ні. Однак достовірність моделі обмежувалась лише цим віковим проміжком – 5-7 днів життя. Крім того, дослідження не змогло пояснити, чи можна використовувати такі показники для прогнозування НЕК.

Вимірювання швидкості кровотоку у ВМА дозволяє оцінити стан кишкової гемодинаміки та своєчасно виявити ішемічні зміни. Спланхнічна оксигенація дає змогу об'єктивно визначити ступінь насичення киснем тканин кишкової стінки, що є критично важливим для оцінки її функціональної життєздатності. Аускультация КШ за допомогою електронного фонендоскопа забезпечує детальний аналіз моторної активності кишківника, допомагаючи діагностувати функціональні порушення на ранніх стадіях. Використання цих методів окремо дає лише часткову інформацію, тоді як їх синхронне застосування дозволяє отримати повний клінічний профіль стану кишечника та прогнозувати перебіг захворювання [1, 19].

Проаналізувавши наявні літературні джерела інформації, провівши співставлення динаміки клінічних, лабораторних проявів патології у дітей, які спостерігалися, з динамікою показників інструментальних досліджень, ми можемо наступним чином інтерпретувати отриману інформацію стосовно першої дитини. По-перше, збільшення ІР ВМА після періоду умовної стабілізації у поєднанні зі зменшенням КШ передувало розвитку НЕК. Це вказує на порушення перфузії кишечника, як один із ключових механізмів патогенезу НЕК. Висока резистентність у ВМА свідчить про вазоконстрикцію судин кишечника, що може бути компенсаторним механізмом у відповідь на гіпоксію або системну гемодинамічну нестабільність. Зменшення кількості КШ є додатковим підтвердженням ішемічного ураження кишечника, що призводить до гіпоксично-реперфузійного пошкодження слизової оболонки. По-друге, підвищення ІР ВМА на тлі посилення КШ при стабільному ЕХ може свідчити про функціональну активацію кишечника при збереженій моторній активності, але зі зниженою перфузією. Дисбаланс між потребами кишечника в кисні та його фак-

тичним постачанням може бути критичним фактором розвитку НЕК, особливо в недоношених дітей. Високий ІР ВМА у поєднанні з активними КШ може бути маркером компенсаторної гіперперистальтики на тлі початкових проявів ішемії. По-третє, зниження ІР ВМА відповідало ускладненню НЕК – перфорації. На відміну від ранніх стадій, перфорація супроводжувалася зниженням судинного опору, що може свідчити про дилатацію мезентеріальних судин у відповідь на важку ішемію та некроз тканин. Втрата судинного тону є ознакою критичного пошкодження стінки кишечника, що потребує негайного хірургічного втручання. По-чверте, середні рівні показників NIRS відповідали фазі стійкого розширення ЕХ. Це означає, що в початкових стадіях перфузія кишечника була достатньою для підтримки функціональної активності. Достовірне підвищення абсолютних значень NIRS корелювало з маніфестацією НЕК. Це свідчить про початкову фазу запалення, при якій локальне розширення судин може бути компенсаторним механізмом. Значне зниження NIRS відповідало прогресуванню процесу з погіршенням показників і абсолютною неспроможністю до ЕХ. Це відображає розвиток критичної ішемії, при якій навіть максимальне розширення судин не забезпечує достатнє постачання кисню до тканин. Такі зміни є прогностично несприятливими і можуть свідчити про ризик ускладнень.

Наступне можна сказати про дані додаткових інструментальних досліджень другої дитини. По-перше, ІР ВМА > 0,8 у поєднанні з відсутністю збільшення кількості КШ були показниками неефективності ЕХ. Високий ІР ВМА свідчить про виразне порушення мікроциркуляції кишечника. Відсутність активних КШ може вказувати на парез кишечника або розвиток функціональної непрохідності, що є характерним для тяжких форм НЕК. Поєднання цих змін може бути маркером високого ризику незворотних змін слизової оболонки кишечника. По-друге, зниження показників NIRS на тлі початку ЕХ та наступного зриву співпадало з відсутністю збільшення кількості КШ та підвищеним ІР ВМА. Низькі показники NIRS свідчать про недостатню перфузію тканин, що є одним із ключових механізмів патогенезу НЕК. Поєднання цих змін з підвищеним ІР ВМА вказує на тяжку форму ішемічного пошкодження кишечника, що супроводжується порушенням його бар'єрної функції та високим ризиком транслокації бактерій.

Таким чином, комбіноване використання доплерографії ВМА, NIRS та реєстрації КШ дозволяє покращити діагностику та прогнозування перебігу проявів ХН, що має важливе клінічне значення. Однією з ключових переваг комплексного використання цих методів є раннє виявлення ішемії. Підвищений ІР ВМА свідчить про вазоконстрикцію мезентеріальних судин, що може бути компенсаторним механізмом при гіпоксії. Однак не всі випадки підвищеного ІР ВМА призводять до критичної ішемії, і саме тут важливу роль відіграє NIRS: якщо його показники залишаються в межах норми, це може вказувати на тимчасові, зворотні зміни, які не потребують агресивного лікування. Натомість

одночасне підвищення IP BMA та зниження NIRS є раннім предиктором глибокої гіпоксії кишечника, що вимагає негайної корекції. Синхронний моніторинг IP BMA, NIRS і КШ також відіграє ключову роль у прогнозуванні тяжких ускладнень. Зниження IP BMA на пізніх стадіях захворювання може свідчити про втрату судинного тону перед перфорацією кишечника, що разом із різким падінням NIRS є критичним маркером необхідності невідкладного хірургічного втручання. Отже, поєднання цих методів дозволяє не лише діагностувати НЕК на ранніх стадіях, а й своєчасно ідентифікувати загрозливі ускладнення, що може врятувати життя недоношеним пацієнтам.

Практичне значення такого підходу полягає в тому, що він дозволяє персоналізувати тактику ведення пацієнтів. Однак подібні методи діагностики мають і певні недоліки. Наприклад, вимірювання швидкості кровотоку у мезентеріальній артерії залежить від кваліфікації спеціаліста та точності обладнання, що може вплинути на результати. Оцінка спланхнічної оксигенації може бути складною для проведення через потребу у спеціалізованих датчиках (та їх дороговизну) і можливу інтерференцію з іншими моніторинговими пристроями. Аускультация КШ за допомогою електронного фонендоскопа, хоча й дає об'єктивні дані, може бути чутливою до зовнішніх шумів і потребує ретельного аналізу отриманих даних.

Література:

1. Ifran EKB, Hegar B, Rohsiswatmo R, Indriatmi W, Yuniarti T, Advani N, et al. Feeding intolerance scoring system in very preterm and very low birth weight infants using clinical and ultrasound findings. *Front Pediatr*. 2024;12:1370361. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1370361>. PMID: 38725983; PMCID: PMC11079181.
2. Weeks CL, Marino LV, Johnson MJ. A systematic review of the definitions and prevalence of feeding intolerance in preterm infants. *Clin Nutr*. 2021;40(11):5576-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.09.010>. PMID: 34656954.
3. Harding JE, Cormack BE, Alexander T, Alsweiler JM, Bloomfield FH. Advances in nutrition of the newborn infant. *Lancet*. 2017;389(10079):1660-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30552-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30552-4). PMID: 28443560.
4. Eveleens RD, Joosten KFM, de Koning BAE, Hulst JM, Verbruggen SCAT. Definitions, predictors and outcomes of feeding intolerance in critically ill children: A systematic review. *Clin Nutr*. 2020;39(3):685-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.03.026>. PMID: 30962102.
5. Kooi EMW, Mintzer JP, Rhee CJ, Ergenekon E, Schwarz CE, Pichler G, et al. Neonatal somatic oxygenation and perfusion assessment using near-infrared spectroscopy: Part of the series on near-infrared spectroscopy by the European Society of Paediatric Research Special Interest Group «Near-Infrared Spectroscopy». *Pediatr Res*. 2024;96(5):1180-94. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03226-z>. PMID: 38730022.
6. Abdel Wahed MA, Issa HM, Khafagy SM, Abdel Raouf SM. Effect of caffeine on superior mesenteric artery blood flow velocities in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(3):357-61. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1378337>. PMID: 28889765.
7. Deeg KH, Rupprecht T, Schmid E. Doppler sonographic detection of increased flow velocities in the celiac trunk and superior mesenteric artery in infants with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol*. 1993;23(8):578-82. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf02014968>. PMID: 8152867.
8. Matasova K, Dokus K, Zubor P, Danko J, Zibolen M. Physiological changes in blood flow velocities in the superior mesenteric and coeliac artery in healthy term fetuses and newborns during perinatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(6):827-32. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.531316>. PMID: 21133832.
9. Matasova K, Zibolen M, Kolarovszka H, Ciljak M, Baska T, Murgas D, Kolarovszki B, Dragula M. Early postnatal changes in superior mesenteric artery blood flow velocity in healthy term infants. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28(6):822-5. PMID: 18063938.
10. Paulusova E, Matasova K, Zibolenova J, Lucanova L, Kocvarova L, Zibolen M. Very early postnatal changes in splanchnic circulation in term infants. *Pediatr Radiol*. 2014;44(3):274-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00247-013-2825-8>. PMID: 24240950.
11. Choi Y-H, Kim I-O, Cheon J-E, Kim J-E, Kim E-K, Kim WS, et al. Doppler sonographic findings in an experimental rabbit model of necrotizing enterocolitis. *J Ultrasound Med*. 2010;29(3):379-86. DOI: <https://doi.org/10.7863/jum.2010.29.3.379>. PMID: 20194934.
12. Silva CT, Daneman A, Navarro OM, Moore AM, Moineddin R, Gerstle JT, et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol*. 2007;37(3):274-82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00247-006-0393-x>. PMID: 17225155.
13. Patel AK, Lazar DA, Burrin DG, Smith EO, Magliaro TJ, Stark AR, et al. Abdominal near-infrared spectroscopy measurements are lower in preterm infants at risk for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(8):735-41. DOI: <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000211>. PMID: 25068253.

Висновки

Порушення харчової толерантності та НЕК є серйозними загрозами для недоношених дітей, а їх своєчасна та правильна діагностика відіграє вирішальну роль у зниженні ризику ускладнень. Демонстрація цих клінічних випадків показує ефективність таких додаткових методів, як доплерографія судин кишечника (вимірювання кровотоку у BMA), оцінка спланхнічного кровотоку за допомогою NIRS та електронна аускультация КШ.

Основні переваги цих методик включають їх неінвазивність, безпеку для тендітного організму новонароджених і можливість раннього виявлення патологічних змін. Вони дозволяють оцінити стан перфузії кишкової стінки, виявити запальні процеси та порушення моторики кишківника на ранніх стадіях. Застосування цих підходів значно підвищує ефективність діагностики та покращує прогноз лікування, а також дозволяє персоналізувати лікування, що в кінцевому підсумку підвищує шанси на виживання і покращує прогноз у найвразливіших новонароджених.

Джерела фінансування. Це дослідження на момент виконання не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

14. Schat TE, Schurink M, van der Laan ME, Hulscher JB, Hulzebos CV, Bos AF, et al. Near-Infrared Spectroscopy to Predict the Course of Necrotizing Enterocolitis. *PLoS One*. 2016;11(5): e0154710. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154710>. PMID: 27183233; PMCID: PMC4868291.
15. Kalteren WS, Bos AF, Bergman KA, van Oeveren W, Hulscher JBF, Kooi EMW. The short-term effects of RBC transfusions on intestinal injury in preterm infants. *Pediatr Res*. 2023;93(5):1307-13. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-022-01961-9>. PMID: 35115712; PMCID: PMC8813571.
16. Murphy C, Baskind S, Aladangady N, Banerjee J. Measuring gut perfusion and blood flow in neonates using ultrasound Doppler of the superior mesenteric artery: a narrative review. *Front Pediatr*. 2023;11:1154611. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1154611>. PMID: 37601136; PMCID: PMC10433905.
17. Fang S, Kempley ST, Gamsu HR. Prediction of early tolerance to enteral feeding in preterm infants by measurement of superior mesenteric artery blood flow velocity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85(1): F42-5. DOI: <https://doi.org/10.1136/fn.85.1.f42>. PMID: 11420321; PMCID: PMC1721289.
18. Jain N, Ramji S, Jain A, Modi M, Sharma P. Early prediction of feed intolerance in very low birth weight preterm infants using superior mesenteric artery blood flow velocity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(23):3916-21. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1591362>. PMID: 30888887.
19. Priyadarshi A, Tracy M, Kothari P, Sitaula C, Hinder M, Marzbanrad F, et al. Comparison of simultaneous auscultation and ultrasound for clinical assessment of bowel peristalsis in neonates. *Front Pediatr*. 2023;11:1173332. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1173332>. PMID: 37794960; PMCID: PMC10546054.
20. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidence and Controversies. *Neonatology*. 2018;114(1):7-16. DOI: <https://doi.org/10.1159/000486584>. PMID: 29550819.
21. Mishra V, Mathur AA, Mohamed S, Maheshwari A. Role of Near-infrared Spectroscopy in the Diagnosis and Assessment of Necrotizing Enterocolitis. *Newborn (Clarksville)*. 2022;1(1):177-81. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0001>. PMID: 36864826; PMCID: PMC9976547.
22. Meng W, Wang Q, Xu Q, Gao H, Zhou Y, Shao W. Biomarkers in the Severity of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Pilot Study. *Int J Gen Med*. 2024;17:1017-23. DOI: <https://doi.org/10.2147/ijgm.s446378>. PMID: 38505145; PMCID: PMC10950000.
23. Cortez J, Gupta M, Amaram A, Pizzino J, Sawhney M, Sood BG. Noninvasive evaluation of splanchnic tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(4):574-82. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.511335>. PMID: 20828232.
24. Horne RSC. Can Use of Cerebral Oxygenation Predict Developmental Outcomes in Preterm Infants With NEC? *Pediatrics*. 2020;146(3): e2020014407. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-014407>. PMID: 32848029.
25. Hanson SJ, Berens RJ, Havens PL, Kim MK, Hoffman GM. Effect of volume resuscitation on regional perfusion in dehydrated pediatric patients as measured by two-site near-infrared spectroscopy. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(3):150-3. DOI: <https://doi.org/10.1097/pec.0b013e31819a7f60>. PMID: 19262423.
26. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят». Наказ № 870 від 05.05.2021р. [Інтернет]. Київ; 2021[цитовано 2025 Січ 16]. Доступно: <https://www.dec.gov.ua/mtd/enteralne-harchuvannya-nedonoshenyh-nemovlyat/>.
27. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Некротизуючий ентероколіт у передчасно народжених дітей». Наказ № 182 від 28.01.2022 [Інтернет]. Київ; 2022[цитовано 2025 Лют 5]. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-28012022-182-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-nekrotizujuchij-enterokolit-u-peredchasno-narodzenih-ditej>
28. Ching SS, Tan YK. Spectral analysis of bowel sounds in intestinal obstruction using an electronic stethoscope. *World J Gastroenterol*. 2012;18(33):4585-92. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i33.4585>. PMID: 22969233; PMCID: PMC3435785.
29. Aladangady N, Sanderson I. Editorial: Biomarkers of gut blood flow, oxygenation, inflammation and NEC in neonates. *Front Pediatr*. 2023;11:1234832. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1234832>. PMID: 37484771; PMCID: PMC10359896.
30. Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: a concept analysis. *Adv Neonatal Care*. 2011;11(3):149-54. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1234832>. PMID: 21730906.

APPLICATION OF ADDITIONAL RESEARCH METHODS IN CASE OF FOOD TOLERANCE DISORDERS IN PRETERM INFANTS

A. Khorosh¹, O. Kapustina²

Dnipro State Medical University¹,
ME «Regional Medical Centre of Family Health» of the DOR²
(Dnipro, Ukraine)

Summary.

Food intolerance and necrotizing enterocolitis (NEC) remain leading causes of morbidity and mortality among preterm infants. The absence of universal diagnostic criteria for food intolerance, along with the variability of clinical symptoms, complicates early diagnosis and the determination of optimal enteral feeding strategies. Traditional diagnostic methods, particularly X-rays, have limited prognostic value and often detect the disease at advanced stages. In this context, the use of non-invasive methods for assessing intestinal motility and perfusion, such as Doppler ultrasound of the superior mesenteric artery (SMA), near-infrared spectroscopy (NIRS), and electronic auscultation of bowel sounds, becomes highly relevant.

The aim of our study was to evaluate the diagnostic significance of the combined use of additional instrumental examination methods in cases of feeding intolerance (FI) in extremely preterm infants, particularly their ability to predict the development of NEC and determine subsequent enteral feeding strategies.

Methods. The study was conducted in the neonatal intensive care unit. Clinical cases are presented involving the management of preterm twins with a gestational age (GA) of 28 weeks who experienced difficulties in advancing enteral feeding. As additional diagnostic tools, Doppler ultrasound of the SMA was used to assess vascular perfusion, NIRS to determine the level of splanchnic oxygenation, and electronic auscultation of bowel sounds for objective analysis of peristaltic activity. The obtained data were compared with clinical parameters, patient status dynamics, and laboratory markers of inflammation.

Results. An increase in the resistive index (RI) of the superior mesenteric artery (SMA) after a period of conditional stabilization in the infant, combined with a decrease in bowel sounds, preceded the development of NEC. High resistance in the SMA indicates vasoconstriction of the intestinal vessels, which may be a compensatory mechanism in response to hypoxia or systemic hemodynamic instability. A decrease in the number of bowel sounds further confirms ischemic intestinal injury. An increase in SMA RI against a background of enhanced bowel sounds during stable enteral feeding may indicate functional activation of the intestine with preserved motor activity but reduced perfusion. A high SMA RI combined with active bowel sounds may be a marker of compensatory hyperperistalsis in the early stages of ischemia. A decrease in SMA RI corresponded to the complication of NEC – perforation. Loss of vascular tone is a sign of critical damage to the intestinal wall. Average levels of NIRS indicators corresponded to the phase of sustained enteral feeding (EF) expansion. This suggests that perfusion of the intestine in the initial stages was sufficient to maintain functional activity. A significant increase in absolute NIRS values correlated with the manifestation of NEC, indicating an initial inflammatory phase where local vasodilation may be a compensatory mechanism. A marked decrease in NIRS corresponded to disease progression, worsening clinical parameters, and absolute inability to tolerate enteral feeding. **Conclusions.** The application of a comprehensive approach using Doppler ultrasound of the SMA, NIRS, and electronic auscultation of bowel sounds allows not only the diagnosis of NEC at early stages but also the prediction of the risk of complications. The combined use of these methods makes it possible to personalize the approach to enteral feeding for newborns at high risk of complications.

Keywords: Preterm Infants, Twins. Necrotizing Enterocolitis, Bowel Sounds, Electronic Stethoscope, Splanchnic Oxygenation, Mesenteric Blood Flow.

Контактна інформація:

Хорош А. А. – аспірантка кафедри педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)

e-mail: akhorosh25@gmail.com

ORCID ID: 0009-0006-2031-5722

Scopus Author ID: 58680740100

Researcher ID: rid108471

Капустіна О. Г. – к. мед. н., завідувачка відділенням інтенсивної терапії для новонароджених з виїздною неонатологічною бригадою КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна)

e-mail: oxanakapustina76@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-0312-0481

Scopus Author ID: 58859558600

Researcher ID: rid108475

Contact Information:

Anna Khorosh – post-graduate student Department of Pediatrics 3 and Neonatology of the Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail: akhorosh25@gmail.com

ORCID ID: 0009-0006-2031-5722

Scopus Author ID: 58680740100

Researcher ID: rid108471

Oksana Kapustina – candidate of medical sciences, head of the intensive care unit for newborns with a transport neonatology team. ME «Regional Medical Centre of Family Health» of the DOR (Dnipro, Ukraine)

e-mail: oxanakapustina76@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-0312-0481

Scopus Author ID: 58859558600

Researcher ID: rid108475



Надійшло до редакції 17.04.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

UDC: 613.95:616.83

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.9

FACTORS ASSOCIATED WITH HEARING IMPAIRMENT IN INFANTS WHO RECEIVED THERAPEUTIC HYPOTHERMIA

M. Solomenko¹, O. Kharitonova²

Dnipro State Medical University¹ (Dnipro, Ukraine),
Municipal Enterprise «Regional Medical Center of
Family Health» of the Dnipropetrovsk Regional Council²
(Dnipro, Ukraine)

Summary

Birth asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) are among the leading causes of neonatal brain injury. Therapeutic hypothermia (TH) reduces the risk of death or severe disability at 18-24 months of age in infants with severe asphyxia. However, a significant proportion of survivors remain at higher risk of long-term complications, including hearing impairment. Currently, the incidence of hearing disorders in children after TH, considering various technical modalities, remains insufficiently studied. Therefore, this study aimed to determine the frequency of hearing impairment in infants treated with TH simple cooling methods and to identify risk factors for sensorineural hearing loss (SNHL) in infants with HIE.

Materials and methods. *A retrospective cohort clinical study was conducted, comprising 82 infants in their first year of life (51 males [72.2%] and 31 females [37.8%]) who experienced severe birth asphyxia and underwent therapeutic hypothermia (systemic hypothermia utilizing simple cooling methods) between 2020 and 2023. Inclusion criteria were defined as follows: therapeutic hypothermia administered postnatally according to established indications (gestational age ≥ 35 weeks; evidence of perinatal depression [Apgar score < 6 at 10 minutes postpartum or requirement for primary resuscitation lasting ≥ 10 minutes]; presence of moderate-to-severe hypoxic-ischemic encephalopathy [as classified by the modified Sarnat staging system] within 1-6 hours after birth). Exclusion criteria encompassed: gestational age < 35 weeks, congenital malformations, confirmed genetic abnormalities, progressive obstructive ventriculomegaly, previous central nervous system infections, and neonatal hemolytic disease. A three-phase audiological screening protocol was implemented (initial two phases employing transient evoked otoacoustic emissions, followed by comprehensive diagnostic audiometry in the third phase). Statistical analyses included methods for evaluating dichotomous outcomes (two-tailed Fisher's exact test, χ^2 test), comparison of continuous variables between independent cohorts, and nonparametric analyses for small sample sizes (Mann-Whitney U test). The predetermined significance threshold (α -level) for all analyses was $p < 0.05$.*

This investigation was conducted as part of the Department of Pediatrics and Neonatology's research initiative entitled «Diagnostic and Therapeutic Approaches to Pediatric Disorders: A Patient Safety Perspective» (State Registration No. 0121U114304). The study protocol received ethical approval from the Dnipro State Medical University's Ethics Committee.

Results. *Adverse outcomes of hypoxic-ischemic injury, manifested as destructive cerebral tissue changes and diagnosis of cerebral palsy, were observed in 6 cases (7.3%). Abnormal otoacoustic emission results during the second screening phase were detected in 7 infants (8.5%). Sensorineural hearing loss (SNHL) was diagnosed in 6 patients (7.3%), with these findings demonstrating no statistically significant divergence from comparative studies where therapeutic hypothermia with simple cooling methods was not specified ($p > 0.05$). Among SNHL cases, 4 exhibited post-ischemic cerebral lesions while 2 demonstrated moderate lateral ventricular dilatation. Infants with SNHL required significantly prolonged respiratory support (8 (4-26; 7-14) vs. 14.5 (13-29; 13.5-22) days, $p < 0.05$), extended intensive care unit hospitalization (25 (9-106; 19-33) vs. 29 (15-85; 21-37) days, $p < 0.05$), and delayed initiation of oral feeding (7 (2-25; 5-9) vs. 19 (11-22; 19-21) days, $p < 0.1$). This cohort demonstrated significantly elevated incidence rates of primiparous delivery ($p < 0.05$), cesarean delivery requirement, cardiopulmonary resuscitation with cardiac massage and medication administration during initial stabilization, need for postpartum hemodynamic support, and neonatal sepsis occurrence. A markedly higher prevalence of short-term adverse outcomes from asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy at discharge was documented (2.7% vs. 66.7%, $p < 0.05$).*

Conclusions. *The incidence of auditory impairment following therapeutic hypothermia utilizing simple cooling methods demonstrated no significant variation from studies employing unspecified cooling techniques. Principal risk factors for hearing dysfunction included severity of birth asphyxia, degree of postnatal clinical compromise, extent of cerebral tissue injury, and occurrence of postnatal infectious complications.*

Keywords: *Asphyxia, Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, Therapeutic Hypothermia, Hearing, Risk Factors, Neonates, Infants.*

Introduction

Birth asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) represent predominant etiologies of neonatal brain injury, with incidence rates of 1.5 per 1000 live births in developed nations and 2.3-26.5 per 1000 in low- and middle-income countries. Therapeutic hypothermia (TH) demonstrates efficacy in reducing mortality or severe disability risk at 18-24 months among neonates with moderate-to-severe HIE. However, survivors without cerebral palsy frequently exhibit elevated risks of motor deficits, cognitive impairments, and sensory dysfunction including auditory and visual deficits [1-4].

Hearing impairment may substantially compromise developmental trajectories, particularly in communication

capacity, social adaptation, and quality-of-life metrics [2]. Despite its clinical significance, the precise prevalence of auditory dysfunction following TH remains uncertain, particularly regarding variability in cooling methodologies [2-4,5].

A 2013 Cochrane meta-analysis incorporating seven randomized controlled trials reported hearing impairment incidences of 3.8% (15/396) in TH survivors versus 5.8% (19/324) in normothermic controls, without conclusive evidence for TH's protective effect (risk ratio 0.66; 95% confidence interval (CI): 0.35, 1.26) [6]. Subsequent 2024 meta-analysis of 5,821 infants from 56 high-income and 15 low/middle-income countries documented overall hearing

impairment prevalence of 5% (95% CI: 3-6%; n=4868) in TH recipients versus 3% (95% CI: 1-6%; n=953) in non-cooled HIE counterparts. Geographical stratification revealed 7% prevalence (95% CI: 2-15%) in resource-limited settings versus 4% (95% CI: 3-5%) in high-income countries [5].

Park et al. (2023) analyzed data from 6,994 children (2012-2019), demonstrating significant reduction in cerebral palsy incidence (7.5%; Cochran-Armitage trend test $p = 0.0464$) without comparable declines in neurodevelopmental delay (11.8%; $p = 0.2244$) or sensorineural hearing loss (3.0%; $p = 0.0667$) [7].

Established risk factors for auditory impairment in HIE include depressed Apgar scores, HIE severity, mechanical ventilation requirement, ototoxic medication exposure, and neonatal intensive care hospitalization exceeding 7 days [8]. Despite disproportionate HIE burden in resource-limited settings, research remains scarce in these populations. Notably, no previous investigations have specifically evaluated outcomes following TH utilizing simple cooling methods.

Therefore, this **study aimed** to establish the incidence of hearing impairment following TH with simple cooling methods and identify associated risk factors for sensorineural hearing loss in HIE-affected neonates.

Materials and Methods

The study was conducted at neonatal clinics and follow-up clinics of the Municipal Institution «Regional Medical Center for Family Health» (Dnipro Regional Council) and the Municipal Institution «City Multidisciplinary Clinical Hospital of Mother and Child named after Prof. M. F. Rudnev» (Dnipro City Council). Ethical approval was obtained from the Dnipro State Medical University's Ethics Committee.

This retrospective cohort study enrolled 82 neonates (first year of life) who underwent therapeutic hypothermia (TH) between 2020-2023, utilizing systemic hypothermia using simple cooling methods. Inclusion criteria comprised: TH administration per standard indications (gestational age ≥ 35 weeks; perinatal depression evidenced by Apgar score

<6 at 10 minutes or ≥ 10 minutes of primary resuscitation; moderate-to-severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) classified via modified Sarnat staging within 1-6 hours post-delivery). Exclusion criteria included: gestational age <35 weeks, congenital anomalies, confirmed genetic disorders, progressive obstructive ventriculomegaly, prior central nervous system infections, and neonatal hemolytic disease. Short-term poor prognosis was operationalized as: radiographic evidence of hypoxic-ischemic CNS lesions, seizure activity, abnormal neuromotor tone, or inability to establish full oral feeding by neonatal discharge [9]. Long-term adverse outcomes were defined as cerebral palsy diagnosis or structural brain abnormalities on neuroimaging.

Auditory assessment followed Order № 1144 (09.06.2021) of the Ukrainian Ministry of Health («On Approval of the Procedure for Conducting Children's Hearing Screening») [10]. Primary hearing screening employed elicited otoacoustic emissions (OAEs) prior to neonatal discharge. Failed screenings prompted secondary evaluation at 3 months via OAEs or Auditory Brainstem Response (ABR) testing by pediatric otolaryngology specialists.

All participants before age one received quarterly multidisciplinary surveillance by pediatrician and pediatric neurologists. Neurodevelopmental status was assessed using Ages & Stages Questionnaires® (ASQ) (<https://www.broomfieldpediatrics.com/ages-stages-questionnaires/>). Neurosonographic screening was routinely performed to detect post-ischemic cerebral pathology.

Statistical analyses included methods for assessing effect in alternative response formats (two-tailed Fisher's exact test, χ^2 test), as well as for evaluating differences between two independent samples concerning any quantitative indicator, using the Mann-Whitney U test. For all types of analysis, the critical significance level (α -level) was set at $p < 0.05$.

Results and discussion

During the observation period, 82 neonates underwent therapeutic hypothermia. Baseline clinical characteristics are presented in Table 1.

Table 1

Characteristics of children who underwent therapeutic hypothermia

Parameter	Characteristic
Gestational age at birth, weeks, median (quartiles; min-max)	39.5 (38.0-41.0; 39.0-40.0)
Birth weight, grams, median (quartiles; min-max)	3400 (3300-3980; 3130-3940)
Apgar score at 1 minute, median (quartiles; min-max)	2 (1-4; 1.5-2)
Apgar score at 5 minutes, median (quartiles; min-max)	3 (2-5; 3-4)
Boys, n (%)	51 (72.2%)
Girls, n (%)	31 (37.8%)
Maternal risk factors during pregnancy, n (%)	56 (68.3%)
Intrapartum factors, n (%)	25 (30.5%)
Fetal/newborn risk factors, n (%)	46 (56.1%)
Feto-placental risk factors, n (%)	9 (11.0%)
Intrauterine events, n (%)	33 (40.2%)
Major instrumental deliveries, n (%)	20 (24.4%)
First births, n (%)	45 (54.9%)
Cesarean delivery, n (%)	3 (3.7%)
Meconium in amniotic fluid, n (%)	27 (32.9%)
Intubation in the delivery room, n (%)	82 (100%)

Continuation of the table 1

Parameter	Characteristic
Need for heart compressions during initial resuscitation, n (%)	27 (32.9%)
Need for medications during initial resuscitation, n (%)	14 (17.1%)
Need for initial resuscitation >10 minutes, n (%)	82 (100%)
Need for mechanical ventilation (MV), n (%)	82 (100%)
Duration of MV, days, median (quartiles; min-max)	7 (3-17; 4-10.5)
Hemodynamic support, n (%)	27 (32.9%)
Duration of oliguria, days, median (quartiles; min-max)	3 (0-13; 0-7)
Seizures, clinical and/or EEG-confirmed, n (%)	34 (41.5%)
Initiation of enteral feeding, days, median (quartiles; min-max)	0 (0-2; 0-3)
Initiation of oral feeding, days, median (quartiles; min-max)	7 (2-25; 4-11)
Duration of NICU stay for survivors, days, median (IQR; min-max)	26 (9-106; 14-41)
Neonatal sepsis, n (%)	3 (3.7%)
Short-term adverse outcomes at discharge, n (%)	6 (7.3%)

During the observation period, 82 neonates underwent therapeutic hypothermia. Baseline clinical characteristics are presented in Table 1. All participants had confirmed birth asphyxia meeting criteria for therapeutic hypothermia according to the Order No. 225 (28.03.2014) of the Ministry of Health of Ukraine («Initial, resuscitation, and post-resuscitation care of newborns in Ukraine»). The study did not stratify participants by severity of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) given potential levelling of specific clinical signs by hypothermia initiation within the first 6 postnatal hours. Short-term adverse outcomes occurred in 6 cases (7.3%), predominantly manifesting as

post-ischemic cerebral injury (basal ganglia ischemia or diffuse hypoxic-ischemic encephalopathy).

Primary hearing screening identified 7 infants (8.5%) with abnormal otoacoustic emission results at neonatal discharge. Repeated examination including comprehensive audiological evaluation confirmed sensorineural hearing loss (SNHL) in 6 patients (7.3%), including 4 cases (66.7%) with radiographically evident cerebral ischemic lesions and 2 cases (33.3%) demonstrating moderate ventriculomegaly.

Differences between cohorts with and without SNHL are presented in Table 2.

Table 2

Characteristics of children with hearing impairments and without hearing impairments

Parameter	Characteristic		
	Children without hearing impairments (n=75)	Children who did not pass the first screening (n=7)	Children with diagnosed sensorineural hearing loss (n=6)
Gestational age at birth, weeks, median (quartiles; min-max)	40 (38,0-41,0; 39,0-40,0)	39 (38-41; 39-41)	40 (38-41; 39-41)
Birth weight, grams, median (quartiles; min-max)	3700 (3000-3980; 3190-3940)	3650 (3300-3890; 3450-3795)	3700 (3300-3970; 3600-3890)
Apgar score at 1 minute, median (quartiles; min-max)	2 (1-4; 2-3)	2,0 (1-3; 1-2)	2,0 (1-4; 1-3)
Apgar score at 5 minutes, median (quartiles; min-max)	3 (3-5; 3-4)	3,0 (2-5; 3-5)	4,0 (2-5; 5-5)
Lactate in the first 6 hours of life, mmol/L, median (quartiles; min-max)	2,0 (2,0-5,0; 2,0-3,0)	6,45 (4,0-8,9; 4,0-8,9)	4,0 (2,0-8,9; 2,0-8,9)
Boys, n (%)	45 (60,0)	6 (85,7)	5 (83,3)
Girls, n (%)	30 (40,0)	1 (14,3)	1 (16,7)
Maternal risk factors during pregnancy, n (%)	49 (65,3)	7 (100)	6 (100)
Intrapartum factors, n (%)##	21 (28,0)	4 (57,1)	4 (66,7)
Fetal/newborn risk factors, n (%)##	45 (60,0)	1 (14,3)	1 (16,7)
Feto-placental risk factors, n (%)	7 (10,0)	2 (28,6)	2 (33,4)
Intrauterine events, n (%)	29 (38,7)	4 (57,1)	4 (66,7)
Major instrumental deliveries, n (%)	18 (24,0)	2 (28,6)	2 (33,4)
First births, n (%)#	38 (50,7)	7 (100)	6 (100)
Cesarean delivery, n (%)#	3 (4,0)	2 (28,6)	2 (33,4)
Meconium in amniotic fluid, n (%)	25 (33,3)	2 (28,6)	1 (16,7)
Intubation in the delivery room, n (%)	82 (100)	7 (100)	6 (100)
Need for heart compressions during initial resuscitation, n (%)#	21 (28,0)	6 (85,7)	6 (100)
Need for medications during initial resuscitation, n (%)#	10 (13,3)	4 (57,1)	4 (66,7)
Need for initial resuscitation >10 minutes, n (%)	75 (100)	7 (100)	6 (100)
Need for mechanical ventilation (MV), n (%)	75 (100)	7 (100)	6 (100)
Duration of MV in days, median (quartiles; min-max)	7 (3-15; 4-9)	6 (4-17; 5-9)	6 (4-17; 5-9)

Continuation of the table 2

Parameter	Characteristic		
	Children without hearing impairments (n=75)	Children who did not pass the first screening (n=7)	Children with diagnosed sensorineural hearing loss (n=6)
Duration of respiratory support (any method) in days, median (quartiles; min–max)*	8 (4-26; 7-14)	14,5 (8-29; 13-15)	14,5 (13-29; 13,5-22)
Need for hemodynamic support, n (%)#	21 (28,0)	6 (85,7)	6 (100)
Duration of hemodynamic support in days, median (quartiles; min–max)	3 (0-10; 3-4)	5 (3-7; 3-6)	4 (3-7; 3-6)
Duration of oliguria in days, median (quartiles; min–max)	0 (0-1; 0-0)	3 (1-3; 1-3)	3 (1-3; 1-3)
Seizures, clinical and/or EEG-confirmed, n (%)	30 (40,0)	4 (57,1)	4 (66,7)
Start of enteral feeding in days, median (quartiles; min–max)	0 (0-2; 0-3)	6 (5-10; 6-8)	7 (5-11; 6-10)
Start of oral feeding in days, median (quartiles; min–max)**	7 (2-25; 5-9)	19 (19-21; 19-21)	19 (11-22; 19-21)
Duration of stay in NICU for survivors, days, median (IQR; min–max)*	25 (9-106; 19-33)	30 (21-85; 29-37)	29 (15-85; 21-37)
Neonatal sepsis, n (%)#	0	3 (42,9)	3 (50)
Short-term adverse outcomes at discharge from hospital, n (%)#	2 (2,4)	4 (57,1)	4 (66,7)

****Notes** (Differences between the group of children without hearing impairments and the group with sensorineural hearing loss).

* – Statistically significant differences ($p < 0.05$) according to the Mann-Whitney U test.

** – Statistically significant differences ($p < 0.1$) according to the Mann-Whitney U test.

– Statistically significant differences ($p < 0.05$) according to Fisher's exact test.

– Statistically significant differences ($p < 0.1$) according to Fisher's exact test.

Comparative analysis revealed no significant differences in gestational age, birth weight, or Apgar scores between cohorts with and without SNHL.

Neonates with SNHL required significantly prolonged respiratory support (median 14.5 days [13-29; 13.5-22]) vs neonates without SNHL (median 8 days [4-26; 7-14], $p < 0.05$). They also exhibited an extended neonatal intensive care unit hospitalization (median 29 days [15-85; 21-37]) vs 25 days [9-106; 19-33], $p < 0.05$, and delayed establishment of oral feeding (median 19 days [11-22; 19-21]) vs 7 days [2-25; 5-9], $p < 0.1$. The SNHL cohort showed significantly higher prevalence rates ($p < 0.05$) of: primiparous delivery, cesarean delivery, cardiopulmonary resuscitation with medication administration, postoperative hemodynamic support requirement, and neonatal sepsis occurrence. Furthermore, this group demonstrated markedly increased incidence of short-term adverse outcomes at discharge (2.7% vs. 66.7%, $p < 0.05$). Prenatal risk factors for severe birth asphyxia were more frequently observed in SNHL cases ($p = 0.1$).

The global prevalence of hearing impairments in the general newborn population ranges from 0.1% to 0.4% [11], while among infants admitted to neonatal intensive care units, it reaches approximately 1.57% [12]. The prevalence of sensorineural hearing loss diagnosed after at least five years of follow-up in healthy newborns with a fifth-minute Apgar score of 7-10 and no intensive care hospitalization is approximately 0.6%, with equal distribution between sexes [13]. The risk of hearing impairment is significantly elevated in neonates with a history of birth asphyxia. A subset of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) will develop hearing deficits despite therapeutic hypothermia [7].

In the present study, sensorineural hearing loss was diagnosed in 6 (7.3%) children who underwent systemic

hypothermia using simple cooling methods. A systematic review by Pawale et al. (2024), encompassing 71 studies and 5,821 infants, provided a detailed assessment of hearing disorder prevalence in children with hypoxic-ischemic brain injury. As previously reported, the overall prevalence of hearing impairment in surviving infants with HIE following therapeutic hypothermia was 5% (95% CI 3-6%, $n=4,868$ from 64 studies), compared with 3% (95% CI 1-6%, $n=953$ from 19 studies) under normothermic post-asphyxia conditions [5]. Notably, no statistically significant difference was observed between the incidence rates of hearing impairment after hypothermia in Pawale et al.'s (2024) study and our findings ($p=0.3394$, according to χ^2 test).

Among the 64 studies included in Pawale et al.'s (2024) systematic review, only one reported evaluated manually-regulated systemic hypothermia (employing simple cooling methods) [5, 14], finding comparable hearing outcomes between basic cooling (4/77 cases) and servo-controlled systems (2/63 cases; Fisher's exact test $p=0.6904$). Our results similarly showed no significant divergence from servo-controlled hypothermia data ($p=0.4662$, Fisher's exact test).

The 5% impairment rate in moderate-to-severe HIE contrasts with 3% [5] in mild HIE cohorts [5] and 10% in non-cooled moderate-to-severe cases [5]. The design of our study did not include an assessment of otoprotective effect; however, extensive animal studies demonstrate significant and clinically meaningful hearing preservation potential of induced hypothermia [13].

The etiological spectrum of neonatal hearing impairment encompasses diverse pathophysiological mechanisms. While the precise pathways mediating auditory damage induced by birth asphyxia and hypoxia remain incompletely characterized [13], clinical and histopathological studies suggest hypoxia-induced injury to cochlear hair cells and

retrocochlear auditory pathways. Notably, infants with mild-to-moderate asphyxia exhibit significantly attenuated otoacoustic emissions compared to controls, even when standard neonatal hearing screening was normal. There is also evidence suggesting potential synergistic interactions between asphyxia and other pathological processes in auditory pathway disruption [13,15,16].

In hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), the vulnerability of the eighth cranial nerve to ischemic injury may underlie observed hearing deficits, typically manifesting as profound sensorineural loss. This frequently co-occurs with midbrain and brainstem pathology. Thalamic and basal ganglia lesions demonstrate particularly strong associations with auditory impairment, whereas isolated cystic encephalomalacia sparing brainstem structures less commonly affects hearing function [2]. Our data identify several clinically significant risk factors: severity of birth asphyxia, postnatal clinical status, and concurrent complications (particularly post-asphyxial sepsis). Notably, the cohort with hearing impairment exhibited significantly higher incidence of destructive post-ischemic cerebral lesions, likely reflecting vestibulocochlear pathway damage.

Multiple studies have identified various neonatal risk factors for hearing impairments in infants with HIE, including:

- Abnormal blood pH, base excess, lactate concentrations, and aminoglycoside administration (Smit et al., 2013) [17];
- Depressed Apgar scores, dysglycemia, multiorgan dysfunction, and elevated creatinine/liver transaminases (Fitzgerald et al., 2019) [18];
- Hyperlactatemia, hyperglycemia, and advanced HIE staging (Chen et al., 2021) [2];
- Abnormal blood pH, BE, and lactate (Michniewicz et al., 2022) [19];
- Five-minute Apgar score <7 combined with intensive care admission and mechanical ventilation requirement (Hemmingsen D et al., 2024) [13].

In our cohort, neonates with sensorineural hearing loss required significantly prolonged NICU hospitalization, extended respiratory support, delayed oral feeding initiation, and more frequent hemodynamic stabilization. These parameters collectively reflect the severity of post-asphyxial clinical compromise.

References:

1. Robertsson Grossmann K, Eriksson Westblad M, Blennow M, Lindström K. Outcome at early school age and adolescence after hypothermia-treated hypoxic-ischaemic encephalopathy: an observational, population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023 May;108(3):295-301. doi: 10.1136/archdischild-2022-324418. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36600485; PMCID: PMC10176399.
2. Chen D-Y, Lee I-C, Wang X-A, Wong S-H. Early Biomarkers and Hearing Impairments in Patients with Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):2056. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112056>. PMID: 34829404; PMCID: PMC8620896.
3. Lee BL, Glass HC. Cognitive outcomes in late childhood and adolescence of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(12):608-18. DOI: <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00164>. PMID: 34044480; PMCID: PMC8650814.
4. Eunson P. The long-term health, social, and financial burden of hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(Suppl 3):48-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.12727>. PMID: 25800493.
5. Pawale D, Fursule A, Tan J, Wagh D, Patole S, Rao S. Prevalence of hearing impairment in neonatal encephalopathy due to hypoxia-ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03261-w>. PMID: 38769399.
6. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1): CD003311. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003311.pub3>. PMID: 23440789; PMCID: PMC7003568.
7. Park J, Park SH, Kim C, Yoon SJ, Lim JH, Han JH, et al. Growth and developmental outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Sci Rep*. 2023;13(1):23100. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50187-0>. PMID: 38155236; PMCID: PMC10754824.

Early recognition of these prognostic markers proves critical for timely audiological intervention. Prompt diagnosis and rehabilitation initiation substantially improve neurodevelopmental outcomes, particularly for speech acquisition and cognitive function [13].

The present study is subject to certain limitations, primarily due to the relatively small sample size employed for the analysis of risk factors, a factor which may lead to a certain degree of bias in the conclusions drawn.

Conclusions. The incidence of auditory impairment following systemic hypothermia utilizing simple cooling methods demonstrated no significant divergence from studies employing alternative or unspecified cooling approaches during post-asphyxial management. Principal determinants of hearing dysfunction included severity of birth asphyxia, degree of postnatal clinical compromise, extent of hypoxic-ischemic cerebral injury, and occurrence of postnatal infectious complications. Enhanced comprehension of these etiopathogenetic mechanisms remains imperative for developing preventive strategies, refining prognostic accuracy, and identifying high-risk populations requiring targeted surveillance.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest or personal financial interests that could potentially influence the results or interpretation of this manuscript.

Funding

This research received no external funding. This study was conducted as part of the departmental research initiative of the Department of Pediatrics and Neonatology at Dnipro State Medical University titled «Approaches to the Diagnosis and Treatment of Childhood Diseases from the Perspective of Patient Safety.»

Author Contributions

M. V. Solomenko – concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing; O. N. Kharitonova – data collection and analysis, manuscript writing.

8. Karaca CT, Oysu C, Toros SZ, Naiboglu B, Verim A. Is hearing loss in infants associated with risk factors? Evaluation of the frequency of risk factors. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2014;7(4):260-3. DOI: <https://doi.org/10.3342/ceo.2014.7.4.260>. PMID: 25436043; PMCID: PMC4240481.
9. Mietzsch U, Radhakrishnan R, Boyle FA, Juul S, Wood TR. Active cooling temperature required to achieve therapeutic hypothermia correlates with short-term outcome in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *J Physiol*. 2020;598(2):415-24. DOI: <https://doi.org/10.1113/jp278790>. PMID: 31777079.
10. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia skryninhu slukhu ditei [On approval of the Procedure for conducting hearing screening for children]. *Nakaz MOZ Ukrainy № 1144 vid 09.06.2021r. Verkhovna Rada Ukrainy; 2021 [tsytovano 2025 Kvi 2]. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-21#Text> (in Ukrainian)*
11. Edmond K, Chadha S, Hunnicutt C, Strobel N, Manchaiah V, Yoshinga-Itano C, et al. Effectiveness of universal newborn hearing screening: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022;12:12006. DOI: <https://doi.org/10.7189/jogh.12.12006>. PMID: 36259421; PMCID: PMC9579831.
12. Busse AML, Hoeve HLJ, Nasserinejad K, Mackey AR, Simonsz HJ, Goedegebure A. Prevalence of permanent neonatal hearing impairment: systematic review and Bayesian meta-analysis. *Int J Audiol*. 2020;59(6):475-85. DOI: <https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1716087>. PMID: 32011197.
13. Hemmingsen D, Moster D, Engdahl B, Klingenberg C. Hearing impairment after asphyxia and neonatal encephalopathy: a Norwegian population-based study. *Eur J Pediatr*. 2024;183(3):1163-72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05321-5>. PMID: 37991501; PMCID: PMC10950958.
14. Buchiboyina A, Ma E, Yip A, Wagh D, Tan J, McMichael J, et al. Servo controlled versus manual cooling methods in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2017;112:35-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.06.011>. PMID: 28686927.
15. Ribeiro GE, Silva DP, Montovani JC. Transient evoked otoacoustic emissions and auditory brainstem response in infants with perinatal asphyxia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;89:136-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.08.009>. PMID: 27619044.
16. Leite JN, Silva VS, Buzo BC. Otoacoustic emissions in newborns with mild and moderate perinatal hypoxia. *Codas*. 2016;28(2):93-8. Portuguese. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20162015086>. PMID: 27191870.
17. Smit E, Liu X, Gill H, Sabir H, Jary S, Thoresen M. Factors associated with permanent hearing impairment in infants treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2013;163(4):995-1000. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.012>. PMID: 23885964.
18. Fitzgerald MP, Reynolds A, Garvey CM, Norman G, King MD, Hayes BC. Hearing impairment and hypoxia ischaemic encephalopathy: Incidence and associated factors. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(1):81-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.10.002>. PMID: 30366758.
19. Michniewicz B, Wroblewska-Seniuk K, Amara JA, Al-Saad SR, Szyfter W, Karbowski LM, et al. Hearing Impairment in Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2022;12(1):8-15. DOI: <https://doi.org/10.1089/ther.2020.0043>. PMID: 33512300.

ФАКТОРИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ПОРУШЕННЯМ СЛУХУ У НЕМОВЛЯТ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ЛІКУВАЛЬНУ ГІПОТЕРМІЮ

М. В. Соломенко¹, О. Н. Харитоновна²

Дніпровський державний медичний університет,

(м. Дніпро, Україна)¹

Комунальне підприємство «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради,

(м. Дніпро, Україна)²

Резюме.

Асфіксія при народженні та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія є основною причиною ушкоджень головного мозку немовлят. Лікувальна гіпотермія знижує ризик смерті або тяжкої інвалідності у віці 18-24 місяців у дітей з важкою асфіксією. Але серед тих, хто вижив, частка дітей має підвищений ризик порушень стану здоров'я, в тому числі і порушень слуху. Мало вивченою на теперішній час є частота порушень слуху у дітей після лікувальної гіпотермії з урахуванням різних технічних різновидів її проведення.

Тож, метою нашого дослідження було визначення частоти порушень слуху у немовлят після лікувальної гіпотермії з використанням простих засобів охолодження, а також дослідження факторів ризику, пов'язаних з нейросенсорною втратою слуху у немовлят з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

Матеріали та методи. Було проведене ретроспективне когортне клінічне дослідження, куди були включені 82 дитини першого року життя (51 (72,2%) хлопчики та 31 (37,8%) дівчаток), які мали важку асфіксію після народження і яким проводилась лікувальна гіпотермія (системна гіпотермія з використанням простих засобів охолодження) протягом 2020-2023 років. Критеріями включення були проведення лікувальної гіпотермії після народження відповідно до показань (гестаційний вік ≥ 35 тижнів; ознаки перинатальної депресії (оцінка за шкалою Апгар (ОША) < 6 на 10-й хвилині життя або проведення первинної реанімації протягом не менше 10-хвилин); помірна або важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (за даними модифікованої шкали Sarnat), наявна у віці 1-6 годин). Критеріями виключення були гестаційний вік менше 35 тижнів, діагностовані вроджені вади розвитку, генетичні дефекти, прогресуюча вентрикуломегалія обструктивного характеру, перенесені нейроінфекції, гемолітична хвороба новонародженого.

Проводився трьохетапний скринінг слуху (перші два етапи з залученням отоакустичної емісії, третій етап – повне аудіологічне обстеження).

Статистична обробка результатів проводилась з використанням методів оцінки ефекту при альтернативній формі результату реакції (точний критерій Фішера, двосторонній; χ^2 -квадрат), оцінки відмінностей між двома незалежними вибірками за рівнем будь-якої ознаки, виміряної кількісно, між малими вибірками (критерій Манна-Уїтні). Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості (p) приймалося $< 0,05$.

Виконання роботи проводилося в рамках НДР кафедри Педіатрії 3 та неонатології «Підходи до діагностики та лікування хвороб дитячого віку з позиції безпеки пацієнта», № держреєстрації – 0121U114304. Дослідження схвалене комісією з етики Дніпровського державного медичного університету.

Результати. Несприятливі наслідки гіпоксично-ішемічного ушкодження у вигляді деструктивних змін мозкової тканини та діагнозу дитячого церебрального паралічу були зафіксовані у 6 (7,3% дітей). Сім дітей (8,5%) продемонстрували аномальні (позитивні) результати другого етапу отоакустичної емісії. Діагноз нейросенсорної туговухості був встановлений у 6 (7,3%) дітей (ці дані достовірно не відрізнялись від результатів інших досліджень, де не була заявлена лікувальна гіпотермія з використанням простих засобів охолодження). Серед дітей з нейросенсорною туговухістю у 4 були виявлені деструктивні постішемічні ураження мозку, а у 2 виявлялась вентрикулодилатація бічних шлуночків помірного ступеня. Немовлята з проявами нейросенсорної туговухості мали достовірно довшу тривалість респіраторної підтримки (8 (4-26; 7-14) проти 14,5 (13-29; 13,5-22) днів, $p < 0,05$), тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (25 (9-106; 19-33) проти 29 (15-85; 21-37) днів, $p < 0,05$) та довший час до початку орального харчування (7 (2-25; 5-9) проти 19 (11-22; 19-21) днів, $p < 0,1$). Діти з порушеннями слуху мали достовірно вищу частоту ($p < 0,05$) народження під час перших пологів, необхідності проведення кесарева розтину, потреби проведення непрямого масажу серця та введення медикаментозних препаратів під час первинної реанімації, потреби проведення гемодинамічної підтримки в післяпологовому періоді та частоти розвитку сепсису новонародженого. Достовірно вищою також була частота виявлення короткотермінових несприятливих наслідків асфіксії та гіпоксично-ішемічної енцефалопатії на момент виписки з лікарні (2,7% проти 66,7%, $p < 0,05$).

Висновки. Таким чином, частота порушень слуху у дітей після лікувальної гіпотермії з використанням простих засобів охолодження не відрізнялась від результатів досліджень, де не був заявлений подібний спосіб охолодження. Факторами ризику порушень слуху були важкість асфіксії при народженні, тяжкість стану дитини в післяпологовому періоді, тяжкість ураження мозкової тканини та постнатальні інфекційні ускладнення.

Ключові слова: асфіксія, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; лікувальна гіпотермія; слух; фактори ризику; новонароджені; немовлята.

Contact information:

Mikhail Solomenko – PhD student, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)
e-mail: michaell@i.ua
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2417-383X>

Olga Kharitonova – doctor of the Municipal Enterprise «Regional Medical Center of Family Health» of the Dnipropetrovsk Regional Council (Dnipro, Ukraine)

Контактна інформація:

Соломенко Михайло – аспірант кафедри педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна).
e-mail: michaell@i.ua
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2417-383X>

Харитонова Ольга – лікар КП «Обласний медичний центр здоров'я сім'ї» Дніпропетровської обласної ради (м. Дніпро, Україна).
e-mail: hon.dp@ukr.net



Received for editorial office on 18/04/2025
Signed for printing on 20/06/2025

UDC: 618.39:616.15-074-097-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.10

FEATURES OF IMMUNOLOGICAL BLOOD
MARKERS IN PREMATURE NEWBORNS**S. Mukhamedova¹, S. Ganieva¹,
B. Rustamov¹, Z. Murtazaeva²**Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn
Sino¹,
Asia International University²
(Bukhara, Uzbekistan)**Summary**

Premature birth remains a global healthcare issue due to ongoing challenges in prediction and prevention. Current predictors are limited by low effectiveness, the need for invasive sampling, and the inability to identify at-risk patients in a timely manner to ensure effective intervention. Multiple etiologies of preterm birth often involve an inflammatory component. Therefore, a deeper understanding of the inflammatory mechanisms involved in preterm birth may provide opportunities for identifying new predictors of preterm labor.

Research objective: To study certain indicators of immune status in premature newborns, taking into account feeding practices.

Research materials and methods. The study involved 120 newborns, divided into 4 groups: the first control group consisted of 20 healthy newborns exclusively breastfed; the second control group included 20 healthy newborns receiving mixed feeding; the first main group consisted of 40 newborns with extremely low birth weight (ELBW) who were on parenteral nutrition with minimal amounts of expressed breast milk (EBM); the second main group included 40 newborns with low birth weight (LBW) who were on mixed enteral feeding, receiving 70% native EBM and 30% breast milk substitutes in their daily nutrition. Informed consent was obtained from the child's parents for participation in the study. Statistical processing was performed using licensed software Statistica (StatSoft Inc., Version 7) and Microsoft Excel (AtteStat, Version 12.5).

The results of the study A correlation was observed between the serum immunoglobulin G (IgG) levels and both gestational age and birth weight. In the first main group, mean IgG levels were 1.6 times lower than those of healthy exclusively breastfed newborns. In the second main group, IgG levels were 2.5 times lower compared with the first control group, which was statistically significant and indicated the morphological immaturity of the immune system, correlating with the gestational age of the newborns. Interleukin 10 (IL-10) were elevated in newborns with ELBW in the first main group (11.02 ± 1.18 pg/mL) and in the second main group with LBW (10.86 ± 1.20 pg/mL), representing a 1.4-fold increase compared with the first control group (8.30 ± 1.11 pg/mL) and a 1.7-fold increase compared with the second control group (6.25 ± 0.59 pg/mL) ($p < .05$). Cytokine profiling in premature newborns revealed elevated interleukin 1 β (IL-1 β) levels in the first group (7.92 ± 0.67 pg/mL) and in the second group (5.78 ± 0.78 pg/mL).

Conclusion. Cytokine analysis in premature newborns demonstrated increased IL-1 β levels in the main groups compared with healthy newborns. IL-10 levels were also elevated by 1.4 times compared to control values. Serum IgG concentrations in ELBW neonates were 2.5 times lower than in healthy exclusively breastfed newborns, while serum immunoglobulin A (IgA) concentrations in the second main group (LBW neonates) were twice as high as in full-term newborns from both control groups.

Keywords: Immune Status of Preterm Infants, Cytokine Status, Feeding, Immunological Indicators.

Introduction

Preterm birth, defined as delivery before 37 completed weeks of gestation, remains a leading cause of neonatal morbidity and mortality globally. Its incidence varies worldwide but remains comparatively low in Northern European countries (5%–6%). Prediction and prevention are complicated by heterogeneous etiologies; however, obstetric history and cervical length assessment have demonstrated utility in enhancing predictive accuracy [9].

Preterm birth continues to pose a significant global healthcare challenge, primarily due to ongoing limitations in effective prediction and prevention strategies. Existing predictive methods are hindered by low sensitivity, reliance on invasive sampling techniques, and failure to identify at-risk patients early enough to allow timely intervention. Multiple etiologies underlying preterm birth commonly involve an inflammatory component. Therefore, elucidating the inflammatory mechanisms contributing to preterm labor may facilitate the identification of novel biomarkers for early detection [6].

The infant gut microbiome plays a critical role in the healthy development of multiple physiological systems and is influenced by various dietary exposures. Maternal

diet during pregnancy, along with postnatal nutritional practices, significantly affects the neonatal gut microbiota. Breastfeeding promotes colonization with beneficial microbial populations, whereas formula feeding has been associated with increased microbial diversity. Additionally, the timing of solid food introduction influences gut microbiota composition. In preterm infants, the development of gut microbiota is affected by factors such as postnatal age and the extent of breast milk intake. Interventions including the administration of probiotics and prebiotics have shown promise in reducing morbidity and mortality among preterm neonates. These findings underscore the importance of continued research to assess the long-term health outcomes associated with such interventions and to develop targeted strategies for enhancing the gut microbiota in formula-fed and preterm infants [1, 3].

Preterm birth represents a significant risk factor for neonatal health, well-being, and long-term development into adulthood. Compared with full-term neonates, preterm infants exhibit increased susceptibility to various morbidities, including thermoregulatory instability, hypoglycemia, respiratory distress, apnea, jaundice, and feeding difficulties [4].

The fetal immune system is capable of initiating a local or systemic inflammatory response upon exposure to microbial pathogens or sterile stimuli (e.g., danger signals or alarmins). The term *fetal inflammatory response syndrome* (FIRS) describes a condition marked by evidence of a systemic inflammatory reaction, frequently attributed to activation of the innate immune system. FIRS is typically diagnosed through elevated levels of acute-phase reactants in umbilical cord plasma or neonatal serum, including C-reactive protein and cytokines such as interleukin 6 (IL-6). Histopathological indicators of systemic fetal inflammation include funisitis and chorionic vasculitis. FIRS was initially identified in the context of intra-amniotic infection, particularly in cases involving preterm labor with intact fetal membranes or in association with premature rupture of membranes [7].

Research objective: To study certain indicators of immune status in premature newborns, taking into account feeding practices.

Research materials and methods

The study included 120 neonates, who were divided into four groups as follows:

- First control group (n = 20): healthy full-term neonates who were exclusively breastfed.
- Second control group (n = 20): healthy full-term neonates receiving mixed feeding.
- First main group (n = 40): preterm neonates with extremely low birth weight (ELBW) who received parenteral nutrition with a minimal amount of expressed breast milk (EBM).
- Second main group (n = 40): preterm neonates with low birth weight (LBW) and either acute or chronic neonatal respiratory disease (ONRD), who received mixed enteral feeding consisting of 70% native expressed

maternal milk and 30% breast milk substitute (Pre-NAN, Nestlé, Switzerland) as part of their daily nutritional intake.

This group distribution was designed to ensure representativeness and the objectivity of comparative analysis, as the study aimed to evaluate the immunobiochemical status of neonates in relation to feeding type.

No statistically significant differences were found among the groups regarding gestational age, birth weight, initial postnatal weight loss and the time required for its recovery, the presence of adverse perinatal factors, or the administered treatments. This confirmed the homogeneity of the study cohorts. Informed consent was obtained from the child's parents for participation in the study. Statistical processing was performed using licensed software Statistica (StatSoft Inc., Version 7) and Microsoft Excel (AtteStat, Version 12.5).

The results of the study

To evaluate cytokine status, serum levels of interleukin 1β (IL-1β) and interleukin 10 (IL-10) were measured in all study groups (Table 2).

The analysis demonstrated elevated IL-1β concentrations in preterm neonates. Specifically, the IL-1β level in the first main group was 7.92 ± 0.67 pg/mL, while in the second main group it was 5.78 ± 0.78 pg/mL.

The mean birth weight in the first main group was 840.5 ± 20.3 g, which was approximately half that observed in the second main group, where the mean was 1713.7 ± 62.6 g. Among healthy full-term neonates in the first control group, the mean birth weight was 3254.2 ± 76.3 g, with a gestational age of 38.5 ± 0.8 weeks and a length of 50.7 ± 0.3 cm. In the second control group, the birth weight was 3471.2 ± 65.2 g, with a gestational age of 39.4 ± 0.7 weeks and a length of 51.6 ± 0.3 cm. In contrast, neonates in the first main group had a length of 31.8 ± 0.44 cm and a gestational age of 27.5 ± 0.41 weeks. In the second main group, the length was 39.9 ± 0.56 cm, with a gestational age of 33.6 ± 0.7 weeks (Table 1).

Table 1

Anthropometric indicators of newborns

Indicators	Control Group 1 (healthy, breastfed) n=20		Control Group 2 (healthy, mixed feeding) n=20		Group 2 (preterm infants on parenteral feeding with minimal expressed breast milk) n=40		Group 3 (preterm infants on mixed enteral feeding) n=40	
	M	m	M	m	M	m	M	m
Weight (g)	3254.2	76.3	3471.2	65.2	840.5***	20.3	1713.7**	62.6
Height (cm)	50.7	0.3	51.6	0.3	31.8***	0.44	39.9***	0.56
Gestational age (weeks)	38.5	0.8	39.4	0.7	27.5***	0.41	33.6**	0.7

Note: * – The differences compared to the control group data are significant.

(* – $P < .05$, ** – $P < .01$, *** – $P < .001$)

Table 2

Cytokine status of newborns

Indicators (pg/ml)	Control Group 1 (healthy, breastfed) n=20		Control Group 2 (healthy, mixed feeding) n=20		Group 2 (preterm infants on parenteral feeding with minimal expressed breast milk) n=40		Group 3 (preterm infants on mixed enteral feeding) n=40	
	M	m	M	m	M	m	M	m
IL-1β	4.54	0.65	3.48	0.43	7.92**	0.67	5.78*	0.78
IL-10	8.30	1.11	6.25	0.59	11.02**	1.18	10.86**	1.20

Note: * The values are statistically significant compared to the control group.

(* – $P < .05$, ** – $P < .01$, *** – $P < .001$)

In the group of extremely preterm neonates with early neonatal hypoxic encephalopathy (ENHE), the concentration of the pro-inflammatory cytokine interleukin 1 β (IL-1 β) was found to be 1.75 times higher than in

healthy neonates from the first control group (4.54 ± 0.65 pg/mL) and 2.3 times higher than in those from the second control group (3.48 ± 0.43 pg/mL) ($P < .05$) (Table 2, Figure 1).

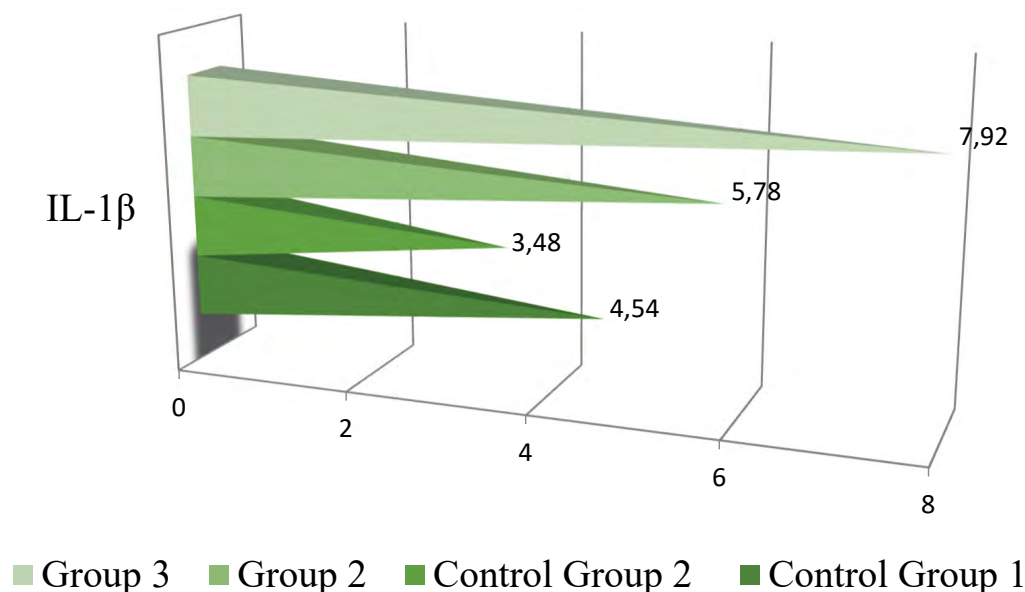


Figure 1. Cytokine IL-1 β levels in the blood of newborns.

This increase is attributed to the immaturity of the immune system associated with preterm birth and the hyperactivation of compensatory protective mechanisms. Importantly, elevated IL-1 β levels may serve as a diagnostic marker of systemic inflammatory response in this population. In our study, neonates with neonatal inflammatory diseases (NID) and elevated IL-1 β concentrations were classified as high-risk for sepsis and, consequently, received additional antibacterial therapy. The association of IL-1 β elevation with both prematurity and inflammatory pathology underscores the relevance of this cytokine in clinical risk stratification.

It is well established that the immune system plays a key role in the pathogenesis, clinical progression, and outcome of hypoxic and infectious diseases in newborns.

A critical and informative marker of immune system status during the early postnatal adaptation period is the level of cytokine production – polypeptide mediators that coordinate interactions among various physiological systems. The release of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, along with acute-phase proteins, constitutes a nonspecific immune response of immunocompetent cells to antigenic stimuli of diverse origins. Numerous studies have emphasized the diagnostic significance of measuring serum levels of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α), and interleukin 8 (IL-8) in neonates with infectious diseases, highlighting their role as reliable biomarkers of neonatal inflammatory and infectious pathology [2,8,10].

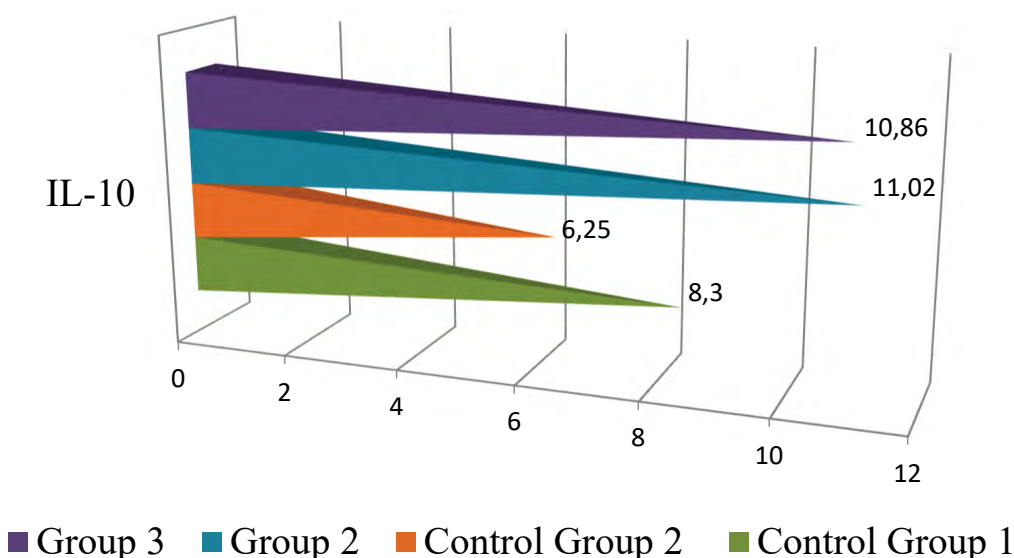


Figure 2. Cytokine IL-10 levels in the blood of newborns.

Interleukin 10 (IL-10) levels in newborns with ELBW from the first main group (11.02 ± 1.18 pg/mL) and in those with LBW and ONRD from the second main group (10.86 ± 1.20 pg/mL) were elevated by 1.4-fold compared with the first control group (8.30 ± 1.11 pg/mL) and by 1.7-fold compared with the second control group (6.25 ± 0.59 pg/mL) ($P < .05$) (Fig. 2). IL-10, as an anti-inflammatory cytokine, plays a regulatory role in pulmonary development and surfactant synthesis in the fetus [5]. Thus, elevated IL-10 levels in preterm neonates who survived episodes of respiratory distress may be considered a favorable indicator of successful adaptation to extrauterine life. In our study, the increase in IL-10 in preterm newborns was directly proportional to the stability of their condition and survival rates.

To assess the humoral arm of immunity, serum immunoglobulin (Ig) A and G concentrations in the blood of newborns were studied (Figure 4.3). A correlation was

observed between IgG levels and both gestational age and birth weight. In the first control group, the mean IgG level was 6.8 ± 0.2 g/L, compared with 5.5 ± 0.09 g/L in the second control group. In the first main group of ELBW neonates with early neonatal hypoxic encephalopathy (ENHE), the mean IgG concentration was 2.7 ± 0.2 g/L, while in the second main group of neonates with ONRD and LBW, it was 4.2 ± 0.3 g/L ($P < .01$). In the first main group, the IgG concentration was 1.6 times lower than in healthy, exclusively breastfed neonates, and in the second main group, it was 2.5 times lower than in the first control group. These statistically significant differences reflect the morphological immaturity of the immune system and correlate with the gestational age of the neonates. . Notably, in the second control group, despite functional maturity, IgG levels were 20% lower than in the first control group (Fig. 3). This variation is attributed to the use of mixed feeding practices in this group.

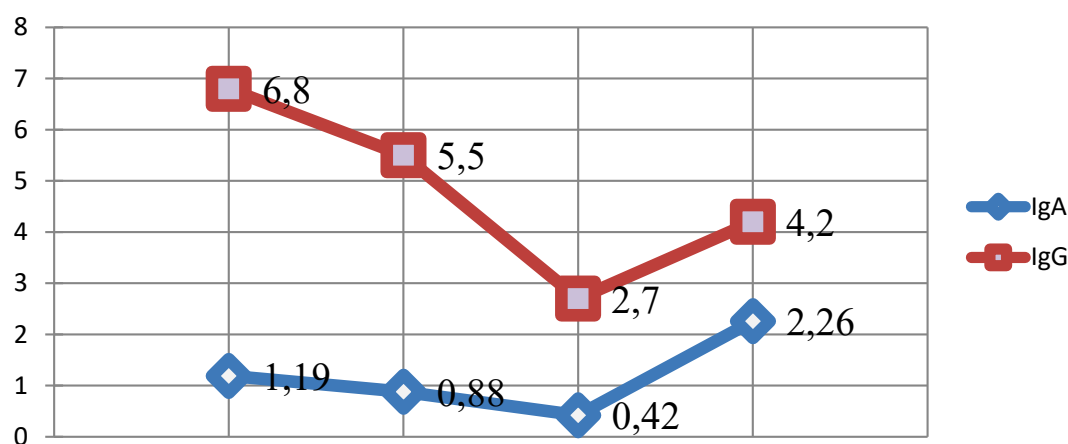


Figure 3. Levels of serum immunoglobulins A and G in newborns.

Despite the impact of exogenous and endogenous stressors on preterm neonates, premature birth and artificial feeding delay the activation of the nonspecific immune response.

Notably, interesting findings were observed regarding IgA levels. The lowest IgA concentration was recorded in the first main group, where neonates with ENHE exhibited trace levels of IgA (0.42 ± 0.15 g/L), which was 2.8-fold lower than in the first control group (1.19 ± 0.24 g/L) and twice as low as in the second control group (0.88 ± 0.19 g/L). In 18 (40%) neonates, IgA levels were below 0.1 g/L, consistent with literature data indicating that IgA synthesis at trace amounts normally begins around 30 weeks' gestation and, following antigenic stimulation by infectious agents, may start as early as the 13th to 14th week of intrauterine development. The second main group, comprising preterm neonates with ONRD and LBW, demonstrated significantly higher IgA levels (2.26 ± 0.09 g/L) compared with healthy neonates (1.19 ± 0.07 g/L). This twofold increase in IgA

among preterm neonates in the second main group relative to controls is likely attributable to the presence of a gastric probe, an invasive factor that stimulates immunoglobulin synthesis in the gastrointestinal mucosa, in combination with enteral feeding.

Conclusion. The study of cytokine status in preterm newborns demonstrated elevated IL-1 β levels in the main groups compared with healthy newborns. . IL-10 levels were also increased by 1.4-fold relative to control values.

Serum IgG concentration in newborns with ENHE was 2.5-fold lower than in healthy, exclusively breastfed infants. Conversely, serum IgA concentration in the second group of preterm newborns with acute or chronic neonatal respiratory disease (ONRD and NRD) was twice as high as in term neonates from the first and second control groups. These findings suggest distinct immune response profiles in these patient populations, potentially reflecting their underlying health conditions.

References:

1. Musakhodzhaeva DA, Karimov RK, Rasulova SKh. Immunologicheskie pokazateli ispol'zuyutsya pri khirurgicheskom lechenii khronicheskikh zabolevaniy [Immunological indicators of complications of surgical diseases of the intestine in children]. Meditsinskaya immunologiya. 2023;25(4):907-12. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IIO-2859> (in Russian)
2. Navruzova ShI, Baratov SS, Nabieva ZT. Tsitokinovaya diagnostika v prognozirovanii kriticheskikh sostoyaniy u novorozhdennykh, rozhdenykh ot materey, infitsirovannykh COVID-19 [Cytokine diagnostics and prognosis of critical conditions in newborns born to mothers infected with COVID-19]. 2023;25(4):767-72. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CDI-2762> (in Russian)

3. Catassi G, Aloï M, Giorgio V, Gasbarrini A, Cammarota G, Ianaro G. The Role of Diet and Nutritional Interventions for the Infant Gut Microbiome. *Nutrients*. 2024;16(3):400. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16030400>. PMID: 38337684; PMCID: PMC10857663.
4. Du Q, Zhu H, Guo M, Yang Q, Yang H, Ma Y. The effect of baby touch on premature infants. *Pak J Med Sci*. 2024;40(10):2256-60. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.40.10.9275>. PMID: 39554640; PMCID: PMC11568710.
5. Ganieva ShSh, Ergasheva MU, Panoev KhSh. Immunovospalitel'nye markery sintropnykh serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Immuno-inflammatory markers of syntropic cardiovascular diseases]. *Meditinskaya immunologiya*. 2023;25(4):933-8. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IIM-2763> (in Russian)
6. Georges HM, Norwitz ER, Abrahams VM. Predictors of Inflammation-Mediated Preterm Birth. *Physiology (in Bethesda)*. 2025;40(1):26-36. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2024>. PMID: 39106300.
7. Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(4):101146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101146>. PMID: 33164775; PMCID: PMC10580248.
8. Shodieva MS, Tashaev ShZh, Navruzova Sh I. Immunologicheskie indikatory riska perekhoda khronicheskikh gastritov v yazvennuyu bolezny' zheludka u podrostkov [Immunological indicators of the risk of the transition from chronic gastritis to gastric ulcer in adolescents]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2024;27(4):953-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.46235/1028-7221-16852-110> (in Russian)
9. Madsen C, Orsted AO, Rasmussen MB, Christensen MH, Engelbrechtsen L, Canning MM, et al. Prophylactic progesterone and preterm birth. *Ugeskr Laeger*. 2024;186(21): V10230636. DOI: <https://doi.org/10.61409/v10230636>. PMID: 38847312.
10. Navruzov ShI, Ergasheva MU. Diagnosticheskoe znachenie urotsitokinov pri khronicheskikh glomerulonefritakh u detey [The diagnostic value of cytokines in chronic glomerulonephritis in children]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2024;27(4):959-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.46235/1028-7221-16860-TDV> (in Russian)

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ КРОВІ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Ш. Т. Мухамедова¹, Ш. Ш. Ганієва¹, Б. Б. Рустамов¹, З. Ф. Муртазєва²

Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно¹,
Азійський міжнародний університет²
(м. Бухара, Узбекистан)

Резюме.

Передчасні пологи залишаються глобальною проблемою охорони здоров'я через постійні виклики у прогнозуванні та профілактиці. Існуючі предиктори обмежені низькою ефективністю, необхідністю інвазивного відбору зразків і неможливістю своєчасної ідентифікації пацієнтів для забезпечення ефективного втручання. Множинна етіологія передчасних пологів часто включає запальний компонент. Тому глибше розуміння запальних механізмів, що беруть участь у передчасних пологах, може надати можливості для виявлення нових предикторів передчасних пологів.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 120 новонароджених, які були розподілені на 4 групи: Перша контрольна група складалася з 20 здорових новонароджених, які перебували на виключно грудному вигодовуванні. Друга контрольна група включала 20 здорових новонароджених, які перебували на змішаному вигодовуванні. Перша основна група складалася з 40 новонароджених з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ), які перебували на парентеральному харчуванні з мінімальною кількістю зцідженого грудного молока (ЗГМ). Друга основна група включала 40 новонароджених з низькою масою тіла (НМТ), які перебували на змішаному ентеральному вигодовуванні, отримуючи в щоденному харчуванні 70% нативного зцідженого грудного молока та 30% заміника грудного молока. На участь у дослідженні отримана інформована згода батьків дитини. Статистична обробка проведена з використанням ліцензованих програм «Statistica» (StatSoft Inc., Version 7), Microsoft Excell (AtteStat, Version 12.5).

Мета дослідження: Вивчити деякі показники імунного статусу у недоношених новонароджених дітей з урахуванням вигодовування.

Результати дослідження. Спостерігалася кореляція між рівнем IgG та гестаційним віком, а також масою тіла при народженні. У першій основній групі середній рівень IgG був в 1,6 рази нижчим, ніж у здорових новонароджених, які перебували на виключно грудному вигодовуванні. У другій основній групі він був у 2,5 рази нижчим, ніж у першій контрольній групі, що було статистично значущим і свідчило про морфологічну незрілість імунної системи, яка корелювала з гестаційним віком новонародженого. IL-10 у новонароджених з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ) першої основної групи ($11,02 \pm 1,18$ пг/мл) та другої основної групи з малою масою тіла (ММТ) ($10,86 \pm 1,20$ пг/мл) також був підвищений в 1,4 рази порівняно з першою контрольною групою ($8,30 \pm 1,11$ пг/мл) та в 1,7 рази порівняно з другою контрольною групою ($6,25 \pm 0,59$ пг/мл) ($p < 0,05$). Дослідження цитокінового статусу у недоношених новонароджених показало підвищення рівня IL-1 β у першій групі ($7,92 \pm 0,67$ пг/мл) та в другій групі ($5,78 \pm 0,78$ пг/мл).

Висновок. Дослідження цитокінового статусу у недоношених новонароджених продемонструвало підвищення рівня IL-1 β в основних групах порівняно зі здоровими новонародженими. IL-10 також був підвищений в 1,4 рази порівняно з контрольними значеннями. Рівень IgG у сироватці крові новонароджених з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ) був у 2,5 рази нижчим, ніж у здорових новонароджених, які перебували на виключно грудному вигодовуванні, тоді як концентрація IgA у другій групі недоношених новонароджених з низькою масою тіла (НМТ) була вдвічі вищою, ніж у доношених новонароджених з першої та другої контрольних груп.

Ключові слова: імунний статус передчасно народжених дітей, цитокіновий статус, вигодовування, імунологічні показники.

Contact information:

Shakhnoza Mukhamedova – Doctor of Medicine, DSc, Associate professor, Head of the Department of Pediatrics N.2, Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan).

e-mail: 1986neonatolog@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7874-4275>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/NHP-4126-2025>

Shakhzoda Ganieva – Doctor of Medicine, DSc, Associate professor, Head of the Department of Pediatrics N.2, Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan).

e-mail: doctor.ganieva@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6090-1394>

Bakhtiyor Rustamov – Assistant of the Department of Pediatrics N.2, Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan).

e-mail: doktor.rustamov.1983bd@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4884-4638>

Zilola Murtazayeva – Assistant of the Department of Pediatrics of Asia International University (Bukhara, Uzbekistan).

e-mail: aurum231097@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4937-8193>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/NHP-4416-2025>

Контактна інформація:

Ш. Т. Мухамедова – доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри педіатрії № 2 Бухарського державного медичного інституту (м. Бухара, Узбекистан).

e-mail: 1986neonatolog@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7874-4275>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/NHP-4126-2025>

Ш. Ш. Ганієва – доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії № 2 Бухарського державного медичного інституту (м. Бухара, Узбекистан).

e-mail: doctor.ganieva@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6090-1394>

Б. Б. Рустамов – асистент кафедри педіатрії № 2 Бухарського державного медичного інституту (м. Бухара, Узбекистан).

e-mail: doktor.rustamov.1983bd@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4884-4638>

З. Ф. Муртазаєва – асистент кафедри педіатрії Азіатського міжнародного університету (м. Бухара, Узбекистан).

e-mail: aurum231097@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4937-8193>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/NHP-4416-2025>



Received for editorial office on 29/03/2025

Signed for printing on 20/06/2025

УДК 616.381-089-053.2:616-007.274-084-08
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.11

О. Д. Фофанов, І. М. Дідух,
В. О. Фофанов, О. Я. Матіяш

Івано-Франківський національний медичний університет
(м. Івано-Франківськ, Україна)

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ОСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ І ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ ЗІ СПАЙКОВОЮ КИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ

Резюме.

Лікування дітей зі спайковою кишковою непрохідністю (СКН) є однією з важливих проблем дитячої хірургії. Перенесена операційна травма, гіпоксія, післяопераційний парез кишечника, інтоксикація, нутритивна недостатність у периопераційному періоді, що спостерігаються у дітей зі СКН, призводять до значних метаболічних порушень, які потребують корекції.

Мета дослідження. Вивчити ефективність медикаментозної корекції порушень осидантно-антиоксидантної системи і енергетичного обміну у дітей, оперованих з приводу післяопераційної СКН, із застосуванням L-карнітинвмісного препарату Кардонат.

Матеріал і методи. Дослідження проведені у 53 дітей віком 6-14 років, оперованих з приводу післяопераційної СКН, серед них 27 дітей (50,94%), яким призначали препарат Кардонат (основна група) та 26 дітей (49,06%), які отримували традиційне лікування (група порівняння). Контрольну групу склали 20 соматично здорових дітей такого ж віку. Для вивчення динаміки стану перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали вміст первинних (дієнові кон'югати (ДК)) та вторинних (тіобарбітурово-кислотні-активні продукти (ТБК-АП)) продуктів вільнорадикальних процесів у сироватці крові. Для оцінки стану антиоксидантного захисту (АОЗ) у дітей досліджували активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонтрансферази (ГТ) і глутатіонредуктази (ГР), а також вміст церулоплазміну. Для оцінки динаміки показників енергетичного обміну під впливом лікування ми вивчили вміст АТФ, лактату, пірувату та лактатдегідрогенази (ЛДГ). Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом Івано-Франківського національного медичного університету. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів). Отримані результати дослідження аналізувалися методом біостатистики. Усі розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою програмного забезпечення AtteStat Microsoft Excel (2015).

Результати. Встановлено, що вміст ДК під впливом лікування Кардонатом знижувався в 2,2 рази, ТБК-АП – в 1,73 рази в порівнянні з показником до лікування. Вміст церулоплазміну в сироватці крові підвищувався порівняно з показником у дітей до лікування у 1,78 рази і достовірно не відрізнявся від показників у здорових дітей. Вміст ферментів редокс-системи глутатіону під впливом застосування Кардонату достовірно підвищувався у порівнянні з показниками у дітей, які отримували традиційне лікування. У хворих основної групи вміст АТФ у сироватці крові підвищувався в 2,38 рази, рівень пірувату – у 2,53 рази. Водночас, вміст лактату знижувався у 3,51 рази, рівень ЛДГ – у 1,41 рази.

Висновки. Встановлено, що включення до лікування дітей зі СКН антиоксидантного і енерготропного L-карнітинвмісного препарату Кардонат обумовлює більш сприятливий перебіг післяопераційного періоду, потенціює зменшення рівнів первинних та вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів, сприяє виразному підвищенню вмісту антиоксидантних ферментів, впливає на нормалізацію енергетичного обміну за рахунок підвищення рівня АТФ та суттєвого зменшення ознак лактатацидозу.

Ключові слова: спайкова кишкова непрохідність, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, тяжкість спайкового процесу, енергетичний обмін, L-карнітин, лікування, діти.

Вступ

Однією з важливих і до кінця не вирішених проблем в абдомінальній дитячій хірургії є діагностика та лікування хворих зі спайковою кишковою непрохідністю (СКН). Частота СКН коливається від 1,1 до 12,6% у дітей, які перенесли оперативне втручання на органах черевної порожнини [1]. Цілком очевидним є не тільки важливе медичне значення, але й соціальний аспект СКН, особливо в дитячому віці, через летальність, значну частоту ускладнень та рецидивів, значне погіршення якості життя пацієнтів. Звертають на себе увагу і високі економічні витрати на лікування цієї патології. Ризик розвитку післяопераційної СКН є значно вищим у пацієнтів, оперованих саме у дитячому віці (4,2%) у порівнянні з пацієнтами, оперованими у дорослому віці (2,4%). Крім того, у дітей значно частіше, ніж у дорослих, виникає необхідність в хірургічному лікуванні СКН. Особливо висока частота післяопераційної СКН у дітей, які перенесли первинне хірургічне втручання у неонатальному віці [2, 3].

Перенесена операційна травма, гіпоксія, післяопераційний парез кишечника, інтоксикація, що продовжу-

ється і в післяопераційному періоді, а часом і декомпенсація супутньої патології обумовлюють труднощі діагностики і лікування внутрішньочеревних ускладнень. Усе перераховане, а також нутритивна недостатність у периопераційному періоді, яка спостерігається у дітей зі СКН, призводять до значних метаболічних порушень. Разом тим, недостатньо досліджень про роль метаболічних порушень та їх корекцію при абдомінальній хірургічній патології у дітей [1, 2].

Важливою ланкою патогенезу широкого спектру патології є тканинний біорадикальний стрес і тісно пов'язаний з ним енергодефіцит. Відомо, що окисний метаболізм біологічних систем, заснований на підтримці рівноваги між процесами вільнорадикального окислення та нейтралізацією біорадикалів, сприяє постійному синтезу різних активних форм кисню (АФК), що в нормі компенсується функціонуванням компонентів антиоксидантної системи. У разі превалуючого утворення АФК над їх утилізацією може формуватися окислювальний стрес, що включає в себе хімічну модифікацію біоорганічних макромолекул аж до їх дегра-

дації. Неконтрольоване прогресування цього процесу в умовах дисфункції або недостатньої активності антиоксидантної системи призводить до порушень на клітинному, тканинному та органному рівнях і, тим самим, сприяє розвитку енергетичної недостатності [4, 5, 6, 7].

Істотне зростання показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) на тлі зниження антиоксидантного захисту (АОЗ) та дисбаланс енергетичного обміну, які виявляються у дітей СКН в післяопераційному періоді, є показом для пошуку препаратів для корекції виявлених порушень [6]. На сьогодні існує близько 10 груп ендо- і екзогенних антиоксидантів. Проте, не дивлячись на існуючий значний арсенал препаратів цієї групи, застосування їх у дітей є обмеженим. Це зумовлено тим, що далеко не всі з них дозволені для застосування у дітей у зв'язку з віковою функціональною нестабільністю метаболізму в дитячому віці. Останнім часом більшість дослідників віддають перевагу комплексним природним препаратам метаболічної дії. Одним з перспективних напрямків у фармакотерапії метаболічного дисбалансу, який розвивається у дітей з СКН є застосування середників з антиоксидантною активністю і препаратів, які підвищують енергетичний потенціал клітин [4, 8].

Одним з них є вітчизняний L-карнітинвмісний препарат Кардонат («Сперко Україна», м. Вінниця, Україна), який має комплексну метаболічну і енерготропну дію. У теперішній час накопичений позитивний досвід використання препарату Кардонат у педіатричній практиці. Кардонат – це комбінований L-карнітинвмісний комплексний препарат, який містить, крім L-карнітину, кобамамид (кофермент вітаміну B₁₂), кокарбоксілазу (кофермент вітаміну B₆), піридоксаль-5-фосфат (кофермент вітаміну B₆), амінокислоту лізин. Перевагою препарату Кардонат, є можливість застосування його у дітей з першого року життя, що свідчить про його безпечність. Слід зазначити, що високий метаболічний потенціал складових Кардонату обумовлений власною кофакторною властивістю, що, на відміну від вітамінів групи B, виключає необхідність попередньої біотрансформації у клітинах печінки [4, 9].

L-карнітин – біологічно активна речовина, що має анаболічну дію. Він є головним кофактором метаболізму жирних кислот у серці, печінці, скелетних м'язах. Сприяючи їх повному окисленню в нормооксидних умовах, L-карнітин усуває токсичний вплив недоокислених продуктів обміну при гіпоксії шляхом зворотного транспорту недоокислених жирних кислот з мітохондрій у цитоплазму, розблоковуючи, таким чином, мітохондріальні ферменти. Отже, L-карнітин позитивно впливає на антиоксидантний захист, він зменшує інтенсивність вільно-радикального окислення у мітохондріях та збільшує спряженість окислення та фосфорилування, що призводить до збільшення синтезу АТФ [10, 11].

Мета дослідження. Вивчити ефективність корекції порушень оксидантно-антиоксидантної системи і енергетичного обміну у дітей, оперованих з приводу післяопераційної СКН, із застосуванням L-карнітинвмісного препарату Кардонат.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення ефективності Кардонату для корекції порушень показників оксидантно-антиоксидантної сис-

теми та енергетичного обміну ми провели дослідження у 53 дітей віком 6-14 років, оперованих з приводу післяопераційної СКН у клініці дитячої хірургії Івано-Франківського національного медичного університету. Вікова група обрана у зв'язку з тим, що вона була найбільш чисельна серед усіх обстежених дітей з даною патологією. Крім того, у цьому періоді, порівняно з раннім віком, менше виражені вікові відмінності показників метаболізму. Співвідношення дівчаток та хлопчиків склало 1:1,52. Первинні хірургічні втручання, які викликали післяопераційну СКН, були досить різноманітні, однак в структурі їх превалювали операції з приводу гострого апендициту, перитоніту, які виявлено у 32 (60,38%) дітей. В усіх оперованих дітей була тонкокишкова непрохідність. За рівнем превалювала низька непрохідність, яку виявили у 40 дітей (75,47%). У 3 хворих (5,66%) виявлено високу непрохідність, у решти 10 дітей (18,87%) рівень непрохідності виявити було складно через генералізований спайковий процес. Повна непрохідність діагностована у 44 хворих (83,02%), лише у 9 пацієнтів (16,98%) непрохідність була часткова. Під час операцій у хворих виявлено різний механізм спайкової непрохідності. У 8 дітей (15,09%) була странгуляційна непрохідність, яку викликали шнуроподібні спайки. У більшості хворих (36 дитини, 67,92%) спостерігали obturatorну кишкову непрохідність (зовнішній тип obturaції), зумовлену площинними спайками, перегинами кишок, утворенням конгломератів кишок. В 9 пацієнтів (16,98%) був змішаний тип спайкової непрохідності.

Для оцінки ефективності корекції метаболічних порушень дітей розподілили на 2 групи. Основну групу склали 27 дітей (50,94%), яким призначали препарат Кардонат. В групу порівняння ввійшли 26 дітей (49,06%), які з тих чи інших причин не отримували препарату. Групи були співставимі за віком, гендерним розподілом, тяжкістю спайкового процесу, коморбідними станами і перебігом хвороби. Контрольну групу склали 20 соматично здорових дітей такого ж віку, які поступали у клініку з приводу планової хірургічної патології.

Для вивчення стану ПОЛ у дітей, оперованих з приводу СКН, визначали вміст первинних (дієнові кон'югати (ДК)) та вторинних (тіобарбітурово-кислотно-активні продукти (ТБК-АП)) продуктів вільнорадикальних процесів у сироватці крові. Вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ (ДК та ТБК-АП) в сироватці крові у дітей визначали за методикою Т. Н. Федорової і співавт. (1983) спектрофотометричним методом.

Для оцінки стану АОЗ у дітей з СКН досліджували вміст ферментів редокс-системи глутатіону: активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонтрансферази (ГТ) і глутатіонредуктази (ГР), а також вміст мідьвмісного антиоксидантного ферменту церулоплазміну, які відіграють провідну роль на різних етапах захисту організму від вільних радикалів. Кількісне визначення церулоплазміну в сироватці крові у дітей з СКН проведено за методом імуноферментного аналізу. Визначення ферментів системи глутатіону проводили спектрофотометричним методом у центрі біоелементології Івано-Франківського національного медичного університету.

Для порівняльної оцінки енергетичного обміну у дітей з СКН ми вивчили вміст його основних метаболітів у сиро-

ватці крові: аденозинтрифосфату (АТФ), лактату, пірувату (піровиноградної кислоти) та лактатдегідрогенази (ЛДГ).

Отримані результати дослідження аналізувалися методом біостатистики. Усі розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою програмного забезпечення AtteStat Microsoft Excel (2015). При проведенні розрахунків попередньо оцінювали характер змінних (кількісні, якісні) та нормальність розподілу. За умови параметричного розподілу перемінних для порівняння двох груп застосовували методи описової статистики з оцінкою середнього значення показників (M), величини середньої стандартної похибки (m), t -критерію Стюдента. Відмінність двох середніх величин вважали достовірною при значеннях $p < 0,05$.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом Івано-Франківського національного медичного університету. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Ми акцентували увагу на L-карнітині, який серед інших метаболічних препаратів входить до складу

Кардонату, у зв'язку з тим, що у дітей при патологічних станах, особливо при ентеральній недостатності та дефіциті нутрієнтів, швидко розвивається недостатність L-карнітину. Біосинтез карнітину навіть у здорових дітей різко знижений у зв'язку з невеликою м'язовою масою і зниженим надходженням карнітину зі звичайними харчовими продуктами, що зумовлює нездатність підтримувати достатній його рівень у крові та тканинах [12].

Оцінка динаміки вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ у дітей, оперованих з приводу СКН, показала, що в процесі лікування їхній рівень знижувався в обох групах дітей. Зрозуміло, що базисна терапія, яка включала детоксикаційну, антибактеріальну, місцеву терапію, також сприяла відновленню ентерального харчування, покращенню загального стану пацієнтів та біохімічних показників, в тому числі і метаболічних. Проте, при співставленні динаміки рівня ДК та ТБК-АП у дітей, які отримували лише базисну терапію і у дітей, яким застосовували Кардонат, виявлено суттєву різницю. Встановлено, що під дією застосування Кардонату відбувається значне зменшення активності ПОЛ (табл. 1). І хоча повної нормалізації показників при цьому не відбувалося і вони залишалися дещо підвищеними, достовірної різниці в порівнянні з даними у дітей контрольної групи не було.

Таблиця 1

Динаміка показників стану ПОЛ у дітей з СКН під впливом застосування Кардонату ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=20)	Група порівняння (n=26)		Основна група (n=27)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ТБК-АП, ммоль/мл	3,09±0,25	6,67±0,13	5,59±0,46 $p < 0,05$	6,78±0,31	3,92±0,27 $p < 0,001$
ДК, од.опт. густини	1,57±0,13	3,81±0,38	2,92±0,21 $p < 0,05$	3,92±0,28	1,78±0,18 $p < 0,001$

Примітка. p – достовірність різниці показників до та після лікування у дітей з СКН.

При порівнянні показників ПОЛ у дітей з СКН, які не отримували Кардонату, і у хворих, яким його застосовано, різниця виявилась істотною. Вміст ДК під впливом Кардонату знижувався в 2,2 рази, ТБК-АП – в 1,73 рази в порівнянні з показником до лікування. Разом з тим, у пацієнтів з СКН, які не отримували Кардонату, рівень ДК знижувався лише в 1,3 рази, ТБК-АП – в 1,2 рази. Відомо, що поява ДК у сироватці свідчить про утворення вільних радикалів і про вільнорадикальний механізм окислення поліненасичених жирних кислот і водночас слугує сигналом до утворення гідроперексидів. Тому їх відносять до первинних продуктів ПОЛ. ТБК-АП, які належать до вторинних продуктів вільнорадикального окислення ліпідів, утворюються у результаті деструкції гідроперексидів поліненасичених жирних кислот [6, 13].

Можна вважати, що значне підвищення рівня продуктів ПОЛ у дітей з СКН в післяопераційному періоді до лікування засвідчує максимальну інтенсивність окисних реакцій, які виявляють цитотоксичну дію, впливають на регуляцію процесу поділу клітин та ліпідні компоненти біомембран [14]. Вагоме зниження показників ПОЛ під впливом включення в комплекс базисної терапії комплексного препарату Кардонат

у дітей з СКН є ознакою його антиоксидантних властивостей і, безумовно, слугує показанням для застосування при даній патології в післяопераційному та реабілітаційному періодах.

Проведено аналіз динаміки вмісту антиоксидантних ферментів в сироватці крові дітей з СКН під впливом Кардонату. Встановлено, що вміст церулоплазміну в сироватці крові в динаміці підвищується порівняно з показником у дітей до лікування у 1,78 рази у дітей з СКН, які його отримували і достовірно не відрізняється від показників у здорових дітей. У пацієнтів, які отримували лише базисну терапію, цей показник також підвищується, але в меншій мірі (в 1,23 рази) і залишається достовірно нижчим, ніж у здорових дітей (табл. 2).

При аналізі вмісту ферментів редокс-системи глутатіону під впливом застосування Кардонату у дітей з СКН доведено, що їхній рівень значно підвищується у порівнянні з показниками у дітей, які його не отримували. Це є важливою ознакою антиоксидантних властивостей комплексного препарату Кардонат. Враховуючи провідну роль мідьвмісного ферменту церулоплазміну в антиоксидантному захисті, це є особливо важливим в умовах післяопераційного оксидативного стресу у дітей з СКН (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка вмісту антиоксидантних ферментів в сироватці крові у дітей з СКН під впливом застосування Кардонату (M±m)

Показники	Контрольна група (n=20)	Група порівняння (n=26)		Основна група (n=27)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЦП, мг/л	235,31±15,62	115,33±6,54	142,14±7,16	119,37±8,92	212,93±10,36
ГР, моль/хв/г білка	0,156±0,016	0,071±0,007 p< 0,05	0,089±0,009 p< 0,001 p ₁ > 0,05	0,081±0,006 p< 0,001	0,142±0,012 p< 0,05 p ₁ < 0,001
ГП, мкмоль/мг	0,128±0,019	0,055±0,003 p< 0,05	0,068±0,004 p< 0,001 p ₁ > 0,05	0,071±0,005	0,125±0,007 p> 0,05 p ₁ < 0,001
ГТ, од/л	18,51±1,63	5,91±0,78 p< 0,001	7,12±1,12 p< 0,001 p ₁ > 0,05	6,72±0,61 p< 0,001	15,85±1,15 p< 0,05 p ₁ < 0,001

Примітка. p – достовірність різниці показників у хворих та здорових дітей; p₁ – достовірність різниці показників у хворих дітей до і після лікування.

Ступінь підвищення вмісту ферментів редокс-системи глутатіону під впливом лікування Кардонатом дещо відрізняється. Особливо це стосується ГТ, рівень якої у дітей основної групи при поєднанні базисної терапії і Кардонату (15,85±1,82 од/л) виявився у 2,2 рази вищим, ніж у дітей групи порівняння (7,12±1,12 од/л). Вміст ГР підвищувався в 1,75 рази, ГП – в 1,76 рази в порівнянні з пацієнтами, які не отримували Кардонату. Це можна пояснити тим, що хоч ферменти редокс-системи глутатіону і належать до однієї групи, їхня функція в АОЗ відрізняється на різних стадіях патологічного процесу. Група ГП каталізує відновлення гідроперекисів ліпідів у відповідні спирти та відновлення пероксиду водню до води. ГР постійно

перебуває в клітині і індукується при окисному стресі, відновлюючи окислений глутатіон. ГТ відіграє важливу роль у клітинних редокс-залежних процесах, каталізує кон'югацію глутатіону та захищає клітини від токсичних сполук [15, 16].

Таким чином, нами встановлено, що під впливом Кардонату спостерігається тенденція до нормалізації оксидантно-антиоксидантної рівноваги. Це засвідчує необхідність застосування Кардонату для нормалізації метаболічних порушень у дітей з СКН.

Для вивчення впливу Кардонату на енергетичний обмін у дітей з СКН, оцінювали рівень основних макроергічних сполук – АТФ, пірувату і лактату в сироватці крові та їх співвідношення, а також – вміст ЛДГ (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка вмісту метаболітів енергетичного обміну в сироватці крові дітей з СКН під впливом застосування Кардонату (M±m)

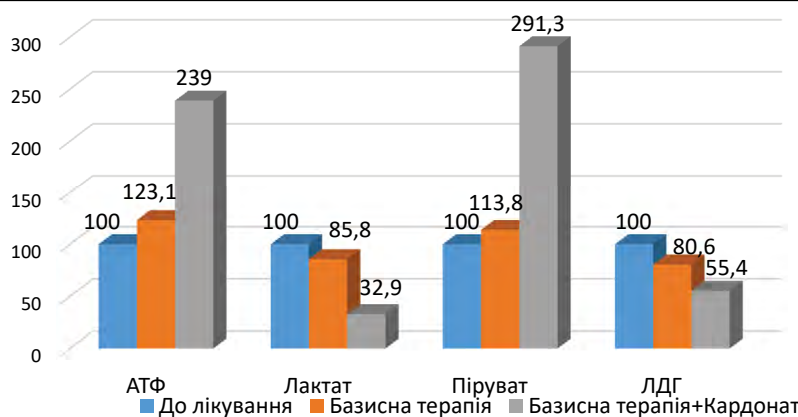
Показники	Контрольна група (n=20)	Група порівняння (n=26)		Основна група (n=27)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АТФ, ммоль/л	0,642±0,051	0,261±0,018 p< 0,001	0,321±0,028 p< 0,001 p ₁ > 0,05	0,259±0,015 p< 0,001	0,619±0,025 p> 0,05 p ₁ < 0,001
Лактат, ммоль/л	1,58±0,12	7,63±0,061 p< 0,001	6,55±0,58 p< 0,001 p ₁ > 0,05	7,24±0,52 p< 0,001	2,03±0,19 p> 0,05 p ₁ < 0,001
Піруват, ммоль/л	0,137±0,015	0,059±0,004 p< 0,001	0,076±0,006 p ₁ > 0,05	0,049±0,005 p< 0,001	0,124±0,002 p> 0,05 p ₁ < 0,001
ЛДГ, мкат/л	4,42±0,26	8,91±0,49 p< 0,001	7,18±0,51 p< 0,001 p ₁ > 0,05	9,12±0,52 p< 0,001	5,05±0,41 p> 0,05 p ₁ < 0,001

Примітка. p – достовірність різниці показників у хворих та здорових дітей; p₁ – достовірність різниці показників у хворих дітей до і після лікування.

Доведено, що під впливом Кардонату вміст АТФ в сироватці крові істотно підвищувався від 0,349±0,028 ммоль/л до лікування до 0,591±0,033 ммоль/л після лікування (P < 0,001). У дітей, які не отримували цей лікувальний комплекс, рівень АТФ в динаміці суттєво не змінювався.

При аналізі динаміки показників енергетичного обміну відмічено їх різноспрямованість і значні відмінності їхніх змін під впливом лікування. Особливо це стосується

пацієнтів, які отримували базисне лікування і Кардонат. Спостерігалася тенденція до нормалізації показників у цієї групи дітей і зміни показників після лікування достовірно не відрізнялися від даних у дітей контрольної групи. Встановлено, що у хворих основної групи вміст АТФ підвищується в 2,38 рази, рівень пірувату – у 2,53 рази. В той час, як вміст лактату у сироватці крові у дітей з СКН, які отримували Кардонат, знижується у 3,51 рази, рівень лактатдегідрогенази – у 1,41 рази (рис. 1).



Рисунк 1. Динаміка рівня метаболітів енергетичного обміну у сироватці крові дітей з СКН під впливом застосування Кардонату (у відсотках до показників до лікування).

ЛДГ – внутрішньоклітинний гліколітичний фермент, який бере участь у зворотному перетворенні лактату на піруват і підвищення його вмісту при патологічних станах свідчить про наявність лактатацидозу. Важливим показником тенденції до нормалізації енергетичного обміну є співвідношення лактат/піруват, яке за фізіологічних умов складає 10:1-15:1. До лікування цей показник різко підвищується у дітей обох груп, що є ознакою вираженого лактатацидозу, який інгібує синтез АТФ. У дітей, які отримували базисну терапію і Кардонат, співвідношення лактат/піруват знижується і складає 16,4:1, тобто наближається до норми. Зменшення лактатацидозу у дітей сприяє зменшенню метаболічних порушень. Встановлено прямий корелятивний зв'язок між співвідношенням лактат/піруват та вмістом ЛДГ ($r = 0,6$) до лікування Кардонатом, що пояснює таке виражене підвищення лактату у дітей, оперованих з приводу СКН.

Роль пірувату в енергетичному обміні визначається тим, що він є джерелом енергії для мітохондрій. Порушення обміну пірувату несприятливо впливає на функціонування мітохондрій, що викликає накопичення молочної кислоти і призводить до надмірного вмісту кислот в організмі – ацидозу, що викликає низку патологічних симптомів в організмі дитини. І як показано на рисунку 3, найбільше підвищувались в процесі лікування Кардонатом рівні АТФ і пірувату. Це, очевидно, обумовлено особливостями комплексного впливу L-карнітину та інших компонентів метаболічної дії, які містяться в Кардонаті, саме на енергетичний обмін [9].

Під впливом лікування у дітей з СКН, які отримували Кардонат, спостерігали більш сприятливий перебіг післяопераційного періоду, проявами чого було зменшення терміну припинення шлункового стазу та відновлення перистальтики кишечника, зменшення тривалості больового синдрому, скорочена тривалість стаціонарного лікування.

Таким чином, отримані нами дані показали, що у дітей з СКН в післяопераційному періоді спостерігається оксидативний стрес на тлі прогресування неспроможності антиоксидантних механізмів та енергодефіциту, що є показанням для застосування препаратів антиоксидантної та енерготропної дії, зокрема Кардонату, в післяопераційному періоді. Отримані останнім часом експериментальні дані засвідчують патогенетичні

аспекти ролі активації вільнорадикальних процесів у спайкоутворенні в черевній порожнині при перитоніті [5, 10, 13, 17]. Як показало наше клінічне дослідження, у значної частки дітей з тяжким ступенем СП СКН перебігає на тлі перитоніту. На підставі експериментальних досліджень показано, що після оперативного втручання у черевній порожнині накопичується ексудат, багатий на фібриноген і фактори згортання крові, що характеризують як захисну реакцію організму, але він веде до появи фібринозних накладень. У міру стихання запалення фібрин має розсмоктуватися. Однак, цього не відбувається. У ранньому післяопераційному періоді зберігається інтенсифікація процесів ПОЛ та висока активність фосфоліпази А2. Ці процеси є факторами дестабілізації ліпідних компонентів мембранних структур та призводять до зміни складу ліпідів тканин, до розвитку ліпідного дистрес-синдрому, який є одним із ключових (тригерних) механізмів, що зумовлюють активізацію системи згортання. Зазначені патологічні порушення призводять до збереження гіперкоагуляції та гальмування фібринолітичної активності. Тому в післяопераційному періоді зберігається фібриноутворення, що важко корегується самим організмом і традиційною терапією, при цьому гальмується розсмоктування фібрину, створюються умови для активного спайкоутворення. Однак розладам коагуляційно-літичної системи при перитоніті передують розвиток ліпідного дистрес-синдрому, підтвердженням чого є виражені зміни складу ліпідів у тканині кишків, плазмі та лімфі. Саме ліпідний дистрес-синдром і веде до експресії зовнішнього шляху згортання. Експериментальні дослідження показали, що інтраопераційне використання препаратів антиоксидантної дії запобігає спайкоутворенню. Антиадгезивний ефект препаратів з антиоксидантним ефектом реалізується через відновлення стану системи з'єднання крові та лімфи, коагуляційно-літичної тканинної системи кишечника. Отже, одним з важливих патогенетичних обґрунтувань застосування препаратів антиоксидантної дії визначається їх здатністю зменшувати ліпідний дистрес і, тим самим, знижувати адгезивний процес в кишечнику [5, 10, 13, 17, 18]. Така концепція дії антиоксидантних препаратів на адгезіолізис, на нашу думку, диктує необхідність проведення корекції оксидантно-антиоксидантних розладів у дітей з СКН, в післяопераційному періоді.

Висновки

Встановлено, що включення до лікування дітей з СКН антиоксидантного і енерготропного L-карнітинвмісного препарату Кардонат обумовлює більш сприятливий перебіг післяопераційного періоду, потенціює зменшення рівнів первинних та вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів, сприяє виразному підвищенню вмісту антиоксидантних ферментів: церулоплазміну, глутатіон-редуктази, глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази. Застосування Кардонату впливає на нормалізацію енергетичного обміну за рахунок підвищення рівня АТФ та суттєвого зменшення ознак лактатацидозу (підвищення вмісту пірувату та зниження вмісту лактату).

Література:

1. Ten Broek RPG, Toneman MK, van Goor H. Adhesions after abdominal surgery: developments in diagnosis and treatment. Ned Tijdschr Geneesk. 2023;167: D7320. PMID: 37493314.
2. Фофанов ОД, Дідух ІМ. Лікування та профілактика спайкової кишкової непрохідності у дітей. Хірургія дитячого віку. 2023;4(81):43-8. DOI: <https://doi.org/10.15574/PS.2023.81.43>
3. Chandel AKS, Shimizu A, Hasegawa K, Ito T. Advancement of Biomaterial-Based Postoperative Adhesion Barriers. Macromol Biosci. 2021;21(3):2000395. DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.202000395>. PMID: 33463888.
4. Чекман ІС, Бобирьов ВМ, Кресюн ВІ. Антиоксиданти. Класифікація. Механізми дії. Вінниця: Нова книга, 2020. 471с.
5. Costa VM, Carvalho F, Bastos ML, Carvalho RA, Carvalho M, Remiao F. Contribution of catecholamine reactive intermediates and oxidative stress to the pathologic features of heart diseases. Curr Med Chem. 2011;18(15):2272-314. DOI: <https://doi.org/10.2174/092986711795656081>. PMID: 21517751.
6. Луців П, Гудима АА, Попович ДВ. Динаміка процесів ліпідної пероксидації в кірковому і мозковому шарах нирки за умов двобічного видалення гонад у період пізніх проявів травматичної хвороби. Медична та клінічна хімія. 2022;2:85-91. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12244>
7. Серватович АМ. Динаміка порушень процесів ліпідної пероксидації в період пізніх проявів травматичної хвороби після краніоскелетної травми та ефективність її корекції фітозбором. Вісник наукових досліджень. 2015;4:106-9. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.4.5661>
8. Поготова ГА, Чекман ІС. Квантово-фармакологічні дослідження властивостей антиоксидантів як лікарських засобів. Український медичний часопис. 2014;3:97-100.
9. Безугла ВВ, Гуніна ЛМ, Вінничук ЮД, Клапчук ВВ. Вплив препарату кардонат на показники біохімічного та гормонального гомеостазу спортсменів з кардіоміопатією хронічного фізичного перенапруження. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019;7(2):148-58. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2019;7\(2\):148-158](https://doi.org/10.21272/eumj.2019;7(2):148-158)
10. Boyacioglu M, Turgut H, Akgullu C, Eryilmaz U, Kum C, Onbasili OA. The effect of L-carnitine on oxidative stress responses of experimental contrast-induced nephropathy in rats. J Vet Med Sci. 2014;76(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1292/jvms.13-0202>. PMID: 23965850; PMCID: PMC3979958.
11. Atalay Guzel N, Erikoglu Ozer G, Sezen Bircan F, Coskun Cevher S. Effects of acute L-carnitine supplementation on nitric oxide production and oxidative stress after exhaustive exercise in young soccer players. J Sports Med Phys Fitness. 2015;55(1-2):9-15. PMID: 25289711.
12. Cui YJ, Song CL, Chen F, Li P, Cheng YB. Myocardial protective effect of L-carnitine in children with hand, foot and mouth disease caused by Coxsackie A16 virus. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2017;19(8):908-12. DOI: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2017.08.012>. PMID: 28774367; PMCID: PMC7390048.
13. Davies MJ. Protein oxidation and peroxidation. Biochem J. 2016;473(7):805-25. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj20151227>. PMID: 27026395; PMCID: PMC4819570.
14. Малевич НМ, Кліщ ІМ. Динаміка показників прооксидантно-антиоксидантної системи у щурів із змодельованим гострим поширеним перитонітом на тлі ожиріння. Медична та клінічна хімія. 2022;24(3):13-17. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i3.13358>
15. Демченко АВ. Стан системи глутатіону у гемолізаті еритроцитів хворих на хронічну ішемію мозку. Східно-європейський неврологічний журнал. 2016;4:30-6.
16. Федещ ОМ. Структура та функції глутатіонтрансфераз. Український біохімічний журнал. 2014;86(3):23-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.15407/ubj86.03.023>
17. Гринчук АФ, Давиденко ІС, Гринчук ФВ, Полянський ІЮ. Експериментальне обґрунтування інтраочеревинного застосування інтерферону α2b для лікування гострого перитоніту. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2020;1:46-50. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.1.10736>
18. Дідух ІМ. Профілактика та лікування післяопераційної спайкової кишкової непрохідності у дітей [дисертація]. Івано-Франківськ; 2024. 232 с.

EFFECTIVENESS OF CORRECTION OF THE OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM AND ENERGY METABOLISM DISORDERS IN CHILDREN WITH ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION

O. Fofanov, I. Diduh, V. Fofanov, O. Matiyash

*Ivano-Frankivsk National Medical University
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)*

Summary.

The treatment of children with adhesive intestinal obstruction (AIO) remains a significant challenge in pediatric surgery. Surgical trauma, hypoxia, postoperative intestinal paresis, intoxication, and nutritional deficiency in the perioperative period in children with AIO lead to substantial metabolic disturbances that require appropriate correction.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на отримані дані, доцільно продовжити вивчення порушень осидантно-антиоксидантної системи і енергетичного обміну у дітей, оперованих з приводу іншої хірургічної патології, насамперед – перитоніту, та корекції виявлених порушень із застосуванням L-карнітинвмісного препарату.

Джерело фінансування: дослідження виконані за власні кошти.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The aim of the study. To evaluate the effectiveness of correcting oxidant-antioxidant system imbalance and energy metabolism disorders in children undergoing surgery for postoperative AIO using the L-carnitine-containing drug Cardonat.

Materials and methods. The study included 53 children aged 6-14 years who underwent surgery for postoperative AIO. Of these, 27 children (50.94%) received Cardonat as part of their therapy (main group), while 26 children (49.06%) were treated with standard therapy (comparison group). The control group consisted of 20 somatically healthy children of the same age. To evaluate the dynamics of lipid peroxidation (LPO), the serum levels of primary (diene conjugates, DC) and secondary (thiobarbituric acid-active products, TBA-AP) free radical oxidation products were measured. Antioxidant defense (AOD) status was assessed by measuring the activity of glutathione peroxidase (GP), glutathione transferase (GT), and glutathione reductase (GR), as well as the concentration of ceruloplasmin. To assess changes in energy metabolism under treatment, serum levels of ATP, lactate, pyruvate, and lactate dehydrogenase (LDH) were determined.

Research results. Cardonat administration resulted in a 2.2-fold reduction in DC and a 1.73-fold reduction in TBA-AP levels compared to pre-treatment values. The ceruloplasmin level increased 1.78-fold relative to pre-treatment values and did not differ significantly from that of healthy controls. The activity of glutathione redox system enzymes significantly increased in the main group compared to the traditional treatment group. In patients of the main group, the content of ATP in the blood serum increased by 2.38 times, the level of pyruvate – by 2.53 times. In the main group, ATP levels increased 2.38-fold, and pyruvate levels rose 2.53-fold. Concurrently, lactate levels decreased by 3.51 times, and LDH level decreased by 1.41 times.

Conclusions. The inclusion of the L-carnitine-containing antioxidant and energy-modulating drug Cardonat in the treatment regimen for children with AIO leads to a more favorable postoperative course. It promotes a reduction in primary and secondary lipid peroxidation products, significantly enhances the activity of antioxidant enzymes, and contributes to the normalization of energy metabolism by increasing ATP levels and markedly reducing signs of lactic acidosis.

Key words: *Adhesive Intestinal Obstruction, Lipid Peroxidation, Antioxidant Protection, Severity of Adhesive Process, Energy Metabolism, L-Carnitine, Treatment, Children.*

Контактна інформація:

Фофанов Олександр Дмитрович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: ofofanov@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1437-4161>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57490930900>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AEQ-5152-2022>

Дідух Іван Миколайович – PhD, асистент кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: ivandiduh@meta.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3993-7568>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57984490500>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/CAA-3345-2022>

Фофанов Вячеслав Олександрович – PhD, асистент кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: zcl285@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1524-7669>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57811691200>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/HPC-9108-2023>

Матіяш Олег Ярославович – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: maleg2005@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9505-2465>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57215648546>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABH-3721-2020>

Contact information:

Oleksandr Fofanov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Paediatric Surgery with a course in Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: ofofanov@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1437-4161>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57490930900>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AEQ-5152-2022>

Ivan Didukh – PhD, Assistant of the Department of Paediatric Surgery with the course of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: ivandiduh@meta.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3993-7568>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57984490500>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/CAA-3345-2022>

Viacheslav Fofanov – PhD, Assistant of the Department of Paediatric Surgery with the course of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: zcl285@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1524-7669>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57811691200>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/HPC-9108-2023>

Oleh Matiyash – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Paediatric Surgery with a course in Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: maleg2005@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9505-2465>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57215648546>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABH-3721-2020>



Надійшло до редакції 25.02.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

UDC 617-089.844-611.018.62-612.75
DOI: 0.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.12

TREATMENT OF SPASTICITY AND DEGENERATIVE-DYSTROPHIC CHANGES IN MUSCLES IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

O. Danilov, O. Shulga

State Institution «All-Ukrainian Centre for Motherhood
and Childhood of the National Academy of Medical
Sciences of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine),
Bila Tserkva Centre for Comprehensive Rehabilitation
for Persons with Disabilities «Chance»
(Bila Tserkva, Ukraine)

Summary

One of the most urgent problems of rehabilitation of children with cerebral palsy (CP) is overcoming spasticity and pathological structural changes in muscles, which leads to impaired statics and locomotion of gait, and reduced social adaptation. A central focus of multidisciplinary rehabilitation of patients with CP is the reduction muscle spasticity. One of the most effective methods for achieving this is the administration of botulinum toxin type A. However, existing data on combination therapy involving neurotoxin and agents that stimulate tissue regeneration remain fragmented, predominantly advisory in nature, and require further investigation.

Objective: To evaluate the efficacy of combined treatment for muscle tone disorders in children with cerebral palsy through the use of neurotoxin therapy alongside agents that stimulate muscle tissue regeneration.

Materials and methods. The study analyzed data from 40 pediatric patients with CP presenting with muscle tone disorders such as reflex tonic hypertonia, spasticity, and rigidity. Clinical and instrumental diagnostic methods were employed to assess the condition of the patients.

*Quantitative data were statistically processed using the mean $\pm$ standard error ($M \pm m$), and statistical significance was determined using Student's *t*-test. The significance was set at the level of $p < 0.5-0.05$. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local ethics committee of the All-Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Informed consent was obtained from all participants.*

Results. The comparative analysis demonstrated a more pronounced positive clinical response in patients receiving botulinum toxin as part of a comprehensive rehabilitation program. The combined therapy, targeting the entire myofascial chain of the lower limb and paraspinal muscles, resulted in statistically significant improvements ($p < 0.05$) in subgroups A and B of the main cohort, compared to the control group. Patients in subgroup C received therapy aimed at preventing the progression of joint contractures and delaying the need for surgical intervention.

Conclusions.

1. The proposed multimodal treatment for children with cerebral palsy and muscle tone abnormalities – specifically reflex tonic hypertonia and spasticity – effectively reduces pain and spasticity, restores tropocollagen levels in soft tissues and ligamentous structures, which significantly improves gait biomechanics.

2. Timely conservative treatment aimed at reducing spasticity and stimulating muscle tissue regeneration contributes to marked clinical improvement and facilitates the development of a physiological motor pattern.

3. In patients with muscle rigidity, the implemented treatment approach helps delay surgical intervention and reduces the risk of recurrent contractures requiring reoperation.

Key words: Children, Cerebral Palsy, Myofascial Chain. Conservative Treatment.

Introduction

One of the most pressing challenges in the rehabilitation of children with cerebral palsy (CP) is the management of spasticity and pathological structural changes in muscles, which lead to impaired postural control, gait disturbances, and reduced social adaptation [1]. According to published data, the prevalence of cerebral palsy in the global pediatric population ranges from 2 to 5 cases per 1,000 live births, with an average of 2.5 per 1,000 [2]. A central component of multidisciplinary rehabilitation in patients with CP is the mitigation of muscle spasticity [3]. It has been demonstrated that persistent spasticity results in microcirculatory disturbances and alterations in subfascial pressure, which contribute to pain syndromes, structural changes in muscle tissue, and functional impairment [4]. Traditionally, both central and peripheral muscle relaxants are used to address spasticity. One of the most effective approaches is the administration of botulinum toxin type A [5]. However, data on the combined use of neurotoxin

with agents that promote tissue regeneration remain fragmented and largely advisory in nature [6].

Currently, the methodology for administering botulinum toxin remains a subject of debate. Some authors advocate for minimizing dosages to reduce potential toxic effects in pediatric patients [7]. However, when low doses are used, the clinical reduction in muscle spasticity is often minimal and transient.

In addition, most techniques are focused on the injection of botulinum toxin into phasic muscles [8,9,10,11]. This approach is insufficient without simultaneously targeting postural muscles.

According to some researchers, the muscles of the lower limbs, pelvic girdle, and back form interconnected myofascial chains [12] and therapeutic effects limited to only one pathological segment fail to produce the desired clinical outcomes.

Postural abnormalities occur in at least 95-98% of children with cerebral palsy. In patients with hemiparetic

CP, spinal pathology is observed in 100% of cases, with one-third being progressive [13,14]. The majority of specialists in pediatric CP treatment tend to focus on limb pathology [15]. However, the lack of an integrated therapeutic approach addressing both limb and trunk muscle tone disorders limits the potential for sustained clinical improvement in terms of reducing myofascial, neurogenic, and arthrogenic pain, enhancing microcirculation in muscle tissue, and preventing degenerative-dystrophic changes. Thus, questions remain regarding the optimal sites for neurotoxin injection, its impact on postural muscle tone, and the clinical effectiveness of its combination with agents that stimulate muscle tissue regeneration.

Objective: to evaluate the effectiveness of comprehensive treatment of muscle tone disorders in children with cerebral palsy through the combined use of neurotoxin therapy and agents that stimulate muscle tissue regeneration.

Methods and materials

The analyzed parameters were obtained during the treatment of 40 patients (each limb was assessed as a separate clinical case – 80 cases) with cerebral palsy who presented with muscle tone disorders in the form of reflex tonic tension, spasticity, and stiffness [16]. In all cases, contractures of the hip and knee joints of grade I-II, foot deformities, and postural abnormalities were observed.

Depending on the treatment approach, patients were divided into two groups: the main group – 42 cases; the control group – 38 cases. Each group was further subdivided into three subgroups based on the type of muscle tone disorder.

Main group: Subgroup A – 14 cases (reflex tonic tension); Subgroup B – 14 cases (spasticity); Subgroup C – 14 cases (stiffness). All patients received neurotoxin therapy combined with agents that stimulate soft tissue regeneration. Injections were administered into the muscles of the back and lower extremities, followed by staged casting.

Control group: Subgroup A – 14 cases (reflex tonic tension); Subgroup B – 12 cases (spasticity); Subgroup C – 12 cases (stiffness). All patients received neurotoxin therapy exclusively in the muscles of the lower extremities using the conventional technique, without the use of tissue-regenerative agents.

Botulinum toxin type A was used to reduce spasticity. This neurotoxin acts by irreversibly blocking the release of acetylcholine at the presynaptic level. In skeletal muscle, its effect is manifested through inhibition of neuromuscular transmission. The method of treating cerebral palsy with localized botulinum toxin injections allows for targeting different muscle groups depending on their involvement in pathological synergies, and permits individual dose selection based on muscle volume. The drug does not induce significant pain and can be used in combination with agents that stimulate tissue regeneration (MD-Collagen products).

Collagen is the primary structural protein of connective tissue, responsible for the key biomechanical properties of muscles, fasciae, and ligaments – namely, firmness, elasticity, and tensile strength. Approximately 80% of all collagen in

the human body is type I collagen, the principal structural component of tissues subjected to constant mechanical stress. If untreated, long-standing muscle tone disorders lead to chronic inflammation in the musculoskeletal segment, reduced synthesis of physiologically functional collagen, and degradation of collagen structures in the affected areas. This is one of the causes of degenerative and dystrophic changes in muscle tissue. Therefore, the use of MD-Collagen products, whose primary active ingredient is naturally derived collagen, promotes tissue regeneration by restoring the synthesis of endogenous collagen. In addition to collagen, MD-Collagen (MD-Muscle) contains adjunct substances that enhance the effects of the main component. For example, *Hypericum perforatum* exhibits tropism toward the neuromuscular spindle and enhances reparative processes. Two components (*Colchicum* and *Lithium benzoicum*), which act through the pituitary-adrenal axis, reduce muscle inflammation and provide analgesic effects in cases of chronic myalgia. Interferon-gamma modulates T-lymphocyte activity, suppressing cytokine formation and thereby attenuating inflammatory processes within muscle tissues. Muscle tissue is an organic compound that helps prevent the development of muscle fibrosis. Two other components target the spastic etiology of muscle pain: *Colocythis* modulates the neurogenic component of pain, while *Cuprum sulphuricum* exerts its effects directly on muscle tissue [17,18].

In both groups, physiotherapeutic treatment was applied according to standardized protocols, followed by the use of orthopedic footwear and orthoses.

Pain intensity was evaluated dynamically using the Numeric Rating Scale (NRS):

- 0-3 points – no pain or mild pain with minimal impact on well-being;
- 4-6 points – moderate pain of noticeable intensity;
- 7-10 points – severe pain [4].

Spasticity was assessed using the Modified Ashworth Scale, which is designed to evaluate the resistance of muscles to passive movement at varying speeds.

Gross motor function was assessed using the Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy (GMFCS) [19, 20].

The extent of structural changes in muscles and joints was assessed via ultrasonography using an ALOKA diagnostic system with a 5 MHz linear transducer. Peripheral blood flow in the lower limbs was evaluated through Doppler ultrasound examination.

Spinal radiography was performed in both sagittal and frontal projections.

The study population consisted of children with cerebral palsy and altered muscle tone. Children with post-traumatic or congenital contractures, or without neurological pathology, were excluded from the study.

Statistical analysis. Quantitative data were statistically processed using the mean $\pm$ standard error ($M \pm m$), and statistical significance was determined using Student's t-test. The significance was set at the level of $p < 0.5-0.05$.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local ethics committee of the All-Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood

of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Informed consent was obtained from all participants.

Results

Based on clinical observations, the authors confirmed that muscle tone disorders are a consequence of lesions in the pyramidal and extrapyramidal pathways of the central nervous system [8]. These lesions weaken the inhibitory influence of alpha motor neurons on the antigravity musculature, leading to the emergence of postural antigravity phenomena, such as plantar flexion or pronation of the foot, knee flexion, flexion and adduction of the hip joints, and overall postural misalignment. J. Little was the first to describe this clinical manifestation, which presents as syndromes characterized by predominant spasticity in specific muscle groups (e.g., adductor syndrome, hamstring syndrome, triceps surae syndrome).

We took into account that all skeletal muscles are functionally divided into two groups: postural and phasic. The postural muscles primarily support the body against gravity, whereas phasic muscles are responsible for initiating and controlling voluntary movement. Postural muscles, capable of sustained contraction, play a leading role in the development of postural antigravity patterns. These muscles are interconnected through unified myofascial chains [12]. In the presence of predominant labyrinthine tonic reflexes, flexion synergies of the lower limbs become pronounced. Ambulation on flexed hips and knees causes the origin and insertion points of the gastrocnemius muscle to approximate, leading to muscle shortening and increased contractility [16]. This results in impaired stabilization of the ankle and knee joints. The muscles are recruited into complex chains of pathological synergies, triggered and maintained by primitive tonic reflexes that propagate along the superficial posterior myofascial line (Fig. 1).

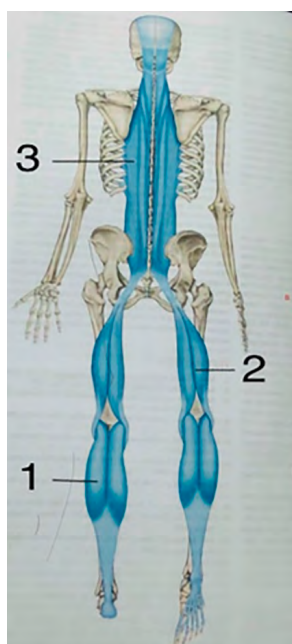


Figure 1. Myofascial chain of the superficial posterior line:
1 – m. gastrocnemius; 2 – m. biceps femoris;
3 – m. erector spina

Disruption of the antigravity process leads to a decrease in tone and functional activity of the extensor muscles. Their extensor and stabilizing functions become impaired. Weakness of the extensors (gluteus maximus and the quadriceps femoris muscle group) and the predominance of flexion synergies in the lower limbs contribute to the development of contractures in the hip and knee joints, as well as to foot deformities. These pathological synergies also extend to the paraspinal musculature, resulting in a cascade of biomechanical reactions that reinforce abnormal motor patterns and ultimately lead to the development of spastic scoliosis.

Therefore, in our view, when diagnosing and treating children with cerebral palsy, in addition to the principal clinical syndromes, attention should also be given to the syndrome associated with spastic spinal deformities – **vertebralis syndrome**.

Method of botulinum toxin administration. Intramuscular injections of botulinum toxin were utilized to manage muscle tone abnormalities and alleviate pain in patients from the main group. The approximate dosage did not exceed 30 units per kilogram of body weight, with a maximum total dose of 1500 units for adolescent patients. This approach facilitates the so-called ‘white paper effect’ – a state of maximal approximation to normotonia, creating favorable conditions for further therapeutic interventions. Intramuscular injections were administered using a needle measuring 40–60 mm in length and 21 mm in diameter. The needle was inserted perpendicularly at a 90° angle. In anatomically complex regions, ultrasound guidance was employed to ensure accurate needle placement (Fig. 2).

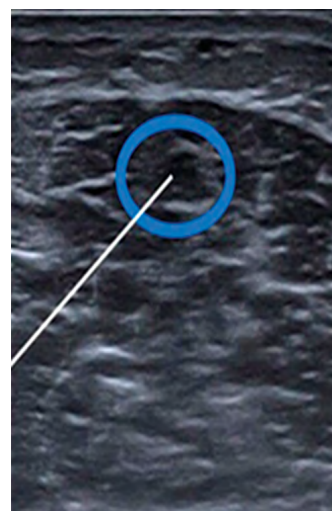


Fig. 2 Injection of the drug into the area of m. popliteus.

In addition to the phasic muscles, postural muscles and muscles involved in the development of tunnel syndromes of the lower extremities were selected as target muscles (Fig. 3). In cases where postural abnormalities were diagnosed, the drug was also administered into the paravertebral muscles of patients in the main group (Table 1).

One week following the combined therapy for spasticity, patients in the main group underwent deep fascial release (according to the I. Rolf method), physiotherapy, and injectable collagen-based treatments.

Table 1

Localisation of injections into muscle groups with Dysport

Clinical syndromes	Muscles.	Dose of 'Dysport' Total number of units ОД	Number of points injections
Vertebral-syndrome			
Thoracolumbar scoliosis	m.spinalis thoracis m.psoas major m.erector spinae	100	3
Hamstring-syndrome			
Gluteal area	m.iliopsoas	100	1
Back surface of the thigh	m.biceps femoris caput longum m.biceps femoris caput brevis	100	2
Hamstring area	m.popliteus	100	1
Adductor syndrome			
Inner surface of the thigh	m. adductor brevis, longus et magnus	200	2
Triceps – syndrome			
Back surface of the lower leg (middle third)	m.soleus	100	1

Methods of tropocollagen application. MD-Collagen (MD-Muscle) was administered in combination with a 2% lidocaine solution, at a dosage of 0.5 ml per 10 kg of body weight. To minimize pharmaceutical burden, the drug was injected every other day into the anatomical loci of affected muscles and periarticular tissues bilaterally (Table 2).

Intramuscular injections were performed using a 40-60 mm long, 21-mm needle inserted perpendicularly at a 90° angle. The volume per procedure ranged from 2 to 4 ml. The full treatment course included 6 to 8 procedures. The number of injection sites was twice that used for neurotoxin administration (Fig. 3).

Table 2

Scheme of MD-Collagen injection into pathologically significant areas in patients of the main group

Clinical syndromes	Muscles.	Dose of MD-Collagen (MD-Muscle) (ml)	Number of points injections
Vertebral-syndrome			
Thoracolumbar scoliosis	m.spinalis thoracis m.psoas major m.erector spinae m trapezius	0,5	8
Hamstring-syndrome			
Gluteal area	m.iliopsoas	0,5	2
Back surface of the thigh	m.biceps femoris caput longum m.biceps femoris caput brevis	0,5	4
Hamstring area	m.popliteus	0,5	2
Adductor syndrome			
Inner surface of the thigh	m. adductor brevis, longus et magnus	0,5	4
Triceps – syndrome			
Back surface of the lower leg (middle third)	m.soleus	0,5	2

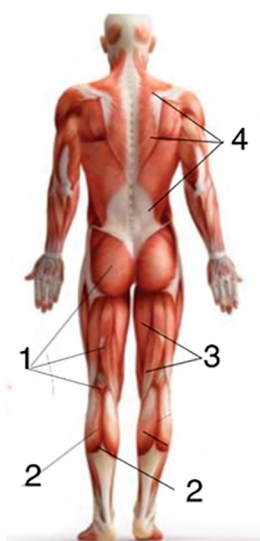


Figure 3. Areas of neurotoxin and MD-collagen injection depending on the clinical syndrome:
1 – hamstring syndrome; 2 – triceps syndrome;
3 – adductor syndrome; 4 – vertebral syndrome.

In the comprehensive treatment of patients in the main group, staged plaster casting was employed to lengthen the spastic muscles of the lower extremities. This was alternated weekly with physiotherapy, deep fascial rhyolysis, and administration of MD-Collagen. Such an approach allows for the maximal preservation of weakened muscle function, suppression of tonic activity, and the creation of favorable conditions for the restoration of locomotor function. Plaster cast therapy for flexion synergies of the lower extremities was directed at stretching the most spastic muscles involved in forming flexion contractures at the hip and knee joints. The technique entailed a gradual extension of the knee flexors and calf muscles. Only after achieving knee joint extension to 170° was a stepwise correction of the foot performed (depending on the type of deformity), to an angle of 85°–90° relative to the tibia.

The initial plaster cast was applied without muscle or tendon traction, with minimal correction of contractures and deformities, to reduce stretch reflex activity and pathological afferent input. Silicone pads were used to prevent microcirculatory disturbances in areas of highest soft

tissue compression under the plaster cast. The cast extended from the distal third of the lower leg to the proximal third of the thigh, followed by shaping around the foot, taking into account the specific deformity. At each subsequent stage, the pathological position of the limb was progressively

corrected. The duration of the full complex treatment course following neurotoxin therapy was 1 to 1.5 months.

Pain syndrome is of multifactorial origin [4]. Indicators of pain intensity, knee joint contracture, spinal deformity, and spasticity assessment are presented in the table (Table 3).

Table 3

Indicators of clinical examination methods before treatment

Indicators (points)	The main group n=42 M ± m			Control group n=38 M ± m		
	Subgroup A n=14	Subgroup B n=14	Subgroup C n=14	Subgroup A n=14	Subgroup B n=12	Subgroup C n=12
Pain syndrome	3,3±0,1	6,1±0,2	3,0±0,4	3,4±0,2	6,3±0,4	2,8±0,1
Ashworth Scale.	1,8±0,1	2,8±0,3	3,5±0,2	2,0±0,1	2,5±0,3	3,8±0,4
Passive knee extension angle	155°	145°	141°	157°	146°	142°
Deformation angle of the spine (according to V. Chaklin)	8° ± 1,0	16°±2,0	22°±4,0	7°±2,0	18°±4,0	25°±3,0

Ultrasound examination of the postural muscles of the lower extremities in both groups of patients with reflex tonic tension revealed isolated structural changes in muscle fibres, reduced echogenicity, and elongation or obliquity of fibre orientation. Moderate synovitis of the knee and ankle joints was also diagnosed.

In patients with muscle tone disorders characterised by spasticity, ultrasound revealed muscles with a heterogeneous structure due to areas of reduced echogenicity and well-defined striations. There was a marked increase in the volume of muscle fibres. Examination of the knee joint showed increased echogenicity of the posterior horns of the medial and lateral menisci, shortening and thickening of the posterior cruciate ligament, and signs of pronounced synovitis.

In patients with muscle stiffness caused by slow transformation and degenerative-dystrophic changes, ultrasound demonstrated a reduction in the cross-sectional area of the muscles. The muscles exhibited a heterogeneous architecture with alternating zones of hypoechogenicity

and hyperechogenicity, typical of fibrotic tissue. Acoustic shadow enhancement within the muscle indicated the presence of scar tissue containing multiple calcifications. Pronounced degenerative-dystrophic changes were also found in the joints, including fragmentation of the posterior horns of the medial and lateral menisci, and structural heterogeneity of the collateral and cruciate ligaments.

Duplex scanning of the arteries of the lower extremities (femoral, popliteal, anterior and posterior tibial arteries) in both groups showed moderate alterations in blood flow velocity and spectral characteristics at standard arterial reference points. Triplex scanning of the deep veins (popliteal vein, posterior tibial vein) demonstrated a reduction in the venous lumen diameter, which correlated with the severity of muscle tone disorders.

Functional assessment of muscle status, including contractile adequacy and structural changes before and after treatment, was performed using comprehensive electromyography (Table 4).

Table 4

Electromyographic characteristics of muscle spasticity before treatment

EMG signs	The main group n=42 M ± m			Control group n=38 M ± m		
	Subgroup A n=14	Subgroup B n=14	Subgroup C n=14	Subgroup A n=14	Subgroup B n=12	Subgroup C n=12
Frequency (Hz)	160 ± 5,2	110 ± 3,1	20 ± 4,3	155 ± 5,6	90 ± 4,2	10 ± 2,6
Amplitude (μV)	150 ± 5,4	170 ± 5,4	48 ± 2,6	145 ± 4,8	165 ± 5,6	42 ± 2,2
Integral indicator (μV/s)	50 ± 5,8	75 ± 5,2	10 ± 2,2	55 ± 3,2	70 ± 4,4	12 ± 3,4

During the dynamic follow-up of children in the main group receiving combined treatment, positive dynamics were observed in muscle spasticity, pain syndrome, joint range of motion, and spinal deformity in subgroups A and B compared to the control group (Table 5). In subgroup C of the main group, improvements were also noted after treatment, although these changes were not statistically significant.

Following treatment in the main group (subgroups A and B), significant improvements in motor function were recorded according to the Gross Motor Function Classification System (GMFCS). Specifically, subgroup A: 2.20 ± 0.25 and 1.60 ± 0.32 ; $p < 0.05$; subgroup B: 2.60 ± 0.20 and 1.80 ± 0.30 ; $p < 0.05$. No significant differences

were observed in subgroup C of the main group or in the control group (subgroup C of the main group: 3.60 ± 0.22 and 3.10 ± 0.25 ; control group – subgroup A: 2.10 ± 0.20 and 1.90 ± 0.23 ; subgroup B: 2.50 ± 0.28 and 2.20 ± 0.24 ; subgroup C: 3.45 ± 0.24 and 3.20 ± 0.35).

Ultrasound examination of the hamstring and lower leg muscles in patients from the main group (subgroups A and B) revealed positive structural changes in muscles and joints compared to the control group. Muscles exhibited a homogeneous structure with pronounced echogenicity. The cross-sectional volume of muscles and areas of tissue hyperechogenicity decreased, alongside reduced echogenicity of the posterior horns of the medial and lateral menisci. In most cases, signs of synovitis in the knee and

ankle joints were absent in the main group, unlike in the control group. Subgroup C of the main group showed

less pronounced results, attributable to the advanced degenerative and dystrophic tissue changes.

Table 5

Indicators of clinical and radiological examination methods after treatment

Показники (бали)	The main group n=42 M ± m			Control group n=38 M ± m		
	Subgroup A n=14	Subgroup B n=14	Subgroup C n=14	Subgroup A n=14	Subgroup B n=12	Subgroup C n=12
Pain syndrome	1,5±0,1	2,3±0,2	2,0±0,4	3,0±0,2	5,5±0,4	2,0±0,1
Ashworth Scale.	1,0±0,1	2,1±0,3	2,5±0,2	2,0±0,1	2,5±0,3	3,5±0,4
Knee joint extension angle	162°±3,0	152°±4,0	145°±3,0	158°±4,0	147°±3,0	144°±4,0
Deformation angle of the spine (according to V. Chaklin)	3° ± 1,0	9°±2,0	18°±4,0	6°±2,0	16°±4,0	24°±3,0

Post-treatment, a decrease in the activity of the labyrinthine tonic reflex was observed, evidenced by

increased bioelectrical activity in the flexor muscles (Table 6).

Table 6

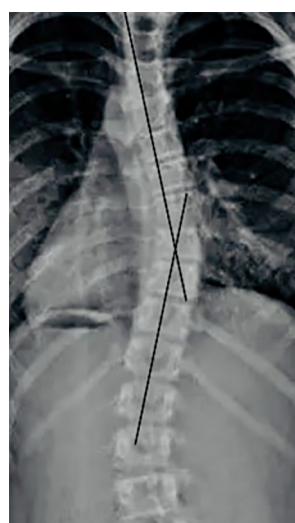
Electromyographic characteristics of muscle spasticity after treatment

EMG signs	The main group n=42 M ± m			Control group n=38 M ± m		
	Subgroup A n=14	Subgroup B n=14	Subgroup C n=14	Subgroup A n=14	Subgroup B n=12	Subgroup C n=12
Frequency (Hz)	175 ± 5,1	136 ± 3,2	25 ± 4,2	158 ± 4,5	100 ± 3,2	15 ± 1,4
Amplitude (μV)	135 ± 3,4	150 ± 4,4	50 ± 2,3	148 ± 3,8	160 ± 4,7	45 ± 1,6
Integral indicator (μV/s)	40 ± 4,8	60 ± 3,6	10 ± 2,1	50 ± 2,4	68 ± 4,3	10 ± 2,1

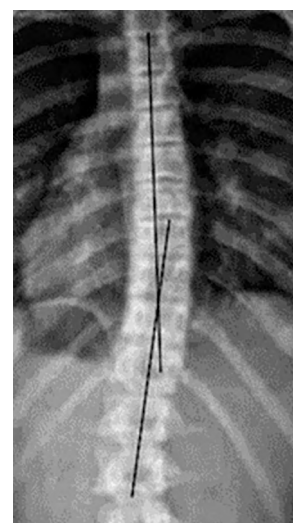
In the main group (subgroups A and B), more pronounced positive changes in electromyographic parameters were observed compared to the control group ($p < 0.05$). Although subgroup C of the main group also demonstrated improvement following treatment, these changes were not statistically significant.

An example illustrating the outcomes of botulinum toxin injection combined with complex treatment in a patient from subgroup B of the main group is presented based on radiological studies (Fig. 4).

Thus, the results of the comparative analysis confirmed more marked positive clinical dynamics associated with the use of botulinum toxin as part of comprehensive rehabilitation in children with cerebral palsy. The combined therapy, targeting the entire myofascial chain of the lower extremity and back muscles in subgroups A and B, yielded statistically significant improvements ($p < 0.05$) relative to the control group. Patients in subgroup C primarily received treatment aimed at preventing progression of joint contractures and preparing for surgical intervention.



a



b

**Figure 4. Radiographs of the thoracolumbar spine of patient B, 12 years old. Diagnosis: Cerebral palsy, right-sided scoliosis of the II degree.
a – before treatment; b – after treatment.**

Discussion

Spastic cerebral palsy is the most prevalent form of cerebral palsy, accounting for 60-65% of all cases. The increase in muscle tone predominantly affects the lower extremities [19]. Most specialists concentrate their efforts on managing lower limb spasticity [20,21]. However, even after correcting contractures and foot deformities, significant motor improvement often remains elusive due to the interconnection of muscle groups within unified myofascial chains [12]. Our observations support this concept; for instance, ultrasound examination of the triceps femoris fascia demonstrated concurrent displacement of the biceps femoris fascia during foot dorsiflexion. Consequently, spastic foot deformity imposes mechanical load along the entire superficial posterior line, transmitted from the toe flexors through the Achilles tendon to the triceps surae, hamstring muscles, psoas, and paravertebral deep back muscles. Most authors recommend neurotoxin administration targeting the muscles of the upper and lower limbs without considering the entire kinematic chain [22, 23]. We propose that optimal clinical outcomes are achieved when neurotoxin therapy addresses the entire myofascial chain, including back muscles. This approach facilitates a longer-lasting clinical effect, thereby reducing the frequency of botulinum toxin injections to once every 8-10 months, which minimizes the drug's toxic impact.

When selecting neurotoxin dosages, patient age and degree of muscle tone disorder are typically considered [24, 25], but the severity of regional postural imbalance and functional muscle characteristics are often overlooked. As previously noted, muscles should be categorized into two functional groups: postural (anti-gravity) and phasic muscles. Postural muscles, capable of sustained contraction, play a central role in the development of joint contractures and deformities of the spine and foot. Increased spasticity leads to chronic postural imbalance manifested by hyperactivity and hypertonicity. Muscle fibers become denser and shortened, with degenerative and dystrophic changes occurring in both muscles and surrounding fascia [26]. As the pathological process advances, muscles lose their elasticity and contractility. Therefore, we advocate using the highest permissible doses of neurotoxin injected into a limited number of priority postural muscles (gastrocnemius, hamstring, psoas, paravertebral) during the initial treatment phase.

References:

1. Gart MS, Adkinson JM. Considerations in the Management of Upper Extremity Spasticity. *Hand Clin.* 2018;34(4):465-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2018.06.004>. PMID: 30286961.
2. Vaida OV, Halyniak OR, Bai AV, Myndziv KV. Kompleksnyi pidkhid u reabilitatsii ditei z tserebralnym paralichem [A comprehensive approach to the rehabilitation of children with cerebral palsy]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny.* 2023;2:33-7. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i.13890> (in Ukrainian)
3. Doussoulin A, Bacco JL, Rivas C, Saiz JL. Association between postural patterns of spastic upper extremity and functional independence after TBI and stroke. *NeuroRehabilitation.* 2020;46(4):551-9. DOI: <https://doi.org/10.3233/nre-203042>. PMID: 32508335.
4. Danilov OA, Shulga OV, Kucheruk OL, Bandrina KV. Causes of pain in the muscles of the lower extremities in children with cerebral palsy. *Orthopaedics, traumatology and prosthetics.* 2024; 3:41-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872024341-48>
5. Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins (Basel).* 2019;11(9):491. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins11090491>. PMID: 31454941; PMCID: PMC6784164.
6. Randelli F, Sartori P, Carlomagno C, Bedoni M, Menon A, Vezzoli E, et al. The Collagen-Based Medical Device MD-Tissue Acts as a Mechanical Scaffold Influencing Morpho-Functional Properties of Cultured Human Tenocytes. *Cells.* 2020;9(12):2641. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9122641>. PMID: 33302563; PMCID: PMC7763591.
7. Angulo-Parker FJ, Adkinson JM. Common Etiologies of Upper Extremity Spasticity. *Hand Clin.* 2018;34(4):437-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2018.06.001>. PMID: 30286958.

Conversely, injecting small doses across many phasic muscles by traditional methods results in only short-term and clinically insignificant effects.

The therapeutic effect of tropocollagen in complex treatment promotes tissue regeneration by restoring endogenous collagen synthesis and reduces reparative processes in muscle tissue, as evidenced by ultrasound findings in patients of the main group (subgroups A and B). The lack of significant improvement in subgroup C is attributable to pathological muscle changes characterized by tissue destruction and degeneration.

In the treatment of muscle tone disorders, the use of staged casts is a common practice [26]; however, compression from plaster dressings on soft tissues can significantly impair microcirculation in the lower extremities. The application of siliconized pilots allows for better molding of the plaster cast during correction of foot deformities and prevents excessive compression of soft tissues, thereby avoiding deterioration of blood flow.

Recent studies indicate that pain syndrome is multifactorial, encompassing neurogenic, myofascial, and arthralgic components [4]. The implementation of complex treatment strategies enables the targeting of all aspects of pain syndrome, achieving a positive and sustained clinical effect.

Conclusions

1. The proposed complex treatment for children with cerebral palsy exhibiting muscle tone disorders in the form of reflex tonic tension and spasticity effectively reduces pain and muscle spasticity, restores tropocollagen deficiency in soft tissues and the ligamentous apparatus, and significantly improves gait biomechanics.

2. Timely conservative management aimed at decreasing spasticity and promoting muscle tissue regeneration leads to significant positive clinical outcomes and facilitates the formation of a physiological motor pattern.

3. The applied treatment approach in patients with muscle stiffness helps to postpone surgical intervention and reduces the likelihood of repeated surgeries related to contracture recurrence.

Funding. The work was funded by the authors.

The authors declare no conflict of interest.

8. Fishchenko VO, Obeidat Khaled. Robota m'iaziv nizhnoi kintsivky za umovy zghynalnoi kontraktury kolinnoho suhloba [The work of the lower limb muscles under conditions of the knee flexible contract]. *Travma*. 2022;23(2):17-24. DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.2.23.2022.886> (in Ukrainian)
9. Chiu SY, Patel B, Burns MR, Legacy J, Wagle Shukla A, Ramirez-Zamora A, et al. High-dose Botulinum Toxin Therapy: Safety, Benefit, and Endurance of Efficacy. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2020;10. DOI: <https://doi.org/10.7916/tohm.v0.749>. PMID: 32149014; PMCID: PMC7052428.
10. Hauer J, Houtrow AJ. Pain Assessment and Treatment in Children With Significant Impairment of the Central Nervous System. *Pediatrics*. 2017;139(6): e20171002. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1002>. PMID: 28562301.
11. Doussoulain A, Rivas C, Bacco J, Sepulveda P, Carvallo G, Gajardo C, et al. Prevalence of Spasticity and Postural Patterns in the Upper Extremity Post Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(11):105253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105253>. PMID: 33066909.
12. Thomas WM. *Anatomy Trains: Myofascial Meridians for Manual and Movement Therapists*, Publisher: Churchill Livingstone. 3rd ed. 2014. 320 p.
13. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chien HF, Chung TM, et al. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. *J Neurol*. 2018;265(4):856-62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8759-1>. PMID: 29423615.
14. Dressler D, Pan L, Adib Saberi F. Antibody-induced failure of botulinum toxin therapy: restart with low-antigenicity drugs offers a new treatment opportunity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(10):1481-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1911-3>. PMID: 30066275.
15. Flanagan M, Gaebler-Spira D, Kocherginsky M, Garrett A, Marciniak C. Spasticity and pain in adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(3):379-85. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14368>. PMID: 31602643.
16. Danylov OA, Shulha OV. Optymizatsiia metodiv diahnozyky ta korektsii p'iatkovoi stopy v ditei, khvorykh na dytiachyi tserebralnyi paralich [Optimisation of methods of diagnosis and correction of heel foot in children with cerebral palsy]. *Khirurgiia dytiachoho viku*. 2023;4:49-58. DOI: <https://doi.org/10.15574/PS.2023.81.49> (in Ukrainian)
17. Friden J, House J, Keith M, Schibli S, van Zyl N. Improving hand function after spinal cord injury. *J Hand Surg Eur Vol*. 2022;47(1):105-16. DOI: <https://doi.org/10.1177/17531934211027460>. PMID: 34256615.
18. Ganguly J, Kulshreshtha D, Almotiri M, Jog M. Muscle Tone Physiology and Abnormalities. *Toxins (Basel)*. 2021;13(4):282. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins13040282>. PMID: 33923397; PMCID: PMC8071570.
19. Hefter H, Brauns R, Urer B, Rosenthal D, Albrecht P. Effective long-term treatment with incobotulinumtoxin without neutralizing antibody induction: a monocentric, cross-sectional study. *J Neurol*. 2020;267(5): 1340-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09681-7>. PMID: 31960136; PMCID: PMC7184051.
20. Mathewson MA, Lieber RL. Pathophysiology of muscle contractures in cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015 Feb;26(1):57-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2014.09.005>. PMID: 25479779; PMCID: PMC4258234.
21. Li S, Francisco GE, Rymer WZ. A New Definition of Poststroke Spasticity and the Interference of Spasticity With Motor Recovery From Acute to Chronic Stages. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021;35(7):601-10. DOI: <https://doi.org/10.1177/15459683211011214>. PMID: 33978513.
22. Mathevon L, Declémy A, Laffont I, Perennou D. Immunogenicity induced by botulinum toxin injections for limb spasticity: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019;62(4):241-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.03.004>. PMID: 30980953.
23. Nam KE, Lim SH, Kim JS, Hong BY, Jung HY, Lee JK, et al. When does spasticity in the upper limb develop after a first stroke? A nationwide observational study on 861 stroke patients. *J Clin Neurosci*. 2019;66:144-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.04.034>. PMID: 31088768.
24. Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines A, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(2):3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>. PMID: 32086598; PMCID: PMC7035308.
25. Persson CU, Holmegaard L, Redfors P, Jern C, Blomstrand C, Jood K. Increased muscle tone and contracture late after ischemic stroke. *Brain Behav*. 2020;10(2): e01509. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.1509>. PMID: 31893564; PMCID: PMC7010575.
26. Bivol I, Burka O. Zastosuvannia metodyky CIMT-terapii pry dytiachomu tserebralnomu paralichi [Application of CIMT-therapy technique in cerebral palsy]. *Fizychna reabilitatsiia ta rekreatsiino-ozdorovchi tekhnolohii*. 2022;7(2):57-60. DOI: <https://doi.org/10.15391/prrht.2022-7.13> (in Ukrainian)

ЛІКУВАННЯ СПАСТИКИ ТА ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИХ ЗМІН В М'ЯЗАХ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ДИТЯЧИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ПАРАЛІЧ

О. А. Данилов, О. В. Шульга

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»

(м. Київ, Україна),

Білоцерківський центр комплексної реабілітації для осіб з інвалідністю «Шанс»

(м. Біла Церква, Україна)

Резюме.

Однією з актуальних проблем реабілітації дітей, хворих на дитячий церебральний параліч (ДЦП), є подолання спастичності та патологічних структурних змін у м'язах, що призводить до порушення статичної та локомоційної ходи, зниження соціальної адаптації. Одним із центральних напрямків мультидисциплінарної реабілітації хворих на ДЦП є подолання спастичності м'язів. Особливо розповсюдженим є застосування ботулотоксину типу «А». У той же час дані про комбіноване лікування із застосуванням нейротоксину в комплексі із засобами, які стимулюють регенерацію тканин, є розрізненими, носять здебільшого рекомендаційний характер та потребують подальшого вивчення.

Мета роботи: вивчити ефективність комплексного лікування порушень м'язового тону у дітей, хворих на ДЦП, на основі комбінованого застосування нейротоксинотерапії та засобів, що стимулюють регенерацію м'язових тканин.

Матеріали і методи. Проаналізовані показники, що були отримані при лікуванні 40 пацієнтів, хворих на ДЦП, з порушенням м'язового тону у вигляді рефлекторних тонічних напружень, спастичності та ригідності. Для діагностики застосовували клінічні та інструментальні методи обстеження.

Результати. Результати порівняльного аналізу показали більш виражену позитивну клінічну динаміку при застосуванні ботулотоксину в комплексній реабілітації дітей з ДЦП. Завдяки впливу комбінованої терапії на весь міофасціальний ланцюг м'язів нижніх кінцівок та спини в підгрупах А і В основної групи були досягнуті позитивні статистично значимі результати ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою. Пацієнтам підгрупи С лікування проводили з метою запобігання прогресування контрактур суглобів та відтермінування оперативного втручання.

Висновки: 1. Запропоноване комплексне лікування дітей, хворих на ДЦП з порушенням м'язового тону у вигляді рефлекторного тонічного напруження та спастичності дозволяє досягти зменшення больового синдрому та спастики м'язів, відновити дефіцит тропокагену в м'язових тканинах та зв'язковому апараті, що суттєво покращує біомеханіку ходи. 2. Вчасно розпочате консервативне лікування, спрямоване на зниження спастичності та регенерацію м'язових тканин, веде до значної позитивної клінічної динаміки та дає можливість формувати фізіологічний руховий стереотип.

3. Застосована методика в пацієнтів з ригідністю м'язів сприяє відтермінуванню хірургічного лікування та зменшує вірогідність проведення повторних операцій, пов'язаних з рецидивом контрактур.

Ключові слова: діти; церебральний параліч; міофасціальний ланцюг; консервативне лікування.

Contact information:

Oleksandr Danilov – Doctor of Medicine, Professor, State Institution «All-Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine).

e-mail: danilov.alexandr45@gmail.com

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-4605-7032>

Oleksandr Shulga – PhD, Paediatric Orthopedist-Traumatologist, Head of the Medical Department of the Bila Tserkva Centre for Comprehensive Rehabilitation for Persons with Disabilities «Chance» (Bila Tserkva, Ukraine).

e-mail: belka1205@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9962-2816>

Контактна інформація:

Данилов Олександр Андрійович – д.мед.н., професор ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м.Київ, Україна)

e-mail: danilov.alexandr45@gmail.com

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-4605-7032>

Шульга Олександр Володимирович – PhD, ортопед-травматолог дитячий, завідувач медичним відділенням Білоцерківського центру комплексної реабілітації для осіб з інвалідністю «Шанс» (м. Біла Церква, Україна)

e-mail: belka1205@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9962-2816>



Received for editorial office on 18/03/2025

Signed for printing on 20/06/2025

UDC: 343.618-027.44:343.223

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.13

V. Mishalov¹, S. Kozlov², O. Gurina¹,
M. Garazdiuk³, P. Plevinskis⁴, M. Zubko⁵

Shupyk National Healthcare University of Ukraine¹
(Kyiv, Ukraine),

SI «Dnipro State Medical University of the Ministry
of Health of Ukraine»²

(Dnipro, Ukraine), Bukovinian State Medical University³
(Chernivtsi, Ukraine),

SSI «Odesa Regional Bureau of Forensic Medical
Examination of the Ministry of Health of Ukraine»⁴
(Odesa, Ukraine),

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University⁵
(Zaporizhzhia, Ukraine)

CHARACTERISTICS OF THE CIRCUMSTANCES OF FORMATION, CLINICAL AND MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS, COURSE AND ASSESSMENT OF THE DEGREE OF GRAVITY OF DAMAGE IN CASES OF FACIAL INJURIES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Summary

This study aims to examine the characteristics of facial injuries in children and adolescents by analyzing age- and gender-specific variations to enhance forensic medical assessments. Pediatric maxillofacial injuries differ significantly from adult cases in mechanism, clinical presentation, and long-term outcomes. These differences necessitate the establishment of age-specific criteria for determining the severity of injuries. The significance of this research stems from its focus on incorporating the unique physiological and anatomical aspects of children's bodies into forensic evaluations of facial injuries, considering their potential to cause not only temporary health impairments but also long-lasting functional and cosmetic consequences.

Objective. *To investigate the circumstances, clinical and morphological patterns, progression, and severity assessment of facial injuries in children and adolescents, with attention to age and gender differences.*

Materials and Methods. *The research encompassed 203 Expert Conclusions from the archives of the Kyiv Regional and Kyiv City Clinical Bureau of Forensic Medical Examination, 177 Expert Conclusions from the Dnipro Regional Bureau of Forensic Medical Examination, and 123 inpatient records from the Department of Maxillofacial Surgery at Kyiv Children's Hospital No. 7. These data pertained to forensic investigations of facial trauma cases in pediatric populations. The study design incorporated a detailed analysis based on both gender and age groups to explore relevant patterns. Results The findings revealed that males were more frequently affected by facial injuries, comprising 350 cases (69.6%) out of 503 analyzed, compared to 153 cases (30.4%) involving females. Among all pediatric cases, younger school-aged children (3-6 years) accounted for 132 cases (26%), while older school-aged children (12-18 years) comprised the largest subgroup with 197 cases (40%). Morphological analysis showed that in children under 3 years, injuries were primarily confined to the soft tissues of the face and oral cavity. Conversely, children aged 7-11 years and adolescents were more prone to maxillofacial traumas, including fractures of the facial skull bones, often accompanied by mild to severe traumatic brain injuries. Statistical analysis demonstrated no significant differences in the average healing times among contused, bite-related, and lacerated facial wounds across different pediatric age groups ($p > 0.05$).*

Conclusions. *Facial injuries in children and adolescents demonstrate distinct age-related patterns. In children under 3 years and preschoolers, soft tissue injuries of the face and oral cavity are predominant. In contrast, school-aged children (7-11 years) and adolescents experience higher incidences of maxillofacial injuries, including fractures to the facial skeleton, often in conjunction with traumatic brain injuries. Subperiosteal fractures – commonly involving the alveolar processes of the lower jaw – are characteristic among younger children, whereas fractures of nasal bones, upper maxillary processes, orbital walls, mandibular structures, and dental injuries are prevalent in older age groups. In assessing injury severity across pediatric populations, criteria such as health disorder duration, risk of unfavorable outcomes, and potential for permanent disability should be prioritized. Particular attention should be given to bite-related and lacerated wounds, as they frequently result in disfiguring scars and functional impairments (e.g., nasal breathing difficulties, chewing issues, asymmetry, salivation disturbances). This underscores the need for evaluating permanent disabilities when assessing forensic implications for pediatric facial trauma.*

Keywords: *Forensic Medical Examination, Children, Facial Trauma, Bodily Injuries, Degree of Gravity.*

Introduction

Despite the state's efforts to create safe conditions for its citizens in various spheres of life, trauma remains the leading cause of injuries and deaths in the pediatric population, including infants, children [1], and adolescents [2]. Along with household forms of injuries, which can be considered manifestations of accidents and domestic violence, the lion's share belongs to the consequences of road traffic accidents [3], and among them – those caused in recent years by the active use of electric personal mobility devices, particularly electric scooters [4-8]. Overall, this new type of trauma

among children is spreading and becoming a medical and social problem of our time. In addition to injuries to the organs of the thoracic and abdominal cavities and the musculoskeletal system, head trauma in children is the most common form of pediatric trauma [9]. Maxillofacial trauma is less common among children and adolescents [10], but it requires appropriate clinical examination, careful analysis of the course and consequences of trauma [11], the results of which, if necessary, can be valuable for forensic dental or forensic medical examinations in resolving disputed issues and establishing the severity of bodily injuries.

It should be noted that according to anatomical and physiological characteristics, the body of children differs from that of adults [12], being under the influence of interconnected active processes – growth, differentiation, and morphogenesis. Therefore, the characteristics of bones, muscles, soft coverings of the head, dentofacial apparatus, and brain matter of pediatric victims are in direct causal relationship with the clinical course of the disease, and consequently with the results of forensic medical, particularly forensic dental examination.

Childhood, as is known, is the life span between birth and adolescence, which begins with the onset of puberty (pubertal period). According to the conventional classification, which is widely used in Ukraine and European countries [13], and most fully reflects the anatomical and physiological features of childhood, victims can be divided into the following age groups: early childhood (from birth to 3 years), preschool children from 3 to 6 years, primary school children from 7 to 11 years, and secondary school children (adolescents) from 12 to 18 years. According to Eysenbach L., Leventhal JM. et al. [14] and Mavropulo T. K., Mokia-Serbina S. O. et al. [15], individuals in the first and third age groups are most «prone» to trauma.

The data presented in scientific articles indicate that the problem of facial injuries in children and adolescents is relevant and requires further development and systematization of information on the conditions of trauma occurrence, their morphological and clinical manifestations, features of course

and consequences, as well as the development of principles for comprehensive forensic dental or forensic medical examinations (investigations) and rules for selecting criteria when assessing the severity of bodily injuries.

During this study, we will analyze the conditions of facial trauma occurrence in children and adolescents and their clinical and morphological manifestations, taking into account age and gender.

Objective of the work. To analyze the circumstances of occurrence, clinical and morphological manifestations, course, and assessment of the severity of injuries in cases of facial trauma in children and adolescents, taking into account their age and gender.

Materials and methods

The research material consisted of 203 «Expert Conclusions» from the archives of the Kyiv Regional and Kyiv City Clinical Bureau of Forensic Medical Examination, 177 «Expert Conclusions» from the archives of the Dnipro Regional Bureau of Forensic Medical Examination, which concerned forensic medical examinations (investigations) in cases of injuries to children and adolescents; 123 inpatient records from the Department of Maxillofacial Surgery of Kyiv Children's Hospital No. 7. The research design was constructed taking into account gender and age. The quantitative distribution of victims by age and gender is presented in Table 1.

Table 1

Distribution of victims by age and gender

Age Groups	Total Number of Observations	Distribution by Sex	
		male	female
1	2	3	4
Early childhood up to 3 years	98	58	40
Children of preschool age from 3 to 6-7 years	76	47	29
Children of primary school age from 7 to 11-12 years	132	89	43
Children of secondary school age (adolescents) from 12 to 18 years	197	156	41
Total	503 (100%)	350 (69,6%)	153 (30,4%)

The examination of victims (children of different age groups) and assessment of the severity of injuries in the «Expert Conclusions» was conducted in accordance with standard forensic medical methods and the requirements of the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated January 17, 1995, No. 6 «On the Development and Improvement of the Forensic Medical Service of Ukraine.»

Results of the study

Analysis of archival material (forensic medical examinations (investigations) and medical records) related to facial injuries in children and adolescents revealed the highest number of such cases among males – 350 (69.6%), which also corresponded with data from other researchers [16]. The largest number among all injured children were younger school-age children from 3 to 6 years – 132 cases (26%) and older school-age children from 12 to 18 years – 197 cases (40%).

The predominant causes of facial and brain injuries in children in our study were identified as: domestic (including criminal) trauma – 195 cases (38.8%), street trauma – 165 cases (32.8%), and transport trauma – 94

cases (18.7%). School and sports injuries occurred in 25 and 3 cases (5% and 0.5% respectively). In 21 cases (4.2%), the circumstances of trauma were not specified in the medical documentation (Table 2).

It should be noted that in cases of domestic and street trauma, most injuries were from blunt objects, while among cases of transport trauma, injuries resulting from passenger cars predominated – 84 cases (90%).

Interestingly, specific types of injuries were characteristic for each age group. Thus, in early childhood up to 3 years, domestic injuries dominated in 67 cases (69%), among which a significant number were falls from the height of one's own height and falls from furniture or interior elements, as also reported by other researchers [17-19]. Among cases of street trauma in this group, most were injuries received at playgrounds – 10 cases (55.5%).

In preschool children from 3 to 6 years, domestic and street injuries also prevailed – 32 and 29 cases (43% and 38% respectively), among which most were falls from the height of one's own height and injuries that occurred on playgrounds (11 cases or 37%).

Table 2

Causes of Injuries According to Identified Age Groups

Age Groups	Type of Injury						
	Transport	Domestic	Street	School	Sports	Circumstances of Injury Not Determined	Total
Early childhood up to 3 years	8	67	18	-	-	5	98
Children of preschool age from 3 to 6-7 years	14	32	29	-	-	1	76
Children of primary school age from 7 to 11-12 years	38	37	50	1	2	4	132
Children of secondary school age (adolescents) from 12 to 18 years	34	59	68	24	1	11	197
Total	94	195	165	25	3	21	503

In children of younger school age from 12 to 18 years, street trauma prevailed – 50 cases (37%), falls from the height of one's own height and falls from significant heights, as well as transport trauma – 38 cases (29%), in which injuries from the effects of passenger cars predominated.

In children of older school age from 12 to 18 years, street and domestic injuries were dominant – 68 and 59 cases (34% and 30% respectively). In both cases, most were injuries that formed as a result of blunt object impacts that occurred in conditions of conflict and fighting. That is, the number of cases of criminal trauma increased.

We identified and processed through statistical analysis the characteristics of facial and brain injuries in children of different age groups. Thus, in children under 3 years, traumatic brain injuries prevailed – 58 cases (59.2%). Injuries to the soft tissues of the face comprised 19 cases (19.4%), and injuries to the soft tissues of the oral cavity – 15 cases (15.3%). Injuries to the bones of the facial skeleton, dental injuries, and injuries to the bones of the facial skeleton combined with traumatic brain injuries in this age group occurred only in isolated cases.

In preschool children from 3 to 6 years, traumatic brain injuries also prevailed – 42 cases (55.3%) and injuries to the soft tissues of the face – 20 cases (26.3%). However, compared to the previous age group, injuries to the soft tissues of the oral cavity were noted in fewer cases – 6 cases (7.9%).

In children of younger school age from 7 to 11 years, most injuries were traumatic brain injuries – 92 cases (69.7%). Injuries to the soft tissues of the face occurred in 21 cases (16%), fractures of the facial skeleton bones and injuries to the facial skeleton bones combined with traumatic brain injuries were observed in almost the same number of cases (6-4.5% respectively). Isolated dental injuries occurred in 7 cases (5.3%).

In children of older school age (adolescents) from 12 to 18 years, traumatic brain injuries were dominant – 131 cases (66.5%). However, compared to previous age groups, there was an increase in cases of injuries to the facial skeleton bones and their fractures combined with traumatic brain injuries: 31 and 26 observations (15.7% and 13.2% respectively). Injuries to the soft tissues of the oral cavity in children of younger and older school age were not observed.

Among injuries to the soft tissues of the face, bite and contused wounds prevailed. Most cases of bite wounds occurred in preschool and younger school-age children.

Most cases of contused wounds were characteristic for children under 3 years, preschool, and younger school age. Focal hematomas of the soft tissues of the face were observed only in children under 3 years and preschool age.

Analysis of facial bone fractures revealed that mandibular fractures – 20 cases (47.6%) and nasal bone fractures – 18 cases (42.8%) prevailed in children. Among the latter, nasal bone fractures with fragment displacement were common – 11 cases (26.2%), among which most cases – 10 (90.9%) were characteristic for children of older school age. Among mandibular fractures, injuries to the condylar process and body predominated – 10 cases (24%) and 5 cases (12%) respectively. In turn, maxillary injuries (alveolar process) were found in only 2 cases (4.8%) in younger children and younger school age children. Fracture of the temporal process of the zygomatic bone was observed in one case (2.4%) in a victim of younger school age. In this age group, there was also a case of injuries to several facial bones (nasal bones and upper jaw).

Among injuries to the facial skeleton bones combined with traumatic brain injuries, combinations of brain concussion with fractures of bones in all anatomical areas of the face prevailed (a total of 29 cases – 82.9%); combinations of brain contusion with fractures of the facial skeleton bones occurred in 6 cases – (17.1%). By age composition of victims, children of older school age significantly predominated – 26 individuals (74.3%). Among the total number of described injuries, most were combinations of brain concussion with nasal bone fractures – 17 cases (48.6%), as well as combinations of brain concussion with mandibular fracture – 3 cases (8.6%), which were observed mainly in children of younger and older school age. Combinations of brain concussion with fractures of nasal cartilages, maxilla, and zygomatic bone were observed in equal numbers – 2 cases each (5.7% respectively) in children of older school age. In younger and preschool children, injuries to the facial skeleton bones combined with traumatic brain injuries were observed in isolated cases, namely: combination of brain concussion with fractures of both jaws occurred in one case (2.9%), combination of brain concussion with orbital wall fracture – also in one case (2.9%). Combinations of mild brain contusion with nasal bone fractures were noted in children of older school age in 2 cases (5.7%). Combinations of brain contusion with zygomatic bone fracture occurred in children of younger school age – in 2 cases (5.7%).

Statistical analysis of injuries to the soft tissues of the oral cavity revealed that they were characteristic for children under 3 years and constituted 71.4% of all victims. Among the injuries, injuries to the tongue and palate dominated – 42.9% and 33.3% respectively. In children of younger and older school age, injuries to the soft tissues of the oral cavity were not observed.

The study of isolated dental injuries showed that for children under 3 years in 42.6% of cases and preschool

age (64.3%), traumatic dislocations of frontal teeth were predominantly characteristic. In addition, in preschool children from 3 to 6 years, traumatic extractions and fractures of frontal tooth roots occurred.

The next stage of the study was the analysis of the clinical course of facial and head injuries. Comparative analysis of healing times for injuries to the soft tissues of the face in children of different age groups is reflected in Table 3.

Table 3

Comparative Analysis of Healing Times for Soft Tissue Facial Injuries in Children of Different Age Groups

Age Groups/ Nature of Symptoms	Early childhood up to 3 years		Children of preschool age from 3 to 6-7 years		Children of primary school age from 7 to 11-12 years		Children of secondary school age (adolescents) from 12 to 18 years		Significance when Comparing Indicators of Age Groups
	Absolute Number	Average Terms (in days)	Absolute Number	Average Terms (in days)	Absolute Number	Average Terms (in days)	Absolute Number	Average Terms (in days)	
Healing Time of Contused Wounds	11	5.45± 0.98	8	5.8± 0.72	11	6.8± 0.83	3	7.02± 0.55	P ₃₋₅ P ₃₋₃ P ₃₋₉ P ₅₋₇ P ₅₋₉ P ₇₋₉
Healing Time of Bite Wounds and Bite-Lacerated Wounds	8	9.25± 1.01	12	9.08± 0.46	10	7.44± 0.74	5	7.4± 0.75	P>0.05

From the table provided, it is clearly determined that there is no significant difference between the average healing times of contused, bite, and bite-lacerated wounds of the face in children of different age groups ($p>0.05$). In cases of contused wounds, there was a relatively favorable course (with the development of short-term acute reactive edema and hemorrhagic syndrome) and relatively favorable outcomes (regarding facial scar deformation). In turn, the study of the «acute» period of bite and bite-lacerated facial wounds revealed the presence of such signs as: relatively prolonged development of acute reactive soft tissue edema, inflammatory and hemorrhagic complications from the constituent elements of the wound, the presence of «tissue defect» in victims of all identified age groups. In accordance with the above, the justified criterion for expert assessment in such cases should be irreparable facial disfigurement.

Comparative analysis of the peculiarities of the course of facial skull bone injuries in children of selected age groups was conducted according to the following parameters: presence of vital function disorders, behavioral disorders, local reactive symptoms of trauma in the affected areas, and duration of health disorder. Analysis of the peculiarities of the course of injuries (fractures of jaw processes, comminuted fracture of nasal bones) in younger children, processes and body of the mandible in preschool children showed the presence of transient (during the first days of treatment) behavioral disorders, widespread edema of soft tissues in the affected areas, and short terms of inpatient treatment due to the absence of vital function disorders and relatively rapid regression of the described reactive symptoms of trauma.

The study of the course of facial skeleton bone injuries in children of younger school age and older school age (predominantly uncomplicated and complicated fractures of nasal bones and mandibular fractures) also showed the presence in children of these age groups of such signs of

trauma as short-term widespread reactive soft tissue edema, development of local hemorrhagic syndrome (without hemodynamic function disorders), and functional disorders (nasal breathing, chewing). According to the results of the comparative analysis, nasal bone fractures were characterized by a relatively favorable course with comparatively rapid regression of the indicated symptoms and, accordingly, short terms of inpatient treatment duration – on average, 11.76 ± 1.15 days, which corresponded to the healing times of injuries. This is supported by the absence of reports on complications of the fracture consolidation process and predominantly favorable outcomes in most cases. The course of mandibular fractures, regardless of their localization, was also characterized by the absence of hemodynamic and respiratory function disorders, but by prolonged terms of regression of local reactive symptoms of trauma and duration of treatment (from 21 to 24 days). Thus, the justified criterion for forensic medical assessment in cases of injuries to the bones of the facial skull in children of different age groups is the duration of health disorder.

Comparative analysis of the peculiarities of the course of maxillofacial injuries combined with traumatic brain injuries showed that in younger and preschool children, these injuries were characterized by a combination of brain concussion with injuries to the bones of the facial skull (fractures of nasal bones, jaw processes, orbital wall). The course of these injuries in these age groups was distinguished by the absence of respiratory and hemodynamic function disorders throughout the entire treatment period, pronounced behavioral disorders and local reactive symptoms of facial skull trauma, short terms of treatment that coincided with the terms of regression of objective neurological symptoms of brain damage during 7-9 days.

In children of younger school age and older school age, maxillofacial injuries combined with traumatic brain injuries

were characterized by a combination of mild traumatic brain injuries with minor injuries to the facial skull and severe forms of traumatic brain injuries combined with minor injuries to the facial skull. Analysis of the course of mild traumatic brain injuries combined with non-severe injuries to the facial skull showed the absence of vital disorders throughout the entire treatment period, predominantly rapid terms of regression of objective neurological symptoms, short terms of treatment, which coincided with the healing times of injuries. At the same time, the terms of regression of objective neurological symptoms (10.6 ± 1.33) and duration of treatment (10.4 ± 1.92) practically corresponded to the named parameters in cases of brain concussion. However, compared to data characterizing the course of such injuries in adults, they turned out to be less prolonged in children. In addition, the conducted analysis showed that the justified criterion for forensic medical assessment in such cases in children of different age groups is the duration of short-term health disorder.

The course of severe forms of traumatic brain injuries combined with less severe maxillofacial injuries was characterized by the predominance of objective symptoms of brain damage, which pose a danger to the lives of victims. At the same time, negative consequences of the described craniofacial injuries were also revealed, indicating more unfavorable outcomes of such injuries. Justified criteria for forensic medical assessment in cases of combination of severe forms of traumatic brain injuries with non-severe injuries to the bones of the facial skull in children are – danger to life at the time of commission and permanent loss of general working capacity.

Discussion

Statistical analysis of the research material aimed at clarifying the causes of facial injuries showed that in children of early childhood (up to 3 years), preschool age, and older school age, domestic and street injuries prevailed. In children of younger school age, street and transport injuries dominated, and among the latter, injuries that occurred from moving passenger cars prevailed. In most cases, injuries were formed due to impacts with blunt objects or from collisions with them. In this, our data coincide with the results of other authors [20, 21].

An increase in the number of cases of traffic accident-associated injuries is noted in many economically developed countries [22], caused by the active use of electric personal mobility devices (electric scooters or electric kick scooters) [23-27]. However, for them, there is also a specific tendency to reduce the frequency of criminal, domestic, and occupational injuries. In developing countries and countries with transitional economies, the relationship between the number of injuries depending on their genesis, including injuries to the maxillofacial region, is inverse to that described above, but with the preservation of the prevalence among the main cases of domestic, criminal trauma, and injuries resulting from traffic accidents. In addition, the results of a systematic review and meta-analysis showed that traffic accidents are the main cause of maxillofacial injuries among children and adolescents. Similar data were noted in the current systematic review and meta-analysis of the etiology of maxillofacial trauma among children, conducted by Mohammadi H, Roochi MM, Heidar H, and colleagues and published in

2023 [28]. This fact requires special attention, as damage to the structures of the dentofacial apparatus at an early age can provoke functional disorders in the future related to the growth of jawbones, tooth formation, bite changes, which prognostically may require repeated surgical interventions after the completion of growth stages and development of skeletal elements. Accordingly, the total costs associated with the treatment of dentofacial injuries received in childhood or adolescence should also consider the component of treatment of secondary deformities, the clinical significance of which can be assessed after objectification of pathological and iatrogenic changes in dental status.

The peculiarities of facial and brain injuries in children that we identified are in direct causal relationship with the anatomical and physiological characteristics of the child's body, namely: 1) predominantly low body weight of the child, which determines a significant number of «acceleration» injuries in pediatric victims; 2) predominantly small height, which determines on the one hand a greater number of skull injuries in transport accidents due to initial contact with protruding parts of the moving car, and on the other hand – a relatively insignificant volume of brain damage when falling on a plane due to a short trajectory of falling; 3) significantly pronounced elasticity of the skull bones, which causes an increase in the time of collision, realization of impact energy at the points of force application, which significantly limits the possibility of formation of countercoup injuries to brain tissue [29].

The study of the peculiarities of clinical symptoms and the course of facial injuries in children revealed that for the «acute» period of contused facial wounds, the development of reactive edema and short-term hemorrhagic reactions in children of all identified age groups was characteristic, which does not contradict existing data [30, 31]. The sites of predominant localization of contused wounds were found to be protruding parts of the face (cheek and lip areas). Thus, compared to contused wounds, bite and bite-lacerated wounds in children of all age groups differed in more unfavorable course and consequences, with the development of deforming scars. At the same time, the terms of regression of objective neurological symptoms and duration of treatment practically corresponded to the named parameters in cases of brain concussion. However, compared to data characterizing the course of such injuries in adults, they turned out to be less prolonged.

Considering the severity of bodily injuries and harm to health in cases of facial injuries, it should be noted that when only the soft tissues of the face are injured, despite the short terms of their healing and short term of health disorder, the probability of adverse consequences should be taken into account, predominantly of bite, bite-lacerated, and scalped wounds of the «middle» and «lower» areas of the face with the development of deforming scars and functional disorders (impaired nasal breathing, chewing, salivation, impaired facial expressions, facial asymmetry). This approach will ensure high objectivity in establishing the severity of bodily injuries, namely the criterion of permanent disability and irreparability of injuries.

In the presence of maxillofacial injuries that are not severe in their nature, combined with mild or severe forms of traumatic brain injuries, the determination of the severity

of bodily injuries should be based on data that objectify the severity of brain damage, according to expert criteria applied in cases of isolated traumatic brain injuries. In cases of unfavorable consequences of traumatic brain and combined craniofacial injuries, the forensic medical assessment of the severity of bodily injuries should be comprehensive, that is, it should include mandatory analysis of the course of the «acute period» of trauma, reflected in the originals of medical documentation, and mandatory clinical and instrumental examination, using the results of neurological examination, computed tomography, electroencephalography of the brain, otoneurological and neuro-ophthalmological studies [6, 10].

Conclusions

1. In children under 3 years of age, domestic injuries predominate (69%). In preschool age (3-6 years), domestic (43%) and street (38%) injuries occur more frequently. In children of younger school age (7-11 years), street (37%) and transport (29%) injuries dominate, among which injuries caused by vehicles prevail. In older school age (12-18 years), street (34%) and domestic (30%) injuries prevail, most of which are the result of criminal offenses.

2. Children up to 3 years of age and preschoolers typically have injuries to the soft tissues of the face and oral cavity, while in school-age children (7-18 years), maxillofacial injuries and fractures of the facial skull bones combined with traumatic brain injuries of varying severity are most commonly registered.

3. Morphological signs of isolated maxillofacial injuries in children under 3 years and preschool age are subperiosteal fractures, predominantly of the alveolar processes of the mandible.

4. Fractures of nasal bones, processes of the upper jaw, orbital walls, body and articular processes of the lower

jaw, as well as dental injuries are characteristic of younger and older school age. The traumatic process in most cases has a short acute period (10-12 days), rapid regression of symptoms, absence of consolidation complications, and a favorable course.

5. When assessing the severity of bodily injuries in children of different ages, it is appropriate to apply the criterion of duration of health disorder. In case of formation of deforming scars and functional disorders (nasal breathing, chewing, facial expressions, salivation, facial asymmetry) – to use the criterion of permanent disability and/or irreparability of facial injuries.

6. The final expert assessment of the severity of facial injuries should be conducted after re-examination of the child at least 1-1.5 months after the healing of injuries.

7. In case of combination of maxillofacial injuries with traumatic brain injuries, the determination of the severity of bodily injuries should be based on the degree of brain damage according to expert criteria adopted for isolated traumatic brain injuries.

8. For forensic medical determination of the severity of non-lethal facial injuries in children, criteria of forensic medical and forensic dental examination can be applied.

Prospects for further research lie in studying the circumstances of occurrence, clinical and morphological manifestations, course, and assessment of the severity of traumatic brain injuries in children and adolescents of different age groups.

Information on conflict of interest: No potential or apparent conflicts of interest related to this manuscript have been identified at the time of publication.

References:

1. Hymel KP, Lee G, Boos S, Karst WA, Sirotiak A, Haney SB, et al. Estimating the relevance of historical red flags in the diagnosis of abusive head trauma. *J Pediatr.* 2020 Mar;219:178-183.e2. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.11.010>
2. Musaev Sh, Shomurodov K, Isomov M. Frequency and characteristics of mandibular fractures in children. *Stomatology.* 2020;1(1):45-48. DOI: <http://doi.org/10.34920/2091-5845-2020-13>.
3. Popa S, Ciongradi CI, Sârbu I, Bică O, Popa IP, Bulgaru-Iliescu D. Traffic accidents in children and adolescents: A complex orthopedic and medico-legal approach. *Children (Basel).* 2023;10(9):1446. DOI: <http://doi.org/10.3390/children10091446>
4. McGalliard R, Hallam K, Townley S, Messahel S, Durand CL. Two-year paediatric trauma centre analysis of electric scooter injuries. *Arch Dis Child.* 2022;107(11):1061-2. DOI: <http://doi.org/10.1136/archdischild-2022-324213>
5. Zakeri BS, Fox-Good CG, Nair M, Jaworski HM, Froehle AW. Orthopedic injuries due to hoverboard use, reported in the NEISS database, 2015-2022. *Injury.* 2024;55(11):111769. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.injury.2024.111769>
6. Burford KG, Itzkowitz NG, Rundle AG, DiMaggio C, Mooney SJ. The burden of injuries associated with e-bikes, powered scooters, hoverboards, and bicycles in the United States: 2019-2022. *Am J Public Health.* 2024;114(12):1365-74. DOI: <http://doi.org/10.2105/AJPH.2024.307820>
7. Popescu CM, Marina V, Popescu F, Oprea A. Electric scooter falls: The 2023-2024 experience in the clinical emergency children's hospital in Galați. *Clin Pract.* 2024;14(5):1818-26. DOI: <http://doi.org/10.3390/clinpract14050145>
8. Lee HN, Park JW, Jung JY, Kim DK, Kwak YH, Hwang S, et al. Unpowered scooter injuries in children and risk factors for traumatic brain injuries: An 8-year cross-sectional study using a national registry in South Korea. *Injury.* 2024;55(1):111197. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.injury.2023.111197>
9. Alghnam S, Jastaniah E, Alwahaibi W, Albabtain IT, Alqublan S, Bajwaiber M, et al. Prevalence of head and face injuries among children in Saudi Arabia after traffic accidents. *Ann Saudi Med.* 2020;40(5):417-24. DOI: <http://doi.org/10.5144/0256-4947.2020.417>
10. Haug RH, Foss J. Maxillofacial injuries in the pediatric patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(2):126-34. DOI: <http://doi.org/10.1067/moe.2000.107974>
11. Egorov R. Current trends in the treatment of traumatic fractures of the mandible in childhood: a review of the literature. *J Dent.* 2023;124(3):150-4. DOI: <http://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-49-3.24>
12. Rostyslav Y, Yakovenko L, Irina P. Fractures of the lower jaw in children (causes, types, diagnosis and treatment): Retrospective 5 year analysis. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;10(2):1-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.01.004>
13. Kliegman RM, Marcandante K. Основи педіатрії за Нельсоном. 8-ме вид. Київ: Медицина; 2019. 832 с.
14. Eysenbach L, Leventhal JM, Gaither JR, Bechtel K. Circumstances of injury in children with abusive versus non-abusive injuries. *Child Abuse Negl.* 2022;128:105604. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.chiabu.2022.105604>
15. Mavropulo TK, Mokia-Serbina SO, Lytvynova TV, Zabolotnia NI, Cherginets LM. Violent head injury in infants or «Shaken baby syndrome»: Pediatric aspects. *Modern Pediatrics Ukraine.* 2022;2(122):55-62. DOI: <http://doi.org/10.15574/SP.2022.122.55>

16. Taylor JQ 2nd, Hopkins E, Yang R, Abramowicz S. Oral Maxillofac. Epidemiology and Etiology of Facial Injuries in Children. Surg Clin North Am. 2023;35(4):515-519. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.coms.2023.04.001>
17. Hong K, Jeong J, Susson YN, Abramowicz S. Patterns of pediatric facial fractures. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2021;14(4):325-9. DOI: <http://doi.org/10.1177/1943387521991738>
18. AlAli AM, Ibrahim HHH, Algharib A, Alsaad F, Rajab B. Characteristics of pediatric maxillofacial fractures in Kuwait: A single-center retrospective study. Dent Traumatol. 2021;37(4):557-61. DOI: <http://doi.org/10.1111/edt.12662>
19. Juncar RI, Moca AE, Juncar M, Moca RT, Teșe PA. Clinical patterns and treatment of pediatric facial fractures: A 10-year retrospective Romanian study. Children (Basel). 2023;10(5):800. DOI: <http://doi.org/10.3390/children10050800>
20. Pietzka S, Kämmerer PW, Schramm A, Lampl L, Lefering R, Bieler D, et al. Maxillofacial injuries in severely injured patients after road traffic accidents – a retrospective evaluation of the TraumaRegister DGU® 1993-2014. Clin Oral Investig. 2020;24(1):503-13. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00784-019-03024-6>
21. Wusiman P, Maimaitituerxun B, Guli, Saimaiti A, Moming A. Epidemiology and pattern of oral and maxillofacial trauma. J Craniofac Surg. 2020;31(5): e517-20. DOI: <http://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006719>
22. Segura-Palleres I, Sobrero F, Roccia F, de Oliveira Gorla LF, Pereira-Filho VA, Gallafassi D. Characteristics and age-related injury patterns of maxillofacial fractures in children and adolescents: A multicentric and prospective study. Dent Traumatol. 2022;38(3):213-22. DOI: <http://doi.org/10.1111/edt.12735>
23. Ahluwalia R, Grainger C, Coffey D, Malhotra P-S, Sommerville C, Tan PS, et al. The e-scooter pandemic at a UK major trauma centre: A cost-based cohort analysis of injury presentation and treatment. Surgeon. 2023;21(4):256-62. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.surge.2022.07.001>
24. Demir N, Dokur M, Agdoğan Ö, Koc S, Karadağ M, Dokur İF. Electric scooters as a silent source of danger in increasing use among young people: A single-center in-depth accident analysis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2023;29(5):596-604. DOI: <http://doi.org/10.14744/tjtes.2023.15507>
25. Kim SJ, Lee DW. Epidemiology of fractures following electric scooter injury. Indian J Orthop. 2023;57(6):818-26. DOI: <http://doi.org/10.1007/s43465-023-00862-1>
26. McKay W, Kerscher W, Riaz M, Mason A. Neurosurgical consequences of e-scooter use: Strategies to prevent neurological injury. Neurotrauma Rep. 2023;4(1):218-24. DOI: <http://doi.org/10.1089/neur.2022.0073>
27. Kotsiubynska Y, Kozan N, Chadyuk V, Kotyk T, Ivaskevych I, Kotsiubynskyi A. Features of injuries in children during the use of electrical equipment for personal mobility. Neonatol Surg Perinat Med. 2025;15(1):139-43. DOI: <http://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.21>
28. Mohammadi H, Roochi MM, Heidar H, Garajei A, Dallband M, Sadeghi M, et al. A meta-analysis to evaluate the prevalence of maxillofacial trauma caused by various etiologies among children and adolescents. Dent Traumatol. 2023;39(5):403-17. DOI: <http://doi.org/10.1111/edt.12845>
29. Laureano ICC, Palitot TFT, Cavalcanti AFC, Cavalcanti AL. Craniofacial trauma in Brazilian children who became victims of traffic accidents: Analysis of one trauma center. Dent Med Probl. 2021;58(4):441-5. DOI: <http://doi.org/10.17219/dmp/127668>
30. Albayati A, Özkan B, Eyüboğlu A, Uysal ÇA, Ertaş NM. A descriptive study of facial lacerations presenting to pediatric emergency in Turkey. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2021;27(1):61-6. DOI: <http://doi.org/10.14744/tjtes.2020.57879>
31. Schild S, Puntarelli TR, delaPena M, Johnson A, Butts SC. Facial soft tissue injuries in pediatric patients. Facial Plast Surg. 2021;37(4):516-27. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0041-1727246>

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТАВИН УТВОРЕННЯ, КЛІНІЧНИХ І МОРФОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ, ПЕРЕБІГУ ТА ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ УШКОДЖЕНЬ У ВИПАДКАХ ТРАВМ ОБЛИЧЧЯ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

В. Д. Мішалов¹, С. В. Козлов², О. О. Гуріна¹, М. С. Гараздюк³, П. В. Плевінські⁴, М. Д. Зубко⁵

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика¹

(м. Київ, Україна),

ДЗ «Дніпровський державний медичний університет МОЗ України»²

(м. Дніпро, Україна),

ДЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України»³

(м. Чернівці, Україна),

ДСУ «Одеське обласне бюро судово-медичної експертизи МОЗ України»⁴

(м. Одеса, Україна),

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет⁵

(м. Запоріжжя, Україна)

Резюме.

Дослідження спрямоване на аналіз особливостей травм обличчя у дітей та підлітків з урахуванням їх віку та статі для вдосконалення судово-медичної експертної оцінки. Травматичні ушкодження щелепно-лицевої ділянки у дитячому віці мають суттєві відмінності за механізмом утворення, клінічними проявами та наслідками порівняно з дорослими, що потребує розробки диференційованих критеріїв оцінки ступеня тяжкості. Актуальність роботи обумовлена необхідністю врахування специфіки дитячого організму при судово-медичній оцінці травм обличчя, які можуть призводити не лише до тимчасових розладів здоров'я, але й до стійких функціональних порушень та косметичних дефектів.

Мета роботи – проаналізувати обставини утворення, клінічні та морфологічні прояви, перебіг та оцінку ступеня тяжкості ушкоджень обличчя у дітей та підлітків, враховуючи їх вік та стать.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження були 203 «Висновки експерта» з архіву Київського обласного і Київського міського клінічного бюро судово-медичної експертизи, 177 «Висновків експерта» з архіву Дніпровського обласного бюро судово-медичної експертизи, які стосувались судово-медичних експертиз (досліджень) у випадках травм обличчя дітей та підлітків; 123 карт стаціонарного хворого відділення щелепно-лицевої хірургії Київської дитячої лікарні № 7. Дизайн дослідження побудований з урахуванням статі та віку.

Результати. Встановили, що особи чоловічої статі частіше, у 350 (69,6%) випадків з 503 проаналізованих, травмували обличчя ніж особи жіночої статі. Частота осіб жіночої статі з травмами обличчя склала 153 (30,4%). Визначили, що найбільшу кількість серед усіх травмованих дітей склали діти молодшого шкільного віку від 3 до 6 років – 132 випадки (26%) та діти старшого шкільного віку від 12 до 18 років – 197 випадків (40%). Проаналізувавши дані встановили, що морфологічними проявами травм обличчя у дітей віком до 3-х років були ушкодження м'яких тканин обличчя та порожнини рота, а у дітей

молодшого шкільного віку від 7 до 11 років та підлітків – щелепно-лицеві ушкодження та переломи кісток лицевого відділу черепа, поєднані з неважкими і важкими формами черепно-мозкових ушкоджень. Встановлено, що немає достовірної різниці між середніми строками загоєння забитих, кусаних та кусано-рваних ран обличчя у дітей різних вікових груп ($p > 0,05$).

Висновки. У дітей до 3-х років та дошкільного віку переважаючими є ушкодження м'яких тканин обличчя та порожнини рота. У дітей молодшого шкільного віку (від 7 до 11 років) та підлітків – найчастіше зустрічаються щелепно-лицеві ушкодження та переломи кісток лицевого відділу черепа, поєднані з неважкими і важкими формами черепно-мозкових ушкоджень. Морфологічними проявами ізольованих щелепно-лицевих ушкоджень у дітей до 3-х років та дошкільного віку є підокісні переломи переважно альвеолярних відростків нижніх щелеп. Переломи носових кісток, відростків верхньої щелепи, стінок орбіти, тіла і суглобових відростків нижньої щелепи, а також травми зубів є характерним для дітей молодшого і старшого шкільного віку. При оцінці ступеня тяжкості вказаних ушкоджень у дітей різних вікових груп доцільно застосовувати критерій тривалості розладу здоров'я, а ймовірність несприятливих наслідків переважно кусаних, кусано-рваних і скальпованих ран з розвитком деформуючих рубців та функціональними розладами (порушенням носового дихання, акту жування, слинотечею, порушенням міміки, асиметрією обличчя) вказує на необхідність використання критерію стійкої втрати працездатності та невинності ушкоджень.

Ключові слова: судово-медична експертиза, діти, травма обличчя, тілесні ушкодження, ступінь тяжкості.

Contact information:

Volodymyr Mishalov – Doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of morphology, clinical pathology and forensic medicine of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

e-mail: volodymyr.d.mishalov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7617-1709>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701443750>

Web of Science Author ID: 628527.

Serhii Kozlov – Doctor of Medicine, Dean of the Faculty of Medicine, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine).

e-mail: tanatholog@i.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7619-4302>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204510537>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/Y-8735-2019>

Oxana Gurina – PhD, associate Professor of the Department of Morphology, Clinical Pathology and Forensic Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

e-mail: k-sme@nmapo.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3985-2887>

Marta Garazdiuk – PhD, Associate Professor of Department of Forensic Medicine and Medical Law of Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: m.garazdiuk@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7811-3211>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8134-2017>

Pavlo Plevinskis – Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Commissioned Forensic Medical Examinations of the DSU «Odesa Regional Bureau of Forensic Medical Examination of the Ministry of Health of Ukraine» (Odesa, Ukraine)

e-mail: pavelppw1@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6469-0694>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507658817>

Mariia Zubko – PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Forensic Medical Expert of the Zaporizhzhia Regional Bureau of Forensic Medical Examination (Zaporizhzhia, Ukraine)

e-mail: zubkomd@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-4010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/EIZ-2609-2022>

Контактна інформація:

Мішалов Володимир – д.мед.н., професор кафедри морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ, Україна)

e-mail: volodymyr.d.mishalov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7617-1709>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701443750>

Web of Science–Author ID: 628527.

Козлов Сергій Володимирович – д.мед.н., декан медичного факультету, професор кафедри патологічної анатомії та судової медицини Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)

e-mail: tanatholog@i.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7619-4302>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204510537>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/Y-8735-2019>

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

e-mail: k-sme@nmapo.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3985-2887>

Гараздиук Марта Славівна – к.мед.н., доцент кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна).

e-mail: m.garazdiuk@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7811-3211>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8134-2017>

Плевінскіс Павло – д.мед.н., доцент, завідувач відділу комісійних судово-медичних експертиз ДСУ «Одеське обласне бюро судово-медичної експертизи МОЗ України» (м. Одеса, Україна)

e-mail: pavelppw1@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6469-0694>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507658817>

Зубко Марія Дмитрівна – к.м.н., доцент кафедри патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, лікар судово-медичний експерт Запорізького обласного бюро судово-медичної експертизи (м. Запоріжжя, Україна)

e-mail: zubkomd@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-4010>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/EIZ-2609-2022>



Received for editorial office on 16/04/2025
Signed for printing on 20/06/2025

UDC: 616-072.1(616.34-007.43-02:616-007.23):616-089.168
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.14

INNOVATIONS IN LAPAROSCOPIC HERNIOPLASTY OF VENTRAL HERNIAS

*F. Sayinaev¹, Z. Kurbaniyazov¹, K. Rakhmanov¹,
S. Davlatov², Sh. Usarov¹*

Samarkand State Medical University¹

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino²
(Bukhara, Uzbekistan)

Summary

Ventral hernias remain a pressing issue in surgical practice, particularly in the context of postoperative ventral hernias. Traditional open hernioplasty is a standard treatment method; however, modern advancements in endovideosurgical techniques may significantly enhance surgical efficacy, reduce postoperative complications, and expedite patient recovery.

The purpose of the study. *To assess the outcomes of laparoscopic prosthetic hernioplasty in ventral hernia repair and perform a comparative analysis with the conventional open approach. The study evaluated 228 patients who underwent surgical treatment for ventral hernias between 2011 and 2024.*

Materials and methods of research. *The study enrolled 228 patients with ventral hernias treated at the surgical department of a multidisciplinary clinic of Samarkand State Medical University. Patients were divided into two groups: a control group (n=106) undergoing open hernioplasty and a main group (n=122) undergoing laparoscopic prosthetic hernioplasty.*

Results. *Postoperative complications occurred in 43 patients, including 35 cases in the control group and 8 in the main group. Complications comprised bronchopulmonary (n=4), cardiovascular (n=5), and one fatal case following laparotomy hernioplasty.*

Conclusions. *Comparative analysis demonstrated significant advantages of laparoscopic hernioplasty over the open approach, including reduced postoperative pain duration and earlier patient mobilization.*

Keywords: *Ventral Hernias, Open Hernioplasty, Laparoscopic Hernioplasty, Complication, Recurrence.*

Introduction

Ventral hernias remain a significant challenge in surgical practice, particularly in the context of postoperative ventral hernias [1-4]. Traditional open hernioplasty is a standard treatment method; however, modern advancements in endovideosurgical techniques can significantly improve surgical efficacy, reduce postoperative complications, and accelerate patient recovery [5-7].

Laparoscopic hernioplasty for ventral hernias is a contemporary and effective surgical approach that is gaining widespread acceptance due to its advantages [8-10]. Ventral hernias develop in the area of the anterior abdominal wall, often following prior surgery or due to weaknesses in the musculofascial structure [11,12]. Conventional open procedures are associated with prolonged recovery and higher complication rates, whereas the laparoscopic technique minimizes tissue trauma and enhances patient rehabilitation [13-15].

The fundamental principle of laparoscopic hernioplasty involves the use of small incisions for the insertion of specialized instruments and a camera [16-18]. This allows for optimal visualization of the hernia defect and adjacent anatomical structures, facilitating precise and atraumatic reduction of the hernial sac and reinforcement of the abdominal wall. Mesh implants are typically employed to strengthen the weakened area and reduce recurrence risk [19-22]. This approach ensures high treatment efficacy with minimal cosmetic impact.

The benefits of laparoscopic hernioplasty include reduced hospitalization duration, lower postoperative pain, faster return to normal activity, and decreased risk of infectious complications [23,24]. Additionally, smaller incisions minimize the likelihood of postoperative hematomas and other adverse effects. This is particularly advantageous for patients with multiple hernias or contraindications to open surgery [25,26].

Despite its advantages, laparoscopic hernioplasty demands high surgical expertise and advanced equipment. In certain cases, such as large hernias or extensive adhesions, a hybrid approach or open surgery may be necessary [27-29]. Nevertheless, minimally invasive techniques demonstrate excellent outcomes in most cases, significantly improving patients' quality of life.

In summary, laparoscopic hernioplasty for ventral hernias represents a modern treatment standard, ensuring effective defect repair with minimal risks and rapid recovery. Ongoing technological advancements and refinements in surgical methods continue to enhance patient safety and postoperative comfort, further improving long-term outcomes.

The purpose of our research was to evaluate the outcomes of laparoscopic prosthetic hernioplasty for ventral hernias and compare them with those of the traditional open approach. A total of 228 patients who underwent surgical repair for ventral hernias between 2011 and 2024 were analyzed.

Materials and research methods

The study included 228 patients with ventral hernias treated at the surgical department of Samarkand State Medical University's multidisciplinary clinic. Participants were divided into two groups: a control group (n=106) undergoing open hernioplasty and a study group (n=122) undergoing laparoscopic prosthetic hernioplasty.

Patient selection for the study group considered constitutional characteristics and factors potentially affecting postoperative outcomes. Laparoscopic prosthetic hernioplasty was performed in 103 patients (45.2% of total cases), primarily for small-to-medium hernias with aponeurotic defects ≤ 10 cm.

The laparoscopic procedure comprised several sequential stages. Initial access involved first trocar placement using intraoperative ultrasound guidance (Fig. 1) for precise

anatomical marking and pneumoperitoneum establishment. For cases with suspected adhesions with postoperative

ventral hernias, the Hasson technique ensured safe abdominal entry (Fig. 2).



Fig. 1. Veress needle insertion under intraoperative ultrasound guidance with pneumoperitoneum establishment

The second stage involved placement of two or three working trocars based on surgical ergonomics and safety considerations. In the third stage, adhesiolysis between the hernial sac, anterior abdominal wall, and adjacent organs was performed using electrocautery. The fourth stage consisted in the aponeurosis defect identification and appropriate mesh selection. Subsequently, the implant was



Fig. 2. Hasson open laparoscopy technique demonstrating peritoneal opening with scissors, showing potential risk of the singed loop of the small intestine injury during dissection.

cut out, modeled and installed using ligatures for intra-abdominal straightening.

At subsequent stages, the mesh prosthesis was introduced folded through a trocar, then unfolded and positioned within a created preperitoneal pocket. Fixation to the abdominal wall utilized a modified Endo Close needle (Fig. 3), optimizing implant stabilization.

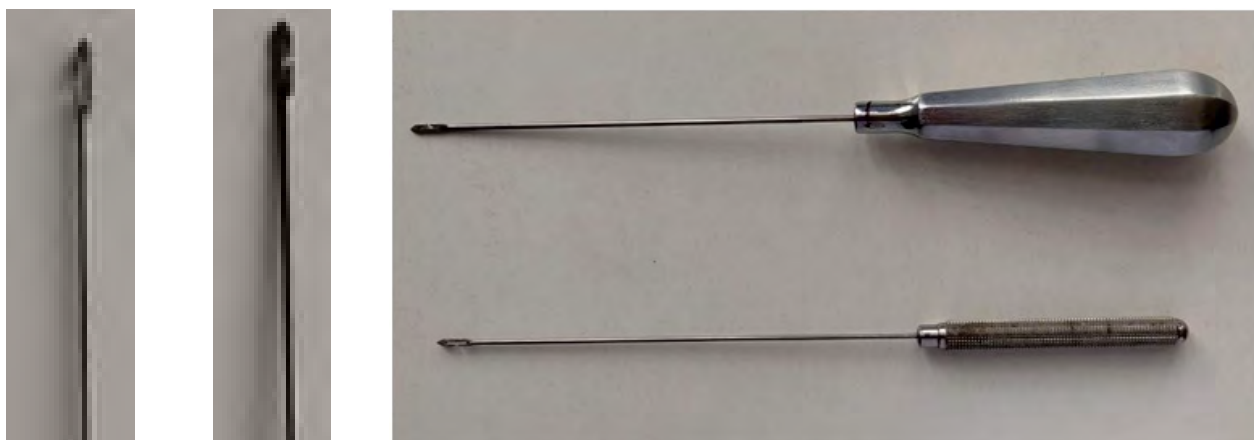


Fig. 3. Modified Endo Close needle for suture fixation of the implant to the anterior abdominal wall.

As previously noted, hernial defects were predominantly infraumbilical (M3-M4; 67.9%) or iliac (L3; 7.8%) according to the Cyruvel-Rath classification (1999). In this regard, there was a risk of perforation and damage to the bladder wall during its emptying. To prevent this complication, the bladder lumen was filled with saline solution through a Foley catheter.

Thus, for infraumbilical defects, the caudal part of the endoprosthesis was carefully positioned to avoid the bottom of the bladder contact, preventing organ injury during visual inspection and endoprosthesis fixation to the anterior abdominal wall. Figure 4 illustrates the modified technique for endovideosurgical preperitoneal hernioplasty in postoperative ventral hernias.

This developed technique is protected by invention patent (No. IAP 07205) issued by the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan.

Results and Discussion

Postoperative complications occurred in 43 patients (18.8%). Of these, the control group experienced 35 complications (28.0%) compared to 8 cases (7.8%) in the study group. Bronchopulmonary complications were observed in 4 (1.7%) cases, cardiovascular complications in 5 (2.2%), with one fatal case (0.4%) following laparotomy hernioplasty.

Local complications included seroma, hematoma, and wound infiltration, with significantly lower incidence in the laparoscopic group. Hematoma occurred in 1 case (0.9%) versus 4 (3.2%) in controls. Seroma developed in 7 control patients (5.6%) versus 1 study patient (0.9%).

Long-term follow-up revealed lower recurrence rates in the study group (2.2%, n=2) compared to controls (13.3%, n=13). Primary recurrence causes involved underestimation of defect size and inadequate mesh fixation leading to displacement.

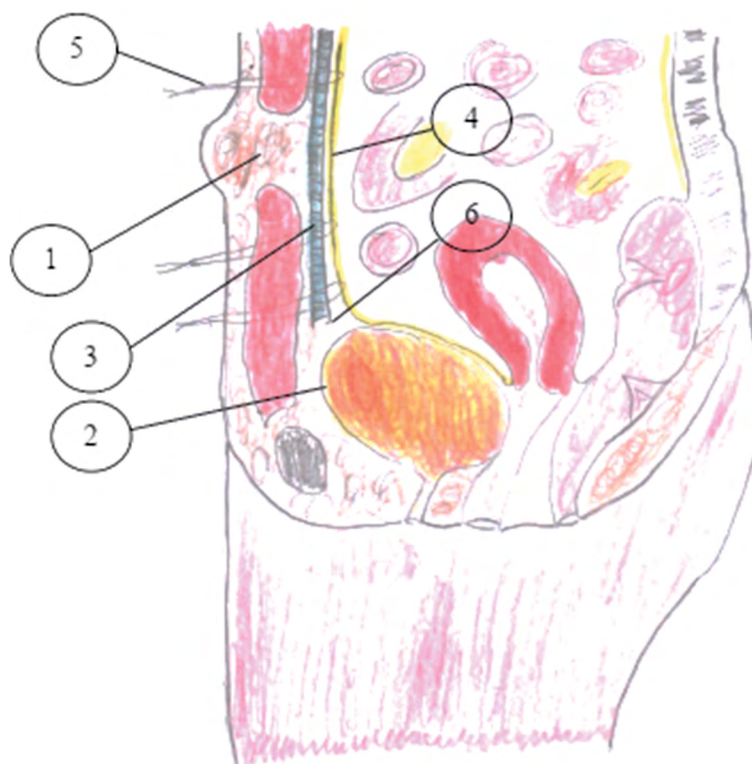


Fig. 4. The proposed laparoscopic ventral hernia repair technique:

1 – hernial defect; 2 – full bladder; 3 – non-composite (standard) mesh implant; 4 – peritoneum; 5 – preplaced U-shaped sutures; 6- pocket between peritoneum and musculoaponeurotic layer extending from hernial defect to full bladder bottom.

Our findings demonstrate laparoscopic prosthetic hernioplasty's superior efficacy versus conventional open repair. The minimally invasive approach reduced postoperative complications, particularly wound-related issues, and accelerated recovery through reduced tissue trauma, decreased pain, and earlier mobilization.

Technical refinements, including the Hasson technique for adhesiolysis and modified Endo Close needle application, contributed to improved outcomes and complication prevention.

Conclusions

1. Laparoscopic hernioplasty represents an effective treatment modality for small-to-medium ventral hernias.

2. Implementation of refined technical approaches in laparoscopic repair significantly reduces postoperative complications, including wound issues and recurrences.

3. Comparative analysis demonstrates laparoscopic hernioplasty's advantages over open repair, particularly regarding shorter pain duration and faster postoperative recovery.

References:

1. Salgaonkar H, Wijerathne S, Lomanto D. Managing complications in laparoscopic ventral hernia. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*. 2019;4:11. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/ales.2019.01.04>
2. Tobler Jr WD, Itani KM. Current status and challenges of laparoscopy in ventral hernia repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016;26(4):281-9. DOI: <https://doi.org/10.1089/lap.2016.0095>. PMID: 27027828.
3. Froylich D, Segal M, Weinstein A, Hatib K, Shiloni E, Hazzan D. Laparoscopic versus open ventral hernia repair in obese patients: a long-term follow-up. *Surg Endosc*. 2016;30(2):670-5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4258-y>. PMID: 26091995.
4. Schlosser KA, Arnold MR, Otero J, Prasad T, Lincourt A, Colavita PD, et al. Deciding on optimal approach for ventral hernia repair: laparoscopic or open. *J Am Coll Surg*. 2019;228(1):54-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.09.004>. PMID: 30359827.
5. Hrubnik VV, Nikitenko RP, Stepanovichus OM, Vorotyntseva KO. Perevahy ta nedoliky laparoskopichnykh operatsii pry likuvanni ventralnykh hryzh [Advantages and faults of laparoscopic operations in treatment of ventral hernias]. *Klinichna khirurhiia*. 2020;87(3-4):35-9. DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.3-4.35> (in Ukrainian)
6. Duzhyi ID, Kravets OV, P'iatskop HI, Danylenko IA, Pak V Ia. Profilaktyka mistsevykh uskladnen hernioplastyky u patsiientiv iz ventralnymi hryzhamy velykykh rozmirivna tli ozhyrinnia [Prevention of local hernioplasty complications in patients with large ventral hernias due to obesity]. *Kharkivska khirurhichna shkola*. 2024;6:10-5. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.6.2024.02> (in Ukrainian)
7. Abduraxmanov DS, Kurbaniyazov ZB, Davlatov SS, Rakhmanov KE. Criteria for choosing surgical treatment of patients with ventral hernias and obesity. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;12(3):4057-66. DOI: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2021.13.01.598>
8. Warren JA, Cobb WS, Ewing JA, Carbonell AM. Standard laparoscopic versus robotic retromuscular ventral hernia repair. *Surg Endosc*. 2017;31(1):324-32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4975-x>. PMID: 27287903.
9. Martins MR, Santos-Sousa H, do Vale MA, Bouça-Machado R, Barbosa E, Sousa-Pinto B. Comparison between the open and the laparoscopic approach in the primary ventral hernia repair: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2024;409(1):52. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-024-03241-y>. PMID: 38307999; PMCID: PMC10837225.

10. Ecker BL, Kuo LE, Simmons KD, Fischer JP, Morris JB, Kelz RR. Laparoscopic versus open ventral hernia repair: longitudinal outcomes and cost analysis using statewide claims data. *Surg Endosc.* 2016;30(3):906-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4310-y>. PMID: 26092027.
11. Lindmark M, Strigård K, Löwenmark T, Dahlstrand U, Gunnarsson U. Risk factors for surgical complications in ventral hernia repair. *World journal of surgery.* 2018;42:3528-36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4642-6>
12. Walker PA, May AC, Mo J, Cherla DV, Santillan MR, Kim S, et al. Multicenter review of robotic versus laparoscopic ventral hernia repair: is there a role for robotics? *Surgical Endoscopy.* 2018;32:1901-5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5882-5>
13. Holihan JL, Hannon C, Goodenough C, Flores-Gonzalez JR, Itani KM, Olavarria O, et al. Ventral hernia repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgical infections.* 2017;18(6):647-58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5882-5>. PMID: 29411133.
14. He C, Lu J, Ong MW, Lee DJ, Tan KY, Chia CL. Seroma prevention strategies in laparoscopic ventral hernia repair: a systematic review. *Hernia.* 2020;24:717-31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-019-02098-1>. PMID: 31784913.
15. Kao AM, Huntington CR, Otero J, Prasad T, Augenstein VA, Lincourt AE, et al. Emergent laparoscopic ventral hernia repairs. *J Surg Res.* 2018;232:497-502. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.07.034>. PMID: 30463764.
16. Patel PP, Love MW, Ewing JA, Warren JA, Cobb WS, Carbonell AM. Risks of subsequent abdominal operations after laparoscopic ventral hernia repair. *Surgical endoscopy.* 2017;31:823-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5038-z>. PMID: 27338579.
17. Chelala E, Barake H, Estievenart J, Dessily M, Charara F, Alle JL. Long-term outcomes of 1326 laparoscopic incisional and ventral hernia repair with the routine suturing concept: a single institution experience. *Hernia.* 2016;20:101-10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-015-1397-y>. PMID: 26093891.
18. Olmi S, Millo P, Piccoli M, Garulli G, Junior Nardi M, Pecchini F, et al. Laparoscopic Treatment of Incisional and Ventral Hernia. *JSLs.* 2021;25(2): e2021.00007. DOI: <https://doi.org/10.4293/jsls.2021.00007>. PMID: 34248345; PMCID: PMC8249222.
19. Aly S, de Geus SW, Carter CO, Hess DT, Tseng JF, Pernar LI. Laparoscopic versus open ventral hernia repair in the elderly: a propensity score-matched analysis. *Hernia.* 2021;25:673-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-020-02243-1>. PMID: 32495047.
20. Dhanani NH, Olavarria OA, Holihan JL, Shah SK, Wilson TD, Loo MM, et al. Robotic versus laparoscopic ventral hernia repair: one-year results from a prospective, multicenter, blinded randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2021;273(6):1076-80. DOI: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004795>. PMID: 33630447.
21. Hauters P, Desmet J, Gherardi D, Dewaele S, Poilvache H, Malvaux P. Assessment of predictive factors for recurrence in laparoscopic ventral hernia repair using a bridging technique. *Surgical Endoscopy.* 2017;31(9):3656-63. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5401-0>. PMID: 28078462.
22. Nardi Jr M, Millo P, Contul RB, Lorusso R, Usai A, Grivon M, et al. Laparoscopic ventral hernia repair with composite mesh: analysis of risk factors for recurrence in 185 patients with 5 years follow-up. *International Journal of Surgery.* 2017;40:38-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.02.016>. PMID: 28219819.
23. Mohan R, Yeow M, Wong JY, Syn N, Wijerathne S, Lomanto D. Robotic versus laparoscopic ventral hernia repair: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and propensity score matched studies. *Hernia.* 2021;25:1565-72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-021-02501-w>. PMID: 34557961.
24. Olavarria OA, Bernardi K, Shah SK, Wilson TD, Wei S, Pedroza C, et al. Robotic versus laparoscopic ventral hernia repair: multicenter, blinded randomized controlled trial. *BMJ.* 2020;370: m2457. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2457>. PMID: 32665218; PMCID: PMC7359869.
25. Basheer M, Negm A, El-Ghadban H, Samir M, Hadidy A, Dawoud I. Laparoscopic versus open ventral hernia repair: a comparative study. *The Egyptian Journal of Surgery.* 2018;37(4):465-71. DOI: http://dx.doi.org/10.4103/ejs.ejs_53_18
26. Dey S, Parthasarathi R, Sabnis SC, Jain R, Praveen Raj P, Senthilnathan P, et al. Laparoscopic management of recurrent ventral hernia: an experience of 222 patients. *Hernia.* 2019;23(5):927-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-019-01912-0>. PMID: 30778855.
27. Basukala S, Tamang A, Rawal SB, Malla S, Bhusal U, Dhakal S, et al. Comparison of outcomes of laparoscopic hernioplasty with and without fascial repair (IPOM-Plus vs IPOM) for ventral hernia: A retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery.* 2022;80:104297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104297>. PMID: 36045856; PMCID: PMC9422290.
28. Davlatov S, Navruzov R, Sanoyeva M, Xudoykulov D, Gaziev K. Case of laparoscopic treatment recurrent obturator hernia. In: *Global Summit on Life Sciences and Bio-Innovation: From Agriculture to Biomedicine (GLSBIA 2024)*. Frontiers in Genetics and Microbiological Research. BIO Web of Conferences. 2024;121:04003. DOI: <https://doi.org/10.1051/bioconf/202412104003>
29. Kurbaniyozov ZB, Sayinaev FK, Yuldashev PA, Abdurakhmanov DS. Results of laparoscopic and laparotomic interventions for postoperative ventral hernia. *American Journal Of Biomedical Science and Pharmaceutical Innovation.* 2024;4(1):46-55. DOI: <https://doi.org/10.37547/ajbspi/Volume04Issue01-08>

ІННОВАЦІЇ В ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ГЕРНІОПЛАСТИЦІ ВЕНТРАЛЬНИХ ГЕРНІЙ

Ф. Сайінаєв¹, З. Курбаніязов¹, К. Рахманов¹, С. Давлатов², Ш. Усаров¹

Самаркандський державний медичний університет¹,
Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно²
(м. Бухара, Узбекистан)

Резюме.

Вентральні грижі залишаються актуальною проблемою в хірургічній практиці, особливо в контексті післяопераційних вентральних гриж. Традиційна відкрита герніопластика є стандартним методом лікування, проте сучасні досягнення в області ендовідеохірургічних технік можуть значно підвищити ефективність хірургічного втручання, зменшити післяопераційні ускладнення та прискорити одужання пацієнтів.

Мета дослідження. Оцінити результати лапароскопічної протезної герніопластики при лікуванні вентральних гриж та провести порівняльний аналіз із традиційним відкритим методом. У дослідженні було оцінено 228 пацієнтів, які пройшли хірургічне лікування вентральних гриж у період з 2011 по 2024 рік.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 228 пацієнтів з черевними грижами, які лікувалися в хірургічному відділенні багатoproфільної клініки Самаркандського державного медичного університету. Пацієнтів було розділено на дві групи: контрольну групу (n=106), якій проводили відкриту герніопластику, та основну групу (n=122), якій проводили лапароскопічну протезну герніопластику.

Результати. Післяопераційні ускладнення виникли у 43 пацієнтів, у тому числі 35 випадків у контрольній групі та 8 у основній групі. Ускладнення включали бронхолегеневі (n=4), серцево-судинні (n=5) та один летальний випадок після лапаротомічної герніопластики.

Висновки. Порівняльний аналіз продемонстрував значні переваги лапароскопічної герніопластики над відкритим методом, включаючи скорочення тривалості післяопераційного болю та більш ранню мобілізацію пацієнтів.

Ключові слова: черевні грижі, відкрита герніопластика, лапароскопічна герніопластика, ускладнення, рецидив.

Contact information:

Farrukh Sayinayev – PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1 and Transplantology of the Samarkand State Medical University Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

e-mail: faruhsajinaev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5127-8235>

Zafar Kurbaniyazov – DSc, professor of the department Surgical Diseases № 1 and transplantology. Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

e-mail: dr_zafar@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5725-6088>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218893334>

Kosim Rakhmanov – DSc, associate professor of the department of Surgical Diseases No. 1, Transplantology and Urology, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

e-mail: qosimmedik@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-504X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219193715>

Salim Davlatov – DSc, professor of the Department of Faculty and Hospital Surgery. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan).

e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>

Sherali Usarov – PhD Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1 and Transplantology of the Samarkand State Medical University Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

e-mail: doc.sherali1986@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-7256-8221>

Контактна інформація:

Сайінаєв Фаррух Караматович – доктор медичних наук, доцент кафедри хірургічних хвороб № 1 та трансплантології Самаркандського державного медичного університету Самаркандський державний медичний університет (м. Самарканд, Узбекистан)

e-mail: faruhsajinaev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5127-8235>

Курбаніязов Зафар Бабаджанович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургічних хвороб № 1 та трансплантології. Самаркандський державний медичний університет (м. Самарканд, Узбекистан)

e-mail: dr_zafar@list.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5725-6088>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218893334>

Рахманов Косім Ерданович – доктор медичних наук, доцент кафедри хірургічних хвороб № 1, трансплантології та урології Самаркандського державного медичного університету (м. Самарканд, Узбекистан)

e-mail: qosimmedik@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-504X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219193715>

Давлатов Салім Сулаймонович – доктор медичних наук, професор кафедри факультетської та госпітальної хірургії Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан).

e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>

Усаров Шералі Насретдінович – PhD асистент кафедри хірургічних хвороб № 1 і трансплантології Самаркандського державного медичного університету Самаркандський державний медичний університет (м. Самарканд, Узбекистан)

e-mail: doc.sherali1986@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-7256-8221>



Received for editorial office on 27/04/2025

Signed for printing on 20/06/2025

UDC 618.17-008.8-053.6:577.175.6

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.15

V. Dynnik¹, O. Dynnik², S. Novokhatska¹

State Institution «Institute for of Children and
Adolescents Health Care of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine»¹
(Kharkiv, Ukraine),
Kharkiv National Medical University of the Ministry
of Health of Ukraine²
(Kharkiv, Ukraine)

HORMONE IMBALANCE AS A MANIFESTATION OF STRESS IN THE FORMATION OF OLIGOMENORRHEA IN TEENAGE GIRLS

Summary

Stress is currently the most significant factor contributing to reproductive function disorders and has become a major public health problem in the 21st century. Stress is implicated in the development of oligomenorrhea (OM), particularly in the context of the ongoing full-scale war in Ukraine.

The aim of the study was to determine the characteristics of the content of steroid hormones, including stress-related hormones, in adolescent girls with OM.

Materials and methods. A total of 193 girls aged 12-18 years with OM were observed and stratified into groups according to OM duration. Hormonal assessment included serum measurements of estradiol (E_2), testosterone (T), cortisol (C), 17-hydroxyprogesterone (17-OH), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and sex steroid-binding globulin (SSBG). The ratios of C/DHEA-S and the free T index were also calculated.

Written informed consent for all medical procedures was obtained from each participant or their parents/guardians. The study protocol was approved by the Bioethics and Deontology Committee of the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (protocol No. 7 dated 25.11.2024).

Statistical analysis was performed using the computer program Statgraphics Plus. Results were analyzed by one-way analysis of variance. Differences were considered significant at $p < 0.05$. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) and frequency counts. The significance of differences between groups was assessed using Fisher's exact test, the Wilcoxon-Mann-Whitney test, and the χ^2 test.

The study was conducted according to the research plan entitled «Study of the mechanisms of comorbid pathology formation in adolescent girls with menstrual disorders (primary oligomenorrhea and abnormal uterine bleeding)» (state registration number: 0121U114425).

Results. At OM onset, nearly 20% of participants exhibited low E_2 levels. With increased disease duration (years 2-3), the proportion of adolescents with low E_2 decreased while those with elevated E_2 increased. E_2 is known to influence reproductive potential and correlate with mood alterations; a parallel trend was observed for C. Conversely, DHEA-S levels rose with prolonged OM duration. Early in OM progression, characteristic findings include low E_2 , C, and DHEA-S levels, accompanied by increased C/DHEA-S ratios, suggesting diminished adaptive capacity. With extended OM duration, the proportion of girls exhibiting elevated free T, 17-OH, DHEA-S, and T/ E_2 ratios increased, indicative of emerging polycystic ovary syndrome (PCOS). The percentage of adolescents with elevated C/DHEA-S ratios declined, whereas low ratios became more prevalent. Significant positive correlations were observed between C and T ($r = 0.31$; $P < 0.001$), DHEA-S and C ($r = 0.46$; $P < 0.0001$), and free T and DHEA-S ($r = 0.44$; $P < 0.0005$).

Conclusions. The findings do not support an association between OM development and dysregulation of adrenal-gonadal interactions, which govern menstrual function regulation and are linked to stress responses and maladaptation.

Keywords: Oligomenorrhea, Adolescent Girls. Steroid Hormones. Stress.

Introduction

Adolescence represents a transitional stage between childhood and adulthood, characterized by biological, psychological, and sociological changes. One of the key biological events in adolescent girls is the onset of menstruation. The initiation of menstruation marks a new phase in a girl's life. The menstrual cycle is a natural physiological process, which ceases only during pregnancy, breastfeeding, and menopause.

The endocrine system plays a crucial role in regulating menstrual cyclicity. Any disturbance or functional impairment of the hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) or hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axes may lead to menstrual dysfunction. Menstrual disorders are among the most frequent gynecological complaints and may persist from menarche to menopause [1]. The global prevalence of irregular menstrual cycles ranges from 14.2% to 27%, depending on geographic and demographic factors. These

disturbances can significantly affect the overall health and well-being of adolescent girls [2, 3]. The menstrual cycle plays a critical role in reproductive function and is regulated by reproductive hormones that operate through the integration of the HPO and HPA axes. The duration of the menstrual cycle is reflective of a woman's fertility status. Studies have shown that shorter cycles are associated with earlier onset of menopause, while prolonged cycles (lasting more than 45 days) may increase the risk of developing type 2 diabetes and coronary heart disease [4, 5, 6].

Menstrual cycle regularity is a key indicator of reproductive health, and it results from a finely tuned interaction between the hormonal system and various organ systems. Steroid hormones serve as essential regulators of a wide range of physiological processes. Their biosynthesis is a complex, multistep pathway involving the coordinated action of numerous substrates and enzymes.

These hormones are vital not only for reproductive capability – including normal human development, sexual differentiation, secondary sexual characteristics, and sexual behavior – but also for cardiovascular health, metabolic regulation, and brain function [7, 8, 9, 10].

A cycle length of 25-35 days is a reliable predictor of ovulation in adult women; however, cycle length in adolescents is a poor marker of ovulation [11]. Cohort studies conducted in France and Japan have shown that the interval between menarche and the onset of regular menstruation has increased despite a decline in the age of menarche. These studies indicate that a five-year interval after menarche is typically required for most adolescent girls to achieve regular menstruation. Irregular menstruation following menarche is generally attributed to the absence of positive feedback from estrogens on pituitary hormones. An immature hypothalamic–pituitary–ovarian (HPO) axis may result in oligomenorrhea and anovulatory cycles. Earlier menarche and delayed onset of regular menstruation increase susceptibility to anovulatory cycles and, consequently, hormonal imbalances during adolescence [12, 13, 14]. Literature reports the percentage of ovulatory cycles relative to the time since menarche: 15-18% of girls exhibit ovulatory cycles within one year of menarche; this increases to 40% by two years, 50% by three years, and approximately 70-75% by seven years post-menarche [11]. Menstrual irregularity during adolescence may result from stress, a process in which steroid hormones play a significant role. Disruption of menstrual rhythm poses risks to both the physical and mental health of adolescents. According to the literature, the primary causes of oligomenorrhea are neuroendocrine immaturity (HPO axis) and elevated androgen levels in serum [12]. However, there is a paucity of studies examining the specific interactions between sex steroids and adrenal hormones in adolescent oligomenorrhea, particularly with varying durations of the disorder.

The early postmenarcheal period may represent a critical window of opportunity during which preventive measures are essential to safeguard reproductive health in adulthood.

The aim of this study was to characterize the steroid hormone profile, including stress hormones, in adolescent girls with oligomenorrhea.

Materials and methods

A total of 193 patients with oligomenorrhea (OM), aged 12-18 years, were examined and divided into groups based on menstrual age. In all participants, menstrual cycle disorders first appeared within the first postmenarcheal year. The first group comprised 31 girls who sought medical assistance during the first year after menarche. The second group included 44 adolescents with OM duration of up to 2 years, the third group consisted of 59 patients with OM lasting up to 3 years, and the fourth group included 59 patients in whom OM persisted for more than 3 years. Hormonal status assessment involved determination of serum estradiol (E_2), testosterone (T), cortisol (C), and sex steroid-binding globulin (SSBG) by enzyme

immunoassay using a Rayto RT-2100C photometer and kits from Best Diagnostic, Kyiv. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and 17-hydroxyprogesterone (17-OH) levels were measured using ELISA kits from ELISA, Germany.

Blood samples for steroid hormone analysis were collected from the cubital vein at 8 a.m. after an overnight fast. Samples were stored at -20°C until analysis.

The comparison group consisted of 35 girls of the same age with a normal menstrual cycle. Examinations were conducted on days 4-6 of the menstrual cycle.

Written informed consent for all medical procedures was obtained from each participant or their parents/guardians. The study protocol was approved by the Bioethics and Deontology Committee of the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (protocol No. 7 dated 25.11.2024).

Statistical analysis was performed using the computer program STATGRAPHICS Plus. Results were analyzed by one-way analysis of variance. Differences were considered significant at $p < 0.05$. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) and frequency counts. The significance of differences between groups was assessed using Fisher's exact test, the Wilcoxon–Mann–Whitney test, and the χ^2 test.

The study was conducted according to the research plan entitled «Study of the mechanisms of comorbid pathology formation in adolescent girls with menstrual disorders (primary oligomenorrhea and abnormal uterine bleeding)» (state registration number: 0121U114425).

Results and discussion

Analysis of steroid hormone levels revealed distinct features in their concentrations depending on the duration of OM. The average levels of certain steroid hormones demonstrated significant differences both in comparison with normative values and between the study groups (Table 1).

The estradiol (E_2) content did not show statistically significant differences either between the groups or in comparison with the control group. In contrast, the levels of testosterone (T), free T, and the T/E_2 ratio increased significantly with the prolonged course of OM. Cortisol (C) concentrations, on the other hand, decreased with longer disease duration and differed significantly from those in the comparison group. Literature reports suggest that androgens may suppress the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis response to stress [15]. An increase in dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels was observed with the progression of the disorder, which may be interpreted as a compensatory protective response to anxiety associated with amenorrhea. It is currently being discussed that DHEA-S may exert neuroprotective and rejuvenating effects (hence its reference as the «youth hormone»), given that chronic stress is associated with sustained elevations in glucocorticoids, potentially leading to neurodegeneration in specific brain pathways. However, these hypotheses remain insufficiently substantiated [16].

Table 1

Average morning values of steroid hormones, SSBG in adolescent girls with OM

Hormons	Statistical indicator	I gr.	II gr.	III gr.	IV gr.	All	Comparison group (control)
T, nmol/l	n M±SD Me	31 2,08±1,60 ¹⁾ 1,61	44 2,27±1,23 ^{1),2)} 2,08	59 2,64±1,23 ³⁾ 2,62	59 2,69±1,15 ⁴⁾ 2,59	193 2,47±1,29 2,38	35 2,85±1,21 2,78
E ₂ , nmol/l	n M±SD Me	30 0,35±0,33 0,23	43 0,30±0,21 0,24	57 0,38±0,27 0,3	58 0,37±0,34 0,25	188 0,35±0,29 0,25	35 0,34±0,21 0,30
T/E ₂ , units	n M±SD Me	30 8,45±5,63 ¹⁾ 8,56	42 9,45±6,26 7,41	57 9,76±8,20 7,64	58 13,46±12,19 ⁴⁾ 9,67	187 10,63±9,07 8,08	35 10,54±7,58 8,35
T/C, units	n M±SD Me	27 0,006±0,004 0,005	39 0,007±0,004 0,005	51 0,007±0,005 0,006	55 0,007±0,003 0,007	174 0,007±0,004 0,006	30 0,007±0,006 0,006
Free T index	n M±SD Me	15 4,54±4,50 3,82 ¹⁾	33 8,36±7,86 5,42 ^{1),2)}	34 9,14±7,94 6,05 ^{1),3)}	36 10,37±9,45 8,69 ^{1),4)}	118 8,66±7,39 ¹⁾ 5,48	30 4,43±2,0 4,12
C, nmol/l	n M±SD Me	29 434,27±200,91 419,5	39 376,2±150,83 ^{1),2)} 378,9	52 447,16±272,79 397,15	55 413,0±168,39 ^{1),4)} 390,9	175 416,69±206,60 ¹⁾ 387,5	35 491,76±217,63 424,0
DHEA-S, μmol/l	n M±SD Me	15 5,19±3,04 4,8	30 5,70±2,86 5,31	34 6,82±3,96 5,77	41 8,23±4,11 ^{1),4)} 8,07	120 6,79±3,79 5,7	27 6,31±2,84 5,29
C/DHEA-S, units	n M±SD Me	15 114,28±55,64 ¹⁾ 127,88	28 81,28±43,94 ²⁾ 74,96	30 85,94±74,45 ³⁾ 63,95	40 71,74±59,84 ⁴⁾ 54,80	113 83,16±60,79 65,07	27 86,66±45,50 77,12
17-OH, nmol/l	n M±SD Me	15 3,06±1,83 ¹⁾ 2,74	27 2,67±2,23 ¹⁾ 1,86	31 3,29±2,56 ¹⁾ 2,8	35 3,44±2,24 ¹⁾ 2,53	108 3,15±2,27 ¹⁾ 2,36	20 5,43±3,93 4,1
SSBG, nmol/l	n M±SD Me	15 53,81±29,15 ¹⁾ 49,88	33 43,14±30,78 ¹⁾ 30,0	34 41,86±24,63 ¹⁾ 37,29	36 39,57±22,21 ^{1),4)} 36,48	119 43,15±26,35 ¹⁾ 36,22	30 63,18±20,59 59,0

Note:¹⁾ $P < 0,05-0,0004$ – in relation to control

²⁾ $P < 0,03-0,01$ – comparing groups 1 and 2

³⁾ $P < 0,04-0,01$ – comparing groups 1 and 3

⁴⁾ $P < 0,005-0,004$ – comparing groups 1 and 4

Dysfunction of the HPA system may not be clearly reflected in the basal level of C; rather, the C/DHEA-S ratio is considered a more sensitive indicator. C and DHEA-S are the two most prominent hormones involved in the physiological response to stress, emotional regulation, and behavioral functioning, and their ratio is crucial for maintaining the balance of the stress system. It is regarded as a marker of endocrine imbalance. The C/DHEA-S ratio was dependent on menstrual age and significantly decreased as menstrual age increased. Thus, the stress response to menstrual dysfunction was more pronounced at the onset of the disorder and indicated a dissociation in the production of C and DHEA-S, which may contribute to the development of various conditions, including psychopathological disorders. As the disorder persists, the activity of the HPA axis undergoes changes. In cases of prolonged OM, a decrease in the C/DHEA-S ratio – used as an alternative index of adrenal cortex activity and cortisol exposure – may reflect the formation of a compensatory protective response to the chronic stressor of menstrual dysfunction. In this case, the reduction in the ratio occurs primarily due to increased levels of DHEA-S, which, on the one hand, may offer neuroprotection against the adverse effects of glucocorticoids

and, on the other, may contribute to the development of symptoms associated with post-traumatic stress disorder.

Thus, the activity of the HPA axis, as reflected by the cortisol to DHEA-S ratio, is an important factor associated with the body's adaptive responses to stress.

The analysis of relationships between steroid hormones revealed that estradiol (E₂) levels positively correlated with testosterone (T) ($r=0.28$; $P<0.004$) and DHEA-S ($r=0.28$; $P<0.003$). A positive correlation was also established between C and T ($r=0.31$; $P<0.001$), and T and DHEA-S ($r=0.46$; $P<0.0000$), which may indicate the activation of both the hypothalamic–pituitary–gonadal (HPG) and hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) systems in adolescent girls specifically in response to menstrual dysfunction. Normally, the HPG and HPA axes interact through a feedback loop, especially under stress. However, during adolescence, these two systems tend to function in a synchronized, bidirectional manner, where activation of one axis modulates the effect of the other, thereby maintaining homeostasis. [17, 18].

Individual analysis of steroid hormone levels revealed considerable variability. Among girls with a menstrual age of up to one year, reduced E₂ levels were most frequently observed (Fig. 1), indicating a diminished capacity to cope

with stress at the early stage of the disorder. As the duration of OM increased, the percentage of adolescents with low E_2 levels significantly decreased, particularly during the third

year of the disorder ($P < 0.006$), followed by a subsequent increase. Hyperestrogenic forms of OM were identified in 6.7% to 14% of cases.

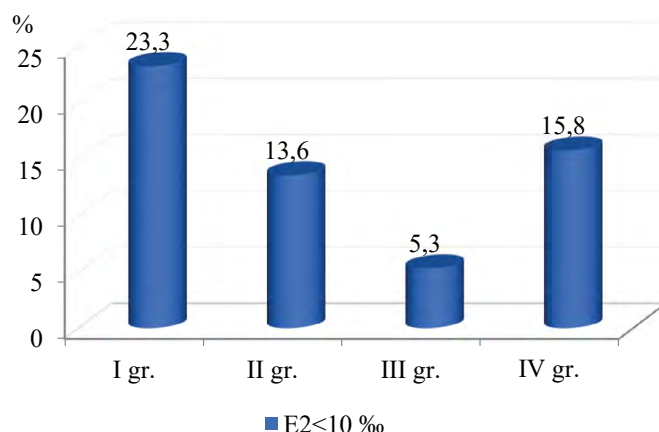


Fig. 1. Percentage of girls with estradiol levels < 10 percentile.

Baseline total testosterone (T) levels exceeded the 75th percentile in 7% to 12% of girls with OM. The free

T index surpassed normative values in more than half of the patients (Fig. 2).

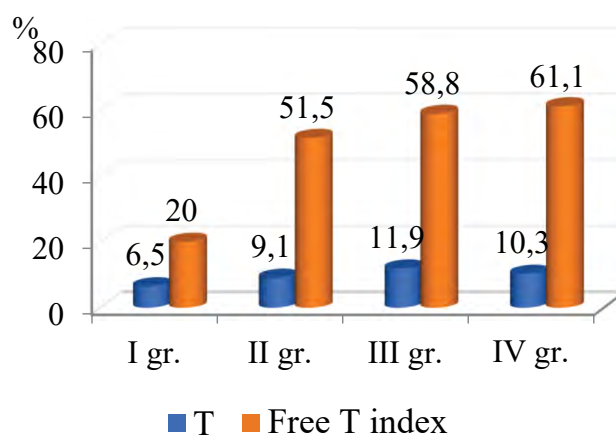


Fig. 2. Percentage of patients with T content and free T index value above 75 percentile.

The T/E_2 ratio, an indicator of hyperandrogenism, was markedly elevated (above the 90th percentile) in 13.8% of all patients. This was most commonly observed in girls

with prolonged OM (more than 3 years), with statistically significant differences compared to Group I ($P < 0.0001$) and Group III ($P < 0.005$) (Fig. 3).

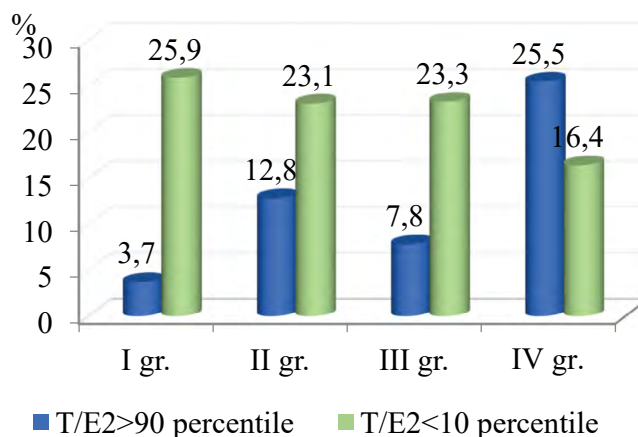


Fig. 3. Percentage of patients with changed T/E2 ratio.

A comparison between the clinical manifestations of hyperandrogenism (hyperandrogenic dermatopathy – hirsutism, acne vulgaris, striae, oily seborrhea) and laboratory findings revealed that girls exhibiting hormonal deviations

toward increased androgen levels were 1.3 times more likely to present with hyperandrogenic dermatopathy. However, in some cases of hirsutism, androgen levels remained within the reference range. This suggests that the

clinical presentation of hyperandrogenism may, in certain instances, be more sensitive than laboratory markers [21].

In addition to the ovaries, the adrenal glands also contribute to the production of 17-hydroxyprogesterone (17-OH), which is considered not only a marker of hyperandrogenic states but also of physiological stress [22]. In 85-89% of patients with OM, 17-OH levels remained within the reference range. Notably, with

increased duration of OM, elevated levels of 17-OH rose by 1.5-fold, while low concentrations decreased by 2.8-fold.

Elevated C levels were most frequently observed during the first year following menarche. As the menstrual disorder persisted, the percentage of patients with elevated cortisol levels decreased by 1.8-3.3 times (Fig. 5). This decline was statistically significant in girls from Groups I and II ($P < 0.05$).

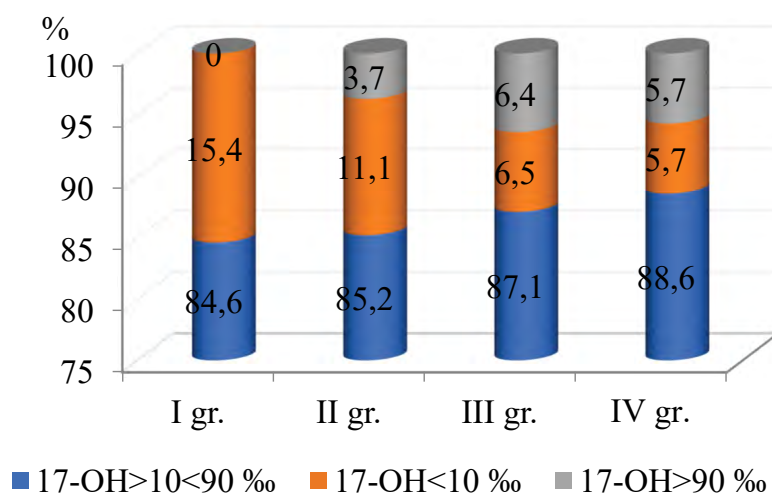


Fig. 4. Percentage of adolescents with different values of 17-OH.

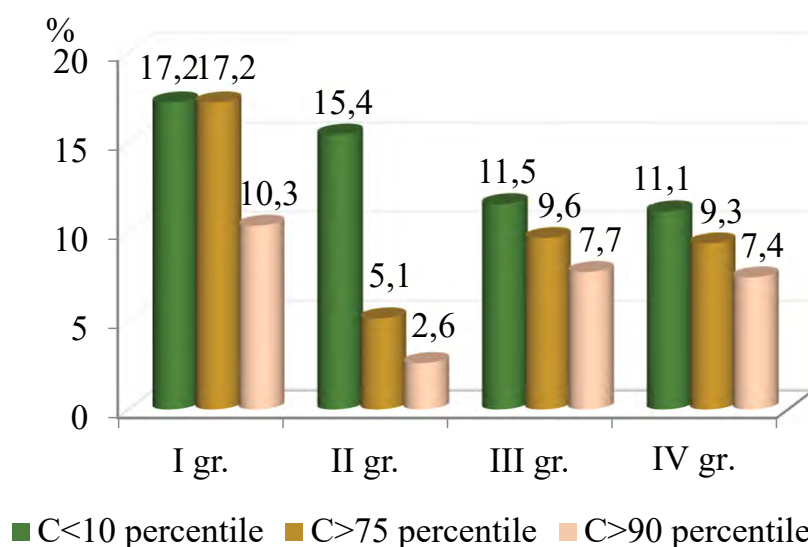


Fig. 5. Percentage of patients with different cortisol levels.

A decrease in C levels was observed, on average, in 13.2% of patients with OM. According to literature sources, reduced circulating cortisol concentrations may serve as a predictor for the development of post-traumatic stress disorder symptoms [10]; in this context, menstrual dysfunction may act as the stressor.

Dehydroepiandrosterone (DHEA) is the most abundant hormone in the peripheral circulation and serves as a precursor for the synthesis of various steroids. In addition to testosterone and dihydrotestosterone, the primary circulating androgens in females include DHEA and its sulfated form, DHEA-S. DHEA-S is more prevalent due to its longer half-life and lower metabolic clearance compared to DHEA [23, 24]. Both DHEA and DHEA-S exhibit antiglucocorticoid

properties, enabling them to counterbalance the effects of cortisol and offer protection against its prolonged action in stressful situations [25, 26, 27]. With increasing duration of OM, DHEA-S concentrations rose, whereas the proportion of patients with low DHEA-S levels declined (Fig. 6).

Analysis of the C/DHEA-S ratio revealed significant differences associated with the duration of the disorder (Fig. 7). In the early stages of OM, over 50% of adolescents exhibited an elevated C/DHEA-S ratio, primarily due to a reduction in DHEA-S. The interaction between cortisol and DHEA-S plays a vital role in maintaining the homeostasis of the stress response system. Disruption in the coordinated secretion of these hormones may impair the body's ability to effectively cope with stress.

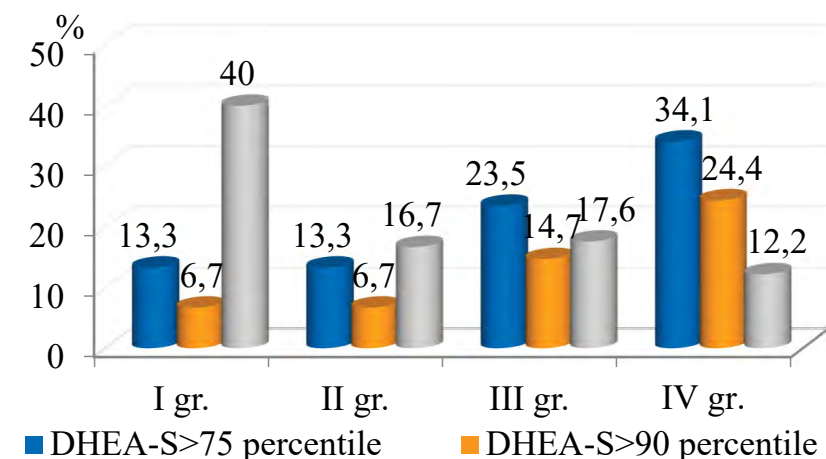


Fig. 6. Percentage of girls with OM and different levels of DHEA-S.

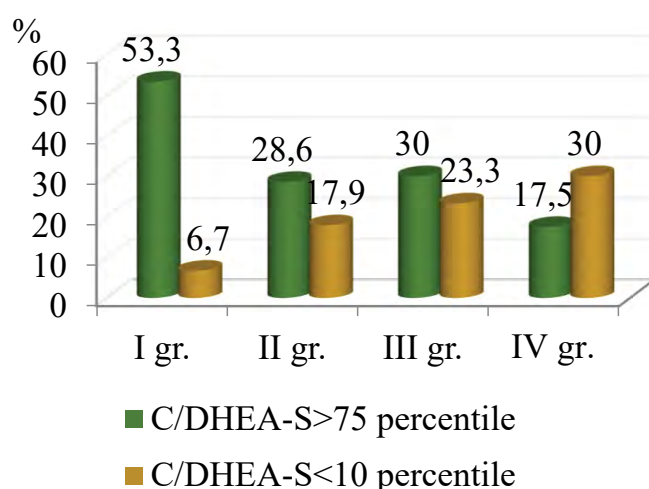


Fig. 7. Percentage of adolescent girls with different levels of the C/DHEA-S ratio.

In summary, menstrual disorders of the oligomenorrhea (OM) type are associated with dysregulation of both the hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes.

The menstrual cycle represents a vital biological rhythm regulated by the complex interaction of numerous hormones, including steroid hormones. Menstrual disorders constitute a significant clinical issue that demands a multifaceted approach [4, 28]. It is well established that any disturbances in steroid hormone secretion can lead to menstrual cycle irregularities. The sensitivity of the organism involves not only fluctuations in reproductive steroid levels but also in adrenal steroids, which are intricately linked to stress response mechanisms. These hormonal imbalances may result in marked alterations in emotional regulation, cognitive functioning, and behavioral patterns in adolescent girls. Early detection of menstrual irregularities is essential to reduce the risk of future reproductive dysfunction. A stable menstrual cycle is largely determined by the balance of reproductive and adrenal steroid hormones. Cycle irregularity often reflects disturbances in hormonal status and may itself act as a stressor for the adolescent organism. Nearly all steroid hormones contribute, to varying degrees, to the physiological responses to stress in the adolescent body.

The literature suggests that estrogens modulate neural processes involved in the regulation of stress responses, cognitive performance, and emotional balance. Low estradiol levels are associated with diminished stress resilience [19, 29]. The highest proportion of girls with reduced E_2 concentrations was observed at the onset of OM. As the duration of the disorder increased, the prevalence of low E_2 levels declined. A similar trend was observed for cortisol levels. In contrast, DHEA-S levels tended to rise with prolonged duration of the disorder.

At the onset of the disorders of OM type, low levels of E_2 , C, DHEA-S, along with elevated values of the C/DHEA-S ratio are commonly observed. These findings may indicate a reduction in adaptive capacity, often referred to as «adrenal fatigue»—a term popularized to describe physiological maladaptation to chronic stress exposure [30]. As the duration of OM increases, the proportion of adolescents with low E_2 and C levels decreases, while the percentage of patients with elevated concentrations of free T, 17-OH, DHEA-S, and T/ E_2 index increases. These hormonal changes are indicative of a pathophysiological shift toward polycystic ovary syndrome (PCOS)-like features. Concurrently, the percentage of adolescents with a high C/DHEA-S ratio decreases, whereas the proportion of those with a low ratio increases. The interplay between

cortisol and DHEA-S is a key component of the stress regulation system [31]. Traditionally, hormones of the HPG and HPA axes – namely, testosterone and cortisol – are thought to exert inhibitory or opposing effects on each other, and prior to puberty, these systems are often described as functionally competitive. However, during adolescence, they begin to operate in a coordinated manner, functioning synergistically to maintain physiological homeostasis [32]. Support for the coupling hypothesis is provided by strong positive correlations observed between C and T ($r=0.31$; $P<0.001$), between DHEA-S and C ($r=0.46$; $P<0.000$) and between free T and DHEA-S ($r=0.44$; $P<0.0005$). The C/DHEA-S ratio most accurately reflects the extent of «functional» hypercortisolemia. Notably, this ratio declines as the duration of OM increases. The upregulation of DHEA-S synthesis may suggest a compensatory protective role against the neurotoxic effects of glucocorticoids.

Collectively, these findings underscore the significant role of androgens in the pathogenesis of OM. The complexity of hormonal interactions identified in this study highlights pathogenetic characteristics of OM that evolve over time and must be considered in the development of individualized therapeutic strategies.

Conclusion

1. Menstrual dysfunction is closely associated with stress-related conditions. The interplay between sex and adrenal hormones plays a significant role in the pathogenesis of oligomenorrhea, influencing the clinical course of the disorder.

2. The levels of stress-related hormones vary considerably depending on the duration of OM. At the initial stage of the disorders of OM type, low levels of E_2 , C, and DHEA-S, along with elevated values of the C/DHEA-S ratio, are characteristic, indicating reduced adaptive capacity. As OM persists, the proportion of girls with elevated concentrations of free T, 17-OH, DHEA-S, T/E_2 ratio increases, reflecting features typical of PCOS.

3. The C/DHEA-S ratio, which reflects the functional status of the HPA axis, demonstrates specific patterns depending on the duration of OM. With prolonged OM, the percentage of adolescents with elevated C/DHEA-S ratios decreases, while the proportion with low values increases. This may reflect, on the one hand, a reduction in stress burden and, on the other, an exhaustion of adaptive reserves.

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

References:

1. Saei Ghare Naz M, Rostami Dovom M, Ramezani Tehrani F. The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab.* 2020;18(4): e106694. DOI: <https://doi.org/10.5812/ijem.106694>. PMID: 33613678; PMCID: PMC7887462.
2. Kwak Y, Kim Y, Baek KA. Prevalence of irregular menstruation according to socioeconomic status: A population-based nationwide cross-sectional study. *PLoS One.* 2019;14(3): e0214071. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214071>. PMID: 30889222; PMCID: PMC6424400.
3. Shamloo S, Alavi A, Nematpour K, Mirshekari Z, Taheri A. Menstrual Patterns and Disorders Among Adolescent Girls in Bandar Abbas, Iran. *Disease and Diagnosis.* 2020;9(4):148-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.34172/ddj.2020.04>
4. Wang Z, Baird DD, Williams MA, Jukic AMZ, Wilcox AJ, Curry CL, et al. Early-life menstrual characteristics and gestational diabetes in a large US cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2024;38(8):654-65. DOI: <https://doi.org/10.1111/ppe.13129>. PMID: 39607069; PMCID: PMC11603761.
5. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-81. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023. PMID: 29496507.
6. Laisk T, Kukuskina V, Palmer D, Laber S, Chen CY, Ferreira T, et al. Large-scale meta-analysis highlights the hypothalamic–pituitary–gonadal axis in the genetic regulation of menstrual cycle length. *Human Molecular Genetics.* 2018;27(24):4323-32. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy317>. PMID: 30202859; PMCID: PMC6276838.
7. Haryanti E, Legiran. Physiological endocrinology and causes of disorders of the menstrual cycle. *Science Midwifery.* 2023;11(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.35335/midwifery.v7i1.1211>
8. Pott J, Horn K, Zeidler R, Kirsten H, Ahnert P, Kratzsch J, et al. Sex-Specific Causal Relations between Steroid Hormones and Obesity-A Mendelian Randomization Study. *Metabolites.* 2021;11(11):738. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo11110738>. PMID: 34822396; PMCID: PMC8624973.
9. Shahid W, Noor R, Bashir MS. Effects of exercise on sex steroid hormones (estrogen, progesterone, testosterone) in eumenorrheic females: A systematic to review and meta-analysis. *BMC Women's Health.* 2024;24(1):354. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03203-y>. PMID: 38890710; PMCID: PMC11186217.
10. Zhang R, Wesevich V, Chen Z, Zhang D, Kallen AN. Emerging roles for noncoding RNAs in female sex steroids and reproductive disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;518:110875. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110875>. PMID: 32668269; PMCID: PMC7609472.
11. Carlson LJ, Shaw ND. Development of ovulatory menstrual cycles in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(3):249-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpap.2019.02.119>. PMID: 30772499; PMCID: PMC6570576.
12. Saei Ghare Naz M, Farahmand M, Dashti S, Ramezani Tehrani F. Factors affecting menstrual cycle developmental trajectory in adolescents: a narrative review. *Int J Endocrinol Metab.* 2022;20(1): e120438. DOI: <https://doi.org/10.5812/ijem.120438>. PMID: 35432553; PMCID: PMC8994833.
13. Sun BZ, Kangarloo T, Adams JM, Sluss PM, Welt CK, Chandler DW, et al. Healthy Post-Menarchal Adolescent Girls Demonstrate Multi-Level Reproductive Axis Immaturity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):613-23. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00595>. PMID: 30289507; PMCID: PMC6325170.
14. Ibanez MG, Horta MF, Campa JMG. Gynecological examination and most common abnormalities of the menstrual cycle in adolescence. *Pediatrica Integral [Internet].* 2022[citwd 2025 Apr 7];26(5):270-9. Available from: <https://www.pediatrintegral.es/2022-english/gynecological-examination-and-most-common-abnormalities-of-the-menstrual-cycle-in-adolescence/>.

15. Handa RJ, Sheng JA, Castellanos EA, Templeton HN, McGivern RF. Sex Differences in Acute Neuroendocrine Responses to Stressors in Rodents and Humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2022;14(9): a039081. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039081>. PMID: 35667789; PMCID: PMC9438783.
16. Cumberland AL, Hirst JJ, Badoer E, Wudy SA, Greaves RF, Zacharin M, et al. The Enigma of the Adrenarche: Identifying the Early Life Mechanisms and Possible Role in Postnatal Brain Development. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4296. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094296>. PMID: 33919014; PMCID: PMC8122518.
17. Chafkin JE, O'Brien JM, Medrano FN, Lee HY, Josephs RA, Yeager DS. A dual-system, machine-learning approach reveals how daily pubertal hormones relate to psychological well-being in everyday life. *Dev Cogn Neurosci.* 2022;58:101158. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101158>. PMID: 36368088; PMCID: PMC9650000.
18. Chronister BN, Gonzalez E, Lopez-Paredes D, Suarez-Torres J, Gahagan S, Martinez D, et al. Testosterone, estradiol, DHEA and cortisol in relation to anxiety and depression scores in adolescents. *J Affect Disord.* 2021;294:838-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.07.026>. PMID: 34375211; PMCID: PMC8992006.
19. Li SH, Graham BM. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(1):73-82. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)30358-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)30358-3). PMID: 27856395.
20. Simons PIHG, Valkenburg O, Bons JAP, Stehouwer CDA, Brouwers MCGJ. The relationships of sex hormone-binding globulin, total testosterone, androstenedione and free testosterone with metabolic and reproductive features of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(3): e00267. DOI: <https://doi.org/10.1002/edm2.267>. PMID: 34277990; PMCID: PMC8279613.
21. Duskova M, Kolatorova L, Simkova M, Sramkova M, Malikova M, Horackova L, et al. Steroid diagnostics of 21st century in the light of their new roles and analytical tools. *Physiol Res.* 2020;69(Suppl 2): S193-203. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934517>. PMID: 33094618; PMCID: PMC8603733.
22. Demirci T, Cengiz H, Varim C, Cetin S. The role and importance of auxiliary tests in differential diagnosis in patients with mildly high basal 17-OH-progesterone levels in the evaluation of hirsutism. *Turk J Med Sci.* 2020;50(8):1976-82. DOI: <https://doi.org/10.3906/sag-2004-263>. PMID: 32892549; PMCID: PMC7775709.
23. Yesiladali M, Yazici MGK, Attar E, Kelestimur F. Differentiating Polycystic Ovary Syndrome from Adrenal Disorders. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(9):2045. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092045>. PMID: 36140452; PMCID: PMC9498167.
24. Kater CE, Giorgi RB, Costa-Barbosa FA. Classic and current concepts in adrenal steroidogenesis: a reappraisal. *Arch Endocrinol Metab.* 2022;66(1):77-87. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000438>. PMID: 35263051; PMCID: PMC9991025.
25. Rosato E, Sciarra F, Anastasiadou E, Lenzi A, Venneri MA. Revisiting the physiological role of androgens in women. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2022;17(6):547-61. DOI: <https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2144834>. PMID: 36352537.
26. van Zuiden M, Haverkort SQ, Tan Z, Daams J, Lok A, Olff M. DHEA and DHEA-S levels in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;84:76-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.06.010>. PMID: 28668711.
27. Kokka I, Chrousos GP, Darviri C, Bacopoulou F. Measuring Adolescent Chronic Stress: A Review of Established Biomarkers and Psychometric Instruments. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(1):74-82. DOI: <https://doi.org/10.1159/000522387>. PMID: 35124668.
28. Draper CF, Duisters K, Weger B, Chakrabarti A, Harms AC, Brennan L, et al. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. *Sci Rep.* 2018;8(1):14568. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32647-0>. Erratum in: *Sci Rep.* 2019;9(1):5797. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41392-x>. PMID: 30275458; PMCID: PMC6167362.
29. Albert KM, Newhouse PA. Estrogen, Stress, and Depression: Cognitive and Biological Interactions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2019;15:399-423. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557>. PMID: 30786242; PMCID: PMC9673602.
30. Leistner C, Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol.* 2020;175:55-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64123-6.00004-7>. PMID: 33008543.
31. Shiotsuki K, Izawa S, Sugaya N, Kimura K, Ogawa N, Yamada KC, Nagano Y. Imbalance Between Salivary Cortisol and DHEA Responses Is Associated with Social Cost and Self-perception to Social Evaluative Threat in Japanese Healthy Young Adults. *Int J Behav Med.* 2020;27(3):316-24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12529-019-09835-x>. PMID: 31858447.
32. van der Valk ES, van der Voorn B, Iyer AM, Mohseni M, Leenen PJM, Dik WA, et al. Hair cortisol, obesity and the immune system: Results from a 3 year longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;134:105422. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105422>. PMID: 34666286.

ГОРМОНАЛЬНИЙ ДИСБАЛАНС ЯК ПРОЯВ СТРЕСУ ПРИ ФОРМУВАННІ ОЛІГОМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

В. О. Диннік¹, О. О. Диннік², С. В. Новохатська¹

Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»¹

(м. Харків, Україна),

Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», Навчально-науковий медичний інститут²

(м. Харків, Україна)

Резюме.

Стрес на даний час є найбільш значущим фактором, відповідальним за порушення репродуктивної функції, який став однією з найважливіших проблем здоров'я в суспільстві у ХІ столітті. Стрес є одним з елементів виникнення олігоменореї (ОМ), особливо зараз, коли в Україні йде повномасштабна війна.

Метою дослідження стало з'ясування особливостей вмісту стероїдних гормонів, у тому числі гормонів стресу, у дівчат-підлітків з олігоменореєю.

Матеріали і методи. Під наглядом знаходилося 193 дівчинки 12-18 років з ОМ, які були розподілені на групи у залежності від тривалості ОМ. Гормональне обстеження включало визначення в крові рівнів естрадіолу (Е₂), тестостерону (Т), кортизолу (К), 17-гідроксипрогестерону (17-ОН), дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), сексстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ). Розраховувалися індекси К/ДГЕА-С, вільного Т.

На всі медичні заходи було отримано письмову поінформовану згоду від кожного зареєстрованого учасника або їх батьків/опікунів. Протокол дослідження схвалено комітетом з біоетики та деонтології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (протокол № 7 від 25.11.2024 р.).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми «Statgraphics plus». Результати було проаналізовано за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу. Різниця в показниках вважалась достовірною при $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді середнього $\pm$ SD (стандартне відхилення) та розрахунку частот. Значимість різниці між групами оцінювалася за допомогою критеріїв Фішера, Wilcoxon-Mann-Whitney, χ^2 .

Робота виконана згідно плану НДР: «Вивчити механізми формування коморбідної патології у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції (первинною олігоменореєю і аномальними матковими кровотечами)» (№ ДР 0121U114425).

Результати. З'ясувалося, що на початку формування ОМ майже у кожної п'ятої дівчинки реєструвалися знижені рівні E_2 . При подальшому існуванні ОМ (на 2 і 3 році) питома вага підлітків з низькими цифрами E_2 зменшувалася, а кількість дівчат з високими значеннями E_2 зростала. Вважається, що E_2 окрім впливу на становлення репродуктивного потенціалу, пов'язаний також зі змінами настрою, особливо при його підвищеному рівні. Аналогічна тенденція простежувалася і відносно К. Рівень ДГЕА-С, навпаки, зі збільшенням тривалості захворювання зростає. На початку виникнення порушень за типом ОМ характерним є низькі рівні E_2 , К, ДГЕА-С, підвищені значення співвідношення К/ДГЕА-С, що може свідчити про зниження адаптаційних ресурсів організму дівчинки. З подовженням тривалості ОМ зростає питома вага дівчат з високою концентрацією вільного Т, 17-ОН, ДГЕА-С, індексу Т/ E_2 , що характерно для формування СПКЯ. Знижується відсоток підлітків з підвищеними значеннями співвідношення К/ДГЕА-С і зростає з низькими. Виявлено тісні позитивні кореляційні зв'язки К і Т ($r = 0,31$; $P < 0,001$), а також між ДГЕА-С і К ($r = 0,46$; $P < 0,000$) і вільним Т і ДГЕА-С ($r = 0,44$; $P < 0,0005$).

Висновки. Отримані дані дозволяють стверджувати, що формування ОМ пов'язано з дискоординацією діяльності адреналових і гонадних взаємовідносин, відповідальних не тільки за встановлення певних ланцюгів регуляції менструальної функції, але й асоційованих з реалізацією стресових подій і проявами дезадаптації.

Ключові слова: олігоменорея, дівчата-підлітки, стероїдні гормони, стрес.

Contact information:

Victoria Dynnik – MD, PhD, Deputy Director for Research at the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: viktoriadynnik@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7692-1856>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201724350>

Researcher ID: <https://researchid.co/rid103762>

Oleksandra Dynnik – PhD, assistant professor, Kharkiv National Medical University Department of Obstetrics and Gynecology № 1 (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: dynunja15@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-2760>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56293658900>

Researcher ID: <https://www.researchid.co/rid10566>

Svitlana Novokhatska – postgraduate of the department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive potential of girls, State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: novohatskaya1980@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1623-973X>

Контактна інформація:

Диннік Вікторія Олександрівна – доктор мед. наук, заступниця директора з наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (м. Харків, Україна)

e-mail: viktoriadynnik@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7692-1856>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201724350>

Researcher ID: <https://researchid.co/rid103762>

Диннік Олександра Олексіївна – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 1, Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)

e-mail: dynunja15@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-2760>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56293658900>

Researcher ID: <https://www.researchid.co/rid10566>

Новохатська Світлана Володимирівна – аспірантка відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (м. Харків, Україна)

e-mail: novohatskaya1980@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1623-973X>



Received for editorial office on 15/03/2025
Signed for printing on 20/06/2025

УДК: 618.3.06:618.14-006.363.03+618.15-008.87
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.16

ВАГІНАЛЬНИЙ МІКРОБІОМ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МАТКИ

О. В. Шевчук

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України»
(м. Київ, Україна)

Резюме

Вагінальна мікробіота відіграє важливу роль в здоров'ї жінок репродуктивного віку із гіперпроліферативними захворюваннями матки (ГПЗМ), зокрема, з аденоміозом, лейоміомою матки, поліпами та/або гіперплазією ендометрія.

Мета дослідження: вивчити особливості вагінального мікробіому у вагітних жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки.

Матеріали та методи. У нашому дослідженні ми вивчали вагінальний мікробом у 680 вагітних жінок репродуктивного віку, які спостерігались і розроджені у ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» протягом 2018-2024р. Із них до першої, основної групи увійшло 517 вагітних жінок із поєднанням ГПЗМ, які включали: ендометріоз матки (аденоміоз), лейоміому матки, поліпи ендометрія, залозисту гіперплазію ендометрія. Поліпи ендометрія та залозиста гіперплазія ендометрія були видалені до вагітності під час гістероскопії. 82 вагітні без ГПЗМ склали 2 групи порівняння та 81 здорова вагітна – 3 контрольну групу. Дослідження проспективне, когортне рандомізоване. Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та повноважень GCN/CN (1996р.) згідно з біометричними нормами з отриманням принципів конфіденційності та етики (вистяг з протоколу № 5 від 24.06.2020р. засідання комісії з біоетики та деонтології ДУ «ІПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України»). Статистичне оброблення результатів дослідження проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5,0 та Statistica 6,0. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак з нормальним розподілом. Описувальна статистика включала в себе розрахунок середніх арифметичних величин (М), середньоквадратичне відхилення (SD) та 95% довірчий інтервал (ДІ 95%). Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ($p < 0,05$).

Результати. Встановлено, що нормоценоз у вагітних жінок із ГПЗМ був виявлений у 40,8% обстежених. У вагітних із ГПЗМ частіше виявляли *Ureaplasma urealyticum* (18,3%), *Mycoplasma genitalium* (11,1%), CMV (61,8%) та HSV1 (87,3%). *Chlamydia trachomatis* виявлялась у 4,9% вагітних із ГПЗМ. Якщо у 2018-2020 рр. *Ureaplasma urealyticum* та *Mycoplasma genitalium* виявлялись в середньому у 31% вагітних із ГПЗМ, то в 2021-2024 рр. – у 9% жінок, *Chlamydia trachomatis* виявлялась у 2018-2020 рр. у 17%, в 2021-2024 рр. – в 3% вагітних із ГПЗМ. Виявлено збільшення контамінації піхви представниками облигатної анаеробної мікрофлори (20,3%) в основному за рахунок *Gardnerella vaginalis* та *Atopobium vaginae* на фоні дефіциту лактобацил ($p < 0,05$). Спектр аеробної умовно-патогенної мікрофлори в мікробіоті піхви вагітних жінок із ГПЗМ характеризувався переважанням *Escherichia Coli* (27,8%), *Streptococcus viridans* 20,0%, *Streptococcus faecalis* 19,3%.

Висновки. У вагітних жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки (аденоміозом, лейоміомою матки; перенесеними до вагітності поліпами ендометрію та/або гіперплазією ендометрію) виявлено порушення мікробіоценозу піхви, що проявлялось збільшення контамінації піхви представниками облигатної анаеробної та аеробної умовно-патогенної мікрофлори на фоні дефіциту лактобацил.

Ключові слова: вагітність, гіперпроліферативні захворювання матки, аденоміоз, лейоміома матки, поліпи ендометрію, гіперплазія ендометрія, вагінальний мікробіом.

Вступ

Важливість мікробіоти жіночих статевих шляхів для здоров'я матері та немовляти підтверджується зв'язками між дисбактеріозом цього тракту та негативними наслідками вагітності незважаючи на те, що етіологія порушень вагітності багатофакторна [1,2]. В останні роки все більше уваги приділяється жіночому здоров'ю, особливо щодо вагінального мікробіому [3-5]. Мікробіота різних локусів жіночого статевого тракту утворює континуум бактеріальних угруповань, які змінюються від піхви до яєчників, кидаючи виклик традиційному погляду на розвиток людського плоду як те, що відбувається в стерильному середовищі [6,7].

У жінок репродуктивного віку фізіологічні зміни, такі як зміни рівня гормонів, викликають коливання вагінального мікробіому [8]. Була зареєстрована виражена різниця між невагітними і вагітними жінками з погляду вагінального мікробіому: у вагітних жінок спостерігається різке зниження різноманітності та чисельності

вагінального мікробіому – переважання *Lactobacillus* spp., *Actinomycetales*, *Clostridiales* та *Bacteroidales* [9-11].

Інфекції сечовивідних шляхів, вагініт, післяпологові інфекції та пневмонія створюють проблеми в першу чергу для матері [12]. Для дитини несприятливі наслідки вагітності, пов'язані з материнськими інфекціями, – це викидні, мертвородження, передчасні пологи, низька маса тіла при народженні, а також неонатальна та перинатальна смертність [1].

Інфекції статевих шляхів різними патогенами, які можуть викликати значні проблеми зі здоров'ям як у матері, так і в їх плодів, стали серйозною проблемою суспільної охорони здоров'я в усьому світі через їх високу поширеність та ризик для вагітності [13]. Генітальні інфекції можуть мати тривалий перебіг, і жінки з цими інфекціями до вагітності також можуть мати підвищений ризик несприятливих наслідків, включаючи макросомію, передчасні пологи та мимовільний аборт [2]. Було виявлено безліч типів вірусних, бактеріальних, грибових та паразитар-

них інфекцій, які можуть вплинути на здоров'я вагітної жінки, перебіг вагітності та дитини після пологів [12,14].

Лейоміома матки (ЛМ) є найбільш поширеним доброякісним новоутворенням матки, зустрічається у 40-60% жінок репродуктивного віку з поширеністю від 5% до 69% [15-17] та підвищеною різноманітністю вагінальної мікробіоти у пацієнток [18]. Через аномальну форму порожнини матки і тиску на фалопієву трубу ЛМ часто пов'язана з порушенням фертильності, ускладненнями вагітності або її втратою, а також несприятливим акушерським прогнозом [19]. Акушерські ускладнення у жінок із ЛМ під час вагітності включають викидні, передчасні пологи, допологову кровотечу, неправильне предлежання, неправильне положення, утруднені пологи, післяпологову кровотечу, виворіт матки та післяпологовий сепсис [16]. В результаті ЛМ спостерігається збільшення числа оперативних пологів [16]. Ці ускладнення можуть окремо чи в поєднанні призводити до материнської смертності, якщо їх лікувати не належним чином.

Ендометріоз (Е) уражає приблизно 6-10% жінок репродуктивного віку в усьому світі [20-23]. Е – хронічний естрогензалежний стан, що визначається наявністю ендометріюїдної залози та стромы за межами порожнини матки [24]. Враховуючи, що деякі мікроби можуть стимулювати імунну систему, викликаючи запалення, у той час як частина з них допомагає підтримувати гомеостаз у хазяїна шляхом вироблення антимікробних сполук або навіть імуномодуючих сполук, дослідники на даний час вивчають можливість участі мікробіому у розвитку та прогресуванні Е [24,25]. Зміни в естроболомі, викликані дисбіозом, можуть викликати естроген-опосередковані патології, включаючи Е, а також рак ендометрію [26-30]. Рівень естрогену протягом усього життя жінки, починаючи з дитинства, статевого дозрівання та репродуктивного віку (менструація та вагітність) до менопаузи, сприяє змінам вагінальної мікробіоти, оскільки він корелює з поширеністю *Lactobacillus* spp. та pH піхви [31].

Цілком ймовірно, що мікробіота може відігравати роль у розвитку Е, впливаючи на епігенетичні, імунологічні та/або біохімічні функції хазяїна [24]. Оскільки вважається, що аномальна запальна реакція та активація імунних клітин у черевній порожнині відіграють роль у патогенезі Е, зв'язок між мікробіотою та Е є можливим. Дисбактеріоз призводить до підвищення рівня естрогену у кровообігу, що може стимулювати зростання ектопічних ендометріюїдних вогнищ та запальну активність у них [24]. В останні роки широко вивчається зв'язок між порушеною мікробіотою піхви і гінекологічними та акушерськими наслідками, особливо бактеріальним вагінозом [1, 32-34], інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) [3].

Мета дослідження. Вивчити особливості вагінального мікробіому у вагітних жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки.

Матеріали та методи дослідження

Вагінальний мікробіом досліджено у 680 вагітних жінок репродуктивного віку, які спостерігались і народжені у відділенні гнійно-запальних захворювань

в акушерстві та знаходились на лікуванні і обстеженні у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінок або в жіночій консультації ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» протягом 2018-2024р. Із них до першої, основної групи увійшло 517 вагітних жінок із поєднанням ГПЗМ, які включали: Е матки (аденоміоз) (N80.0, за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду), ЛМ (D25) 4-7 тип за класифікацією Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), поліпи ендометрія (N84.0), залозисту гіперплазію ендометрія (N85.0). ГПЗМ у обстежених вагітних були виявлені до вагітності з використанням ультразвукового дослідження, лапароскопії та гістероскопії. Поліпи ендометрія та залозиста гіперплазія ендометрія були видалені до вагітності під час ГС. 82 вагітні без ГПЗМ склали 2 групу порівняння та 81 здорова вагітна – 3 контрольну групу.

Для оцінки вагінального мікробіому проводили мікроскопічне дослідження вагінальних виділень, бактеріологічний посів з визначенням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та антимікотиків у вагітних із ГПЗМ. Мікробіологічні дослідження та облік результатів здійснювали згідно Наказу № 1614 МОЗ України від 03.08.2021 р. «Порядок здійснення епідеміологічного нагляду та ведення обліку інфекційних хвороб, пов'язаних з наданням медичної допомоги», Наказу № 1766 МОЗ України від 19.08.2021 р. «Про затвердження Порядку епідеміологічного нагляду за протимікробною резистентністю». Інфекційний скринінг у жінок оцінено за мікроскопією вагінального мазка, забарвленого за Грамом, посівом вагінального вмісту для виявлення та оцінки факультативно-анаеробної групи мікроорганізмів і мікроаерофілів, ДНК-діагностикою інфекцій, що передаються статевим шляхом (хламідії, уреаплазми, мікоплазми, цитомегаловірус і вірус простого герпесу).

Бактеріологічний аналіз вмісту піхви включав дослідження аеробної (стафілококів, стрептококів, кишкової палички, ентеробактерій, грибів роду *Candida* та ін.) та анаеробної флори (лактобацил, бактероїдів та ін.). Бактеріологічні дослідження проводили якісним методом з використанням набору селективних диференціально-діагностичних поживних середовищ. Посіви здійснювали методом секторного посіву на щільні поживні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори. Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до «Визначника бактерій Берджі» [35]. Ідентифікацію виділених штамів бактерій за морфологічними, культуральними, тинкторіальними та біохімічними властивостями проводили на автоматичному бактеріологічному аналізаторі Vitek 2 Compact 15 (bio Merieux, Франція) за допомогою наборів реагентів для ідентифікації грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів та ідентифікації грибів. При тривалих виділеннях із піхви, які не піддавались терапії та при бак-вагінозі проводили розширене молекулярно-біологічне дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори вагінальних виділень у жінок за допомогою

комплексної кількісної полімеразно ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу, що включало 10 показників бактеріального вагінозу, хламідій, уреаплазм.

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та повноважень GCNICN (1996р.) згідно з біометричними нормами з дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг з протоколу № 5 від 24.06.2020р. засідання комісії з біоетики та деонтології ДУ»ІПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України»). Статистичне оброблення результатів дослідження проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5,0 та Statistica 6,0. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак

з нормальним розподілом. Описувальна статистика включала в себе розрахунок середніх арифметичних величин (М), середньоквадратичне відхилення (SD) та 95% довірчий інтервал (ДІ 95%). Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

При поступленні у стаціонар або на амбулаторному етапі усім обстеженим вагітним проводилось бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вагінальних виділень. Це дало можливість визначити основні порушення мікроценозу піхви у обстежених вагітних (табл. 1).

Таблиця 1

Мікроценоз піхви у обстежених вагітних, абс.ч.(%)

Мікроценоз піхви	Обстежені вагітні, групи		
	1, n=517	2, n=82	3, n=81
Нормоценоз	211 (40,8)*^	56 (68,3)^	67 (82,7)
Вагініт	149 (28,8)*^	6 (7,3)^	2 (2,5)
Бактеріальний вагіноз	68 (13,2)^	8 (9,8)	7 (8,6)
Кандидозний вагініт	88 (17,0)	12 (10,9)^	5 (6,2)

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників 2 групи ($p < 0,05$);

^ – різниця достовірна відносно показників 3 групи ($p < 0,05$).

Як видно із наведених даних, нормоценоз у вагітних жінок із ГПЗМ був виявлений у 40,8% обстежених, що майже вдвічі менше, ніж у 3 групі та на 27,5% менше, ніж у 2 групі ($p < 0,05$). У вагітних із ГПЗМ частіше зустрічався вагініт (35,4%), а у жінок 2 та 3 групи – бактеріальний вагіноз (відповідно 20,7% та 9,9%).

З метою визначення етіологічної причини інфекційного процесу у 306 вагітних з вагінітом та бактеріальним вагінозом основної, у 26 пацієнток групи порівняння та у 14 – контрольної групи виконано ПЛР-діагностику виділень із піхви методом ампліфікації нуклеїнових кислот у режимі реального часу (табл. 2).

Таблиця 2

Спектр виявлених ІПСШ у вагітних із ГПЗМ

ІПСШ	Обстежені вагітні, групи		
	1, n=306	2, n=26	3, n=14
Chlamydia trachomatis	15 (4,9)	-	-
Ureaplasma urealyticum	56 (18,3)*^	3 (11,5)^	1 (7,1)
Mycoplasma genitalium	34 (11,1)*	1 (3,8)^	-
Trichomonas vaginalis	2 (0,6)	-	-
Neisseria gonorrhoeae	1 (0,3)	-	-
Cytomegalovirus	189 (61,8)*^	9 (34,6)^	3 (21,4)
Herpes simplex virus type II	23 (7,5)*	1 (3,8)	-
type I	267 (87,3)*^	19 (73,1)	9 (64,3)

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників 2 групи ($p < 0,05$);

^ – різниця достовірна відносно показників 3 групи ($p < 0,05$).

У вагітних із ГПЗМ частіше виявляли Ureaplasma urealyticum (18,3%), Mycoplasma genitalium (11,1%), CMV (61,8%) та HSVI (87,3%). Необхідно відмітити, що якщо у 2017-2020 рр. Ureaplasma urealyticum та Mycoplasma genitalium виявлялись в середньому у 31% обстежених основної групи, то в 2021-2024 рр. – у 9% жінок. Chlamydia trachomatis виявлені у 15 (4,9%) обстежених основної групи (в 2017-2020 рр. вони виявлялись в середньому у 17%, в 2021-2024 рр. – в 3% обстежених основної групи). Серед обстежених пацієнток 2 та 3 групи нами не було виявлено гонореї, трихомоніазу. В основній групі Trichomonas vaginalis

була виявлена у 2 (0,6%) та Neisseria gonorrhoeae – у 1 (0,3%) жінок.

Серед збудників вірусної етіології у обстежених жінок основної групи частіше виявлялась наявність представників CMV (61,8%), вірусу простого герпесу II типу (7,5%). Клінічним варіантом протікання вірусної інфекції у жінок основної групи (CMV – у 93,7%, HSVII-5,2%) було вірусоносійство, активна форма виявлена (CMV – у 6,3% пацієнток, HSVII – у 2,3%) обстежених.

Після виключення абсолютних патогенів проведено бактеріологічне дослідження біологічного матеріалу із піхви у вагітних з порушеним мікроценозом (табл. 3).

Таблиця 3

Спектр мікроорганізмів у вагітних жінок при бактеріологічному дослідженні виділень із піхви.

Мікрофлора	Обстежені вагітні, групи					
	1, n=306		2, n=26		3, n=14	
	абс.ч.(%)	IgKYO/мл	абс.ч.(%)	IgKYO/мл	абс.ч.(%)	IgKYO/мл
Staphylococcus epidermidis	61 (19,9) [^]	4,6±0,02	6 (23,1)	3,8±0,02	4 (28,6)	4,2±0,02
Staphylococcus aureus	27 (8,8) [*]	4,9±0,03	1 (3,8)	4,2±0,03	-	-
Staphylococcus agalactiae	49 (16,0) [^]	5,1±0,01 [^]	3 (11,5) [^]	4,1±0,01	1 (7,1)	4,1±0,01
Staphylococcus epidermidis hemolytic	39 (12,7) [^]	4,6±0,02 [^]	2 (7,3)	3,2±0,02	1 (7,1)	3,6±0,01
Streptococcus pyogenes	18 (5,9) [*]	5,2±0,03 [*]	1 (3,8)	4,3±0,02	-	-
Escherichia Coli	83 (27,8) [^]	5,8±0,04 [^]	4 (15,4)	4,3±0,03	1 (7,1)	4,1±0,02
Enterococcus faecalis	48(15,7) [^]	5,7±0,03 [*]	2 (7,7)	4,8±0,02	1 (7,1)	4,2±0,03
Escherichia Coli hemolytic	43 (14,1) [*]	5,4±0,02	1 (3,8)	4,2±0,03	-	-
Streptococcus faecalis	59 (19,3) [^]	5,6±0,03	2 (7,7)	3,8±0,02	1 (7,1)	4,1±0,02
Klebsiella spp.	36 (11,8) [^]	5,8±0,04	2 (7,7)	3,9±0,03	1 (7,1)	3,7±0,01
Corynebacterium spp.	47 (15,4) [^]	4,7±0,07	2 (7,7)	3,2±0,01	1 (7,1)	-
Streptococcus viridans	64 (20,0) [^]	5,1±0,01	3 (11,5) [^]	3,8±0,02	1 (7,1)	-
Enterobacter aeroginoza	49 (16,0) [*]	4,6±0,03	1 (3,8)	-	-	-
Candida albicans	96 (31,4) [^]	5,9±0,03	5 (19,2)	4,6±0,02	2(14,2)	4,2±0,01
Lactobacillus spp.	217(70,9) [^]	3,9±0,05	22(84,6) [^]	4,5±0,04	13(92,9)	6,1±0,05
Посіви стерильні	34 (11,1) [^]	-	3 (11,5) [^]	-	3 (21,4)	-

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників 2 групи (p<0,05);

[^] – різниця достовірна відносно показників 3 групи (p<0,05).

У вагітних із ГПЗМ мікробіота піхви відрізнялась від такої у пацієнток контрольної та групи порівняння (табл. 3) більшим вмістом Escherichia Coli в 1,7 разів (27,8% проти 15,4%) в 2 групі; в 3,8 разів (27,1% проти 7,1%) проти 3 групи (p<0,05). Enterococcus faecalis, Streptococcus faecalis, Klebsiella spp., Corynebacterium spp. майже вдвічі частіше зустрічались у вагітних 1 групи (p<0,05), ніж в 2 та 3 групах. Кількість грибів роду Candida у вагінальній мікробіоті жінок із ГПЗМ перевищувала показники у жінок 2 групи майже вдвічі (табл. 3). Збільшення частоти та кількісного рівня грибів роду Candida albicans може бути пов'язане із збільшенням синтезу гормонів стресу. Активізація гормонів стресу сприяє значному збільшенню концентрації глікогену у вагінальному секреті, який є субстратом для грибів роду Candida. У вагітних із ГПЗМ мікробні чинники виявлялись переважно з середнім та високим ступенем мікробного обсіменіння, у жінок 2 та 3 групи в основному низького ступеня (табл. 3).

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити припущення, що накопичення біомаси чинників до вищої числової межі (високе мікробне число) сприяє потенціюванню патогенних властивостей мікроорганізмів, які спричиняють загострення запальних захворювань піхви у жінок із ГПЗМ. Слід підкреслити, що відповідно до даних літератури [36,37], кокова мікрофлора та гриби роду Candida мають значення для підтримки запальних захворювань слизових оболонок у зв'язку із особливостями збудника.

Вагітним, у яких були клінічні прояви вагініту (N76.0, N76.1 за МКХ-10) (рясні виділення, свербіж), дисбактеріоз за даними бактеріоскопії; перенесені в анамнезі ППСШ, були проведені дослідження біоценозу піхви – молекулярна діагностика бактеріального вагінозу. У вагітних жінок із ГПЗМ виявлено найбільший вміст і різноманіття облигатних анаеробів у вагінальному мікробіоті (табл. 4).

Таблиця 4

Облігатні анаероби, асоційовані з бактеріальним вагінозом у обстежених вагітних.

Мікрофлора	Обстежені вагітні, групи		
	1, n=105	2, n=17	3, n=8
Gardnerella vaginalis	61 (58,1) [^]	7 (41,2) [^]	3 (37,5)
Atopobium vaginae	44 (41,9) [^]	5 (29,4) [^]	1 (12,5)
Mobiluncus spp.	31 (29,5) [^]	3 (17,6) [^]	1 (12,5)
Megasphaera Type 1	13 (12,4) [*]	1 (5,9)	-
Bacterial vaginosis-associated bacteria 2	9 (8,6) [*]	1 (5,9)	-
Bacteroides fragilis	8 (7,6) [*]	1 (5,9)	-

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників 2 групи (p<0,05);

[^] – різниця достовірна відносно показників 3 групи (p<0,05).

У вагітних із ГПЗМ виявлено зростання таксонів бактерій, пов'язаних із бактеріальним вагінозом в мікрофлорі піхви. В складі анаеробного спектру

мікрофлори у жінок із ГПЗМ переважали Gardnerella vaginalis та Atopobium vaginae, їх частота майже вдвічі перевищувала показники 2 та 3 групи (p<0,05),

(табл. 4). Bacterial vaginosis-associated bacteria виявлена у 9 (8,6%) вагітних із ГПЗМ (табл. 4). У жінок 3 групи вагінальний мікробіом відрізнявся меншим різноманіттям облигатних анаеробів, хоча у 3 (37,5%) пацієнток були виявлені *Gardnerella vaginalis*.

Lactobacillus spp. виявлені у 368(71,2%) обстежених вагітних основної групи, в 3 групі – у 77(95,1%) жінок та в 2 групі у 69(84,1%) обстежених ($p<0,05$). Кількісні показники *Lactobacillus* spp. були знижені в усіх обстежених жінок основної групи. Значне зниження *Lactobacillus* spp. у вагітних із ГПЗМ може свідчити про зниження захисної ролі лактобацил в підтримці здорового вагінального вмісту, що узгоджується з даними літератури [1].

Порівняльний аналіз показав, що багато збудників зустрічались в асоціації, що має особливе значення для розробки методів лікування [34]. Моноінфекція виявлялась тільки у 54 (17,6%) жінок основної групи. У складі бактеріальних асоціацій переважала облигатна анаеробна мікрофлора.

Висновки

У вагітних жінок із ГПЗМ (лейоміомою та аденоміозом матки, перенесеними до вагітності поліпектомією та вишкрібанням стінок порожнини матки з приводу

поліпів та/або гіперплазією ендометрію) нормоценоз виявлявся у 40,8%, що майже вдвічі менше, ніж у контрольній та у групі порівняння ($p<0,05$).

Вивчення вагінального мікробіому вагітних із ГПЗМ свідчить про збільшення контамінації піхви представниками облигатної анаеробної мікрофлори (20,3%) в основному за рахунок *Gardnerella vaginalis* та *Atorobium vaginae* на фоні дефіциту лактобацил ($p<0,05$). У спектрі аеробної умовно-патогенної мікрофлори в мікробіоті піхви вагітних жінок із ГПЗМ переважали *Escherichia Coli* (83 (27,8%), *Streptococcus viridans* (64 (20,0%) та *Streptococcus faecalis* (59 (19,3%). Кількісні показники контамінації піхви ешеріхіями з гемолітичними властивостями перевищували діагностичний рівень ($\lg 5,4$ КУО/мл).

Спектр виявлених ППШ свідчить, що *Chlamydia trachomatis* виявлялись в середньому у 15 (4,9%) обстежених основної групи, *Ureaplasma urealyticum* у 56 (18,3%), *Mycoplasma genitalium* – у 34 (11,1%) вагітних, що значно перевищувало показники контрольної та групи порівняння ($p<0,05$). Виявлено зменшення цих інфекцій в динаміці спостереження з 2018 по 2024 р. майже втричі. Отримані результати вказують на значні якісні відмінності показників виявлення асоціацій збудників мікроорганізмів у обстежених вагітних жінок.

Література:

1. Mendz GL. The Vaginal Microbiome during Pregnancy in Health and Disease. Appl. Microbiol. 2023;3(4):1302-38. DOI: <https://doi.org/10.3390/applmicrobiol3040089>
2. Zeng M, Yang L, Mao Y, He Y, Li M, Liu J, et al. Preconception reproductive tract infections status and adverse pregnancy outcomes: a population-based retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22(1):501. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04836-3>. PMID: 35725418; PMCID: PMC9208112.
3. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. Nat Med. 2019;25(6):1012-21. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>. PMID: 31142849; PMCID: PMC6750801.
4. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:631972. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972>. PMID: 33898328; PMCID: PMC8058480.
5. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nat Commun. 2017;8(1):875. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>. PMID: 29042534; PMCID: PMC5645390.
6. NIH Human Microbiome Portfolio Analysis Team. A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, Fiscal Years 2007-2016. Microbiome. 2019;7(1):31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0620-y>. PMID: 30808411; PMCID: PMC6391833.
7. Nakama C, Thompson B, Szybala C, McBeth A, Dobner P, Zwickey H. The Continuum of Microbial Ecosystems along the Female Reproductive Tract: Implications for Health and Fertility. Pathogens. 2022;11(11):1244. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens11111244>. PMID: 36364994; PMCID: PMC9693519.
8. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. Transl Res. 2012;160(4):267-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.008>. PMID: 22683415; PMCID: PMC3444549.
9. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta TA, Coarfa C, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. PLoS One. 2012;7(6): e36466. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036466>. PMID: 22719832; PMCID: PMC3374618.
10. Noyes N, Cho KC, Ravel J, Forney LJ, Abdo Z. Associations between sexual habits, menstrual hygiene practices, demographics and the vaginal microbiome as revealed by Bayesian network analysis. PLoS One. 2018;13(1): e0191625. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191625>. PMID: 29364944; PMCID: PMC5783405.
11. Nelson TM, Borgogna JC, Michalek RD, Roberts DW, Rath JM, Glover ED, et al. Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. Sci Rep. 2018;8(1):852. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14943-3>. PMID: 29339821; PMCID: PMC5770521.
12. Chang DH, Shin J, Rhee MS, Park KR, Cho BK, Lee SK, et al. Vaginal Microbiota Profiles of Native Korean Women and Associations with High-Risk Pregnancy. J Microbiol Biotechnol. 2020;30(2):248-58. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.1908.08016>. PMID: 31838792; PMCID: PMC9728229.
13. Alonzo Martínez MC, Cazorla E, Canovas E, Martínez-Blanch JF, Chenoll E, Climent E, et al. Study of the Vaginal Microbiota in Healthy Women of Reproductive Age. Microorganisms. 2021;9(5):1069. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051069>. PMID: 34063526; PMCID: PMC8156707.
14. Ozcan G, Vatansever C, Paerhati E, Turgal M, Gursoy T, Cekic SG, et al. The vaginal microbiome composition during pregnancy in a region comprising different ethnic origins. Arch Gynecol Obstet. 2024;310(1):369-75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07560-9>. PMID: 38771532.

15. National Institute of Child Health and Human Development. What Infections Can Affect Pregnancy? NIH Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [Internet]. 2021[update 2021 Apr 27; cited 2025 Mar 6]. Available from: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/pregnancy/conditioninfo/infections>
16. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501-12. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640>. PMID: 28296146.
17. by Hassan Salah Abduljabbar, editor. *Obstetrics*. 2017[cited 2025 Mar 3]. 200p. Dagogo Semenitari Abam, Terhemen Kasso. Uterine Fibroids and Pregnancy: A Review of the Challenges. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/57643> DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.71761>
18. Don EE, Landman AJEMC, Vissers G, Jordanova ES, Post Uiterweer ED, de Groot CJM, et al. Uterine Fibroids Causing Preterm Birth: A New Pathophysiological Hypothesis on the Role of Fibroid Necrosis and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8064. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23158064>. PMID: 35897637; PMCID: PMC9331897.
19. Zhang PP, He XP, Tang W, Chen HW, Han YY. Alterations in vaginal microbiota in uterine fibroids patients with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation. *Front Microbiol*. 2023;14:1138962. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1138962>. PMID: 37138604; PMCID: PMC10150040.
20. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Giannubilo SR, Tranquilli AL. Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(4):484-8. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.921675>. PMID: 24803127.
21. Ser HL, Au Yong SJ, Shafiee MN, Mokhtar NM, Ali RAR. Current Updates on the Role of Microbiome in Endometriosis: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2023;11(2):360. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020360>. PMID: 36838325; PMCID: PMC9962481.
22. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:795976. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/795976>. PMID: 26247027; PMCID: PMC4515278.
23. Dai Y, Zhou Y, Zhang X, Xue M, Sun P, Leng J, et al. Factors associated with deep infiltrating endometriosis versus ovarian endometrioma in China: a subgroup analysis from the FEELING study. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):205. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0697-7>. PMID: 30577792; PMCID: PMC6303976.
24. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.10.003>. PMID: 25465987.
25. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, Brocal VP, Dinleyici EC, Moya A, et al. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Sci Rep*. 2019;9(1):2204. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39700-6>. PMID: 30778155; PMCID: PMC6379373.
26. Gupta P, Singh MP, Goyal K. Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Front Public Health*. 2020;8:326. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00326>. PMID: 32793540; PMCID: PMC7393601.
27. Wei W, Zhang X, Tang H, Zeng L, Wu R. Microbiota composition and distribution along the female reproductive tract of women with endometriosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00356-0>. PMID: 32299442; PMCID: PMC7161132.
28. Le N, Cregger M, Brown V, Loret de Mola J, Bremer P, Nguyen L, et al. Association of microbial dynamics with urinary estrogens and estrogen metabolites in patients with endometriosis. *PLoS One*. 2021;16(12): e0261362. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261362>. PMID: 34914785; PMCID: PMC8675749.
29. Svensson A, Brunkwall L, Roth B, Orho-Melander M, Ohlsson B. Associations Between Endometriosis and Gut Microbiota. *Reprod Sci*. 2021;28(8):2367-77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00506-5>. PMID: 33660232; PMCID: PMC8289757.
30. Le N, Cregger M, Fazleabas A, Braundmeier-Fleming A. Effects of endometriosis on immunity and mucosal microbial community dynamics in female olive baboons. *Sci Rep*. 2022;12(1):1590. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05499-y>. PMID: 35102185; PMCID: PMC8803974.
31. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>. PMID: 28778332.
32. Kaliannan K, Robertson RC, Murphy K, Stanton C, Kang C, Wang B, et al. Estrogen-mediated gut microbiome alterations influence sexual dimorphism in metabolic syndrome in mice. *Microbiome*. 2018;6(1):205. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0587-0>. PMID: 30424806; PMCID: PMC6234624.
33. Dong W, Wang S, Wang X, Xu G, Liu Q, Li Z, et al. Characteristics of Vaginal Microbiota of Women of Reproductive Age with Infections. *Microorganisms*. 2024;12(5):1030. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12051030>. PMID: 38792859; PMCID: PMC11124179.
34. Muzny CA, Laniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(1):59-65. DOI: <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000620>. PMID: 31789672; PMCID: PMC7265982.
35. Dubchak A, Milievskiy A. Modern methods of treatment of cervix inflammatory diseases in women of reproductive age. Literature review. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018;1:16-20. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.39.16-20>
36. Дубчак АС, Мілевський ОВ, Довгань ОМ. Імунотерапія в комплексному лікуванні запальних захворювань внутрішніх статевих органів. *Здоров'я жінки*. 2014;1:152-6.
37. Gudnadottir U, Debelius JW, Du J, Hugerth LW, Danielsson H, Schuppe-Koistinen I, et al. The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):7926. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12007-9>. PMID: 35562576; PMCID: PMC9106729.
38. Протченко ПЗ. Загальна мікробіологія, вірусологія, імунологія. Навч. Посібник. Одеса: Одес. держ. ун-т, 2002. 298 с.
39. Petricevic L, Ruhnke M, Schaller M, Schaefer APA, Sustr V, Willinger B, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021;64(6):583-602. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.13248>. PMID: 33529414; PMCID: PMC8248160.
40. Sun Z, Ge X, Qiu B, Xiang Z, Jiang C, Wu J, et al. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and probiotic therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1123026. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1123026>. PMID: 36816582; PMCID: PMC9936092.

VAGINAL MICROBIOME IN PREGNANT WOMEN WITH UTERINE HYPERPROLIFERATIVE DISEASES

O. Shevchuk

DU «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)**Summary.**

The vaginal microbiota plays a critical role in the reproductive health of women with hyperproliferative uterine diseases (HPD), particularly in those with adenomyosis, uterine leiomyoma, polyps, and/or endometrial hyperplasia.

The purpose of the study: to investigate the characteristics of the vaginal microbiome in pregnant women diagnosed with HPD.

Materials and methods. This prospective, randomized cohort study analyzed the vaginal microbiome in 680 pregnant women of reproductive age who were monitored and delivered at the State Institution «Ukrainian Center for Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» between 2018 and 2024. The first, main group included 517 pregnant women diagnosed with HPD, comprising uterine endometriosis (adenomyosis), uterine leiomyoma, endometrial polyps, and glandular endometrial hyperplasia. Endometrial polyps and glandular hyperplasia had been surgically removed via hysteroscopy prior to pregnancy. The second, comparison group consisted of 82 pregnant women without HPD, while the third, control group included 81 healthy pregnant women. The study was conducted in accordance with the basic principles of the Helsinki Declaration on Biometric Research and the powers of the GCNICN (1996) in accordance with biometric standards and in compliance with the principles of confidentiality and ethics (excerpt from Protocol № 5 of 24 June 2020 of the meeting of the Commission on Bioethics and Deontology of the State Institution 'IPAG named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine'). Statistical processing of the research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 software. Parametric methods were used for quantitative characteristics with normal distribution. Descriptive statistics included the calculation of arithmetic means (M), standard deviation (SD) and 95% confidence interval (CI 95%). Differences in mean values were considered significant with a probability level of at least 95% ($p < 0.05$).

Results. Normocenosis was identified in 40.8% of pregnant women with HPD. Among this group, *Ureaplasma urealyticum* (18.3%), *Mycoplasma genitalium* (11.1%), cytomegalovirus (CMV, 61.8%), and herpes simplex virus type I (HSV-I, 87.3%) were detected with higher frequency. *Chlamydia trachomatis* was found in 4.9% of pregnant women with HPD. Between 2018 and 2020, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* were detected in approximately in 31% of pregnant women with HPD, whereas this figure decreased to 9% between 2021 and 2024. *Chlamydia trachomatis* detection in pregnant women with HPD dropped from 17% in 2018-2020 to 3% in 2021-2024. An increase in vaginal colonization by obligate anaerobic microorganisms (20.3%), primarily *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae*, was observed against a background of lactobacilli deficiency ($p < 0.05$). The aerobic opportunistic microbiota in the vaginal flora of pregnant women with HPD was dominated by *Escherichia coli* (27.8%), *Streptococcus viridans* (20.0%), and *Streptococcus faecalis* (19.3%).

Conclusions. In pregnant women with hyperproliferative uterine diseases (adenomyosis, uterine leiomyoma, and/or a history of endometrial polyps or hyperplasia), alterations in vaginal microbiocenosis were identified. These were characterized by increased colonization by obligate anaerobic and aerobic opportunistic microorganisms, accompanied by a marked deficiency of lactobacilli.

Keywords: Pregnancy; Hyperproliferative Diseases of the Uterus; Adenomyosis; Uterine Leiomyoma; Endometrial Polyps; Endometrial Hyperplasia; Vaginal Microbiome.

Контактна інформація:

Шевчук Олександр Валерійович – к.мед.н., старший науковий співробітник відділення профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» (м.Київ, Україна)

e-mail: ginekologalex@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0936-2759>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABE-1732-2021>

Contact information:

Oleksandr Shevchuk – PhD in Medicine, Senior Researcher at the Department of Prevention and Treatment of Purulent and Inflammatory Diseases in Obstetrics, All-Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

e-mail: ginekologalex@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0936-2759>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABE-1732-2021>



Надійшло до редакції 06.04.2025 р.

Підписано до друку 20.06.2025 р.

УДК: 618.2/3-092

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.17

АНАЛІЗ СТРУКТУРИ ВАД РОЗВИТКУ ПЛОДІВ У I ТА II ТРИМЕСТРАХ ВАГІТНОСТІ

**О. М. Кетова, Ю. А. Орлова, А. М. Громова,
В. А. Бережна, В. М. Шафарчук,
В. І. Льченко**

Полтавський державний медичний університет МОЗ України
(м. Полтава, Україна)

Резюме

Частота вроджених вад розвитку (ВВР) є серйозною медичною та соціальною проблемою як в Україні, так і в світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ВВР зустрічаються в середньому у 1 з 33 новонароджених. Це означає, що кожного року в світі близько 8 мільйонів дітей народжуються з різними вадами розвитку. В Україні ситуація з ВВР також є серйозною проблемою охорони здоров'я.

Метою даного дослідження був аналіз випадків переривання вагітностей за медичними показаннями з боку ембріонів та плодів у терміні до 22 тижнів вагітності у Полтаві та Полтавській області за 2022-2024 роки.

Матеріали і методи. Проведено дослідження 142 випадків переривання вагітності за медичними показаннями з приводу ВВР ембріонів. Зокрема оцінювали: вік та соціальний статус батьків, наявність екстрагенітальної та спадкової патології у них, акушерсько-гінекологічний анамнез, захворювання під час даної вагітності, дані ультразвукових, біохімічних, неінвазивних скринінгів та патологоанатомічних висновків. УЗД було проведено у 100% вагітних. Перинатальний біохімічний скринінг був проведений 45,7% і включав у термінах 11-16 тижнів вагітності: АФП, β -ХГ людини та РАРР-А. Для того, щоб коректно порівнювати результати, враховували відхилення рівня маркера від норми, зважаючи на кратність медіани у кожному конкретному випадку в залежності від терміну вагітності. Пренатальний неінвазивний тест був проведений 14,1% вагітним, хоріонцентез 2,8%. Жінки, включені у дослідження, підписували інформовану добровільну згоду після проведеної співбесіди про мету і доцільність обстежень. Всі дослідження проводились за принципами Гельсінської декларації та погоджені локальним протоколом біоетики Полтавського державного медичного університету № 236 від 20.03.2025. Дані обчислювалися за допомогою програми STATISTICA, результати обчислені за допомогою методів описової статистики. Кількісні дані були представлені як середні значення та стандартні відхилення ($M \pm SD$). Якісні дані представлені як частоти та відсоткові співвідношення. Для оцінки кореляційних зв'язків використовувався критерій Пірсона. Відмінності між показниками вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$. Робота є частиною ініціативної НДР кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях» (державний реєстраційний № 0117U005253, термін виконання 2017-2023 роки).

Результати дослідження. Середній вік досліджуваних жінок склав $28,5 \pm 4,6$ років. Загалом на одну жінку приходилося $0,97 \pm 0,02$ гінекологічних захворювань в анамнезі. При обробці даних виявлено кореляційний зв'язок між перенесеними гострими респіраторними інфекціями під час вагітності і вадами розвитку серця плодів, що склало $r = 0,8$ ($p < 0,05$) (сильна кореляція), а також генітальними інфекціями та вадами розвитку кістково-м'язової системи – $r = 0,6$ ($p < 0,05$) (середній кореляційний зв'язок). За даними УЗД не множинними (ізольованими) вадами розвитку були лише 25,4% ($n = 36$) випадків, решта – поєднані (множинні, складні). Слід зазначити, що 70,4% ($n = 100$) ембріонів були чоловічої статі. У 56,3% ($n = 80$) плодів була виявлена вада розвитку кістково-м'язової системи. У 45,1% ($n = 64$) констатовано патологію нервової системи, у 38,7% ($n = 55$) – патологія серцево-судинної системи, у 15,4% ($n = 22$) – вади розвитку сечової системи, у 10,5% ($n = 15$) – патологія органів травлення, у 5,63% ($n = 8$) – вади дихальної системи, у 2,11% ($n = 3$) вада розвитку статевих систем. Хоріонічні патології були у 6,33% випадків: у 3,52% ($n = 5$) – дві судини пуповини, у 2,8% ($n = 4$) – агіоамніон. Рівень материнського рівня АФП при дефектах нервової трубки (аненцефалія, відкрита спинно-мозкова кіла, енцефалоцеле) та вадах розвитку нирок підвищувався до 3,3 Мо М. Даний показник при вадах розвитку шлунково-кишкового тракту (гіпоплазія шлунку, атрезія стравоходу та дванадцятипалої кишки) та при трисомії 13 склав – 2,1 Мо М. Рівень АФП при 47 ХУ + 21 та 47 ХУ + 18 оцінювали з врахуванням рівня ХГЛ, був знижений до 0,4 МоМ при підвищеному рівні ХГЛ до 0,48 Мо М. РАРР був знижений при хромосомних патологіях до 0,34 МоМ, при аномаліях кістково-м'язової системи до 0,6 МоМ, при вадах нервової системи – до 0,49 Мо М. Вільний естріол в усіх випадках був знижений до 0,2 Мо М.

Висновки. Середній вік вагітних жінок дослідження склав $28,5 \pm 4,6$ років, а вік чоловіків (батьків) – $33,1 \pm 5,9$ років. Серед захворювань жіночої статевих систем в анамнезі частіше всього переважали запальні процеси придатків матки – 48,9% випадків. У 75,35% жінок був обтяжений поєднаний екстрагенітальний анамнез. Найчастішими вадами розвитку плодів були ураження кістково-м'язової системи (56,3%), які поєднувались з вадами нервової системи у 43,75%. Переважна кількість плодів з них були чоловічої статі (80%).

Ключові слова: вроджені вади розвитку плоду, альфа-фетопротеїн, хоріонічний гонадотропін

Вступ

Частота вроджених вад розвитку (ВВР) є значною медичною та соціальною проблемою як в Україні, так і в світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ВВР зустрічаються в середньому у 1

з 33 новонароджених. Це означає, що кожного року в світі близько 8 мільйонів дітей народжуються з різними вадами розвитку [1]. В Україні ситуація з ВВР також є серйозною проблемою охорони здоров'я [2]. За даними Міністерства охорони здоров'я України, частота

ВВР в Україні складає приблизно 1-2% від усіх новонароджених. Точні дані можуть змінюватися у залежності від регіону та інших факторів, однак виявлення та попередження ВВР є важливими напрямками в системі охорони здоров'я [3]. Одним із завдань є зниження кількості новонароджених з патологією через покращення генетичного консультування, планування вагітності та моніторинг здоров'я майбутніх матерів та вагітних.

Діагностика ВВР у ембріонів є важливою частиною пренатальної медицини, що дозволяє виявляти аномалії на ранніх етапах розвитку. Це допомагає вчасно вжити заходів для корекції або підтримки здоров'я матері та дитини. На сьогодні використовуються кілька методів діагностики ВВР на етапах ембріонального та фетального розвитку. Так ультразвукова діагностика (УЗД) є одним з основних методів виявлення ВВР під час вагітності. Сучасні УЗД-апарати дозволяють виявляти аномалії розвитку на ранніх етапах (перший триместр). При УЗД на 11-13 тижнях вагітності проводиться оцінка прозорості потиличної ділянки (NT), що є маркером виявлення хромосомних аномалій (наприклад, синдром Дауна). Морфологічне УЗД (20 тиждень вагітності) дає можливість виявити більш серйозні вади розвитку, такі як дефекти серця, хребта, головного мозку. Електрокардіографія та ехокардіографія є частиною УЗД або проводиться окремо для точнішої оцінки функції серця [1].

Біохімічний скринінг при ВВР ембріонів є важливим методом для раннього виявлення вроджених аномалій і генетичних порушень у плоді. Основні біохімічні маркери, які досліджуються при такому скринінгу, включають: альфа-фетопротейн (АФП) – високі або низькі рівні цього білка можуть бути індикатором певних вад розвитку нервової трубки, таких як спінальна біфіда або аненцефалія, а також вказувати на ризик хромосомних аномалій. Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) – цей маркер може бути підвищений при синдромі Дауна або зниженим при трисомії 18 (синдром Едвардса). Вільний естріол – зниження рівня цього гормону часто спостерігається при синдромі Дауна і синдромі Едвардса; інгібін А – підвищення рівня цього гормону може бути пов'язане з високим ризиком хромосомних аномалій [4, 5]. Амніоцентез зазвичай проводиться після 15 тижня вагітності та дозволяє виявити хромосомні аномалії і генетичні порушення, що можуть викликати ВВР. Біопсія хоріона зазвичай проводиться на 10-12 тижні вагітності. Магнітно-резонансна томографія (МРТ): використовується для детальної оцінки структур мозку плоду, якщо є підозра на серйозні вади розвитку центральної нервової системи. Фетоскопія – рідше використовуваний інвазивний метод, що полягає в введенні тонкого інструменту в матку для безпосереднього спостереження за розвитком плоду.

На сучасному етапі широко використовується неінвазивний метод дослідження зразків крові матері для виявлення ДНК плоду. Це дозволяє виявити хромосомні аномалії, без необхідності інвазивних процедур. Фетальні ДНК-тести допомагають виявляти генетичні аномалії, а також дефекти пов'язані з певними спадковими хворобами. Дані методи допомагають діагностувати ВВР на ранніх етапах, що дозволяє лікарям прийняти відповідні рішення щодо подальшого ведення вагітності та пологів.

Метою даного дослідження був аналіз випадків переривання вагітностей за медичними показаннями з боку ембріонів та плодів у терміні до 22 тижнів вагітності у Полтаві та Полтавській області за 2022-2024 роки.

Матеріали і методи дослідження.

Проведено дослідження 142 випадків переривання вагітності за медичними показаннями з приводу ВВР ембріонів. Зокрема оцінювали: вік та соціальний статус батьків, наявність екстрагенітальної та спадкової патології у них, акушерсько-гінекологічний анамнез, захворювання під час даної вагітності, дані ультразвукових, біохімічних, неінвазивних скринінгів та патологоанатомічних висновків. УЗД було проведено у 100% вагітних. Під час дослідження застосовували трансабдомінальний і трансвагінальний датчики. Проводили біометрію плідного яйця, вимірювали куприко-тім'яний розмір ембріона, анатомію ембріона та оцінювали екстраамніальні утворення згідно до протоколу МОЗ України (від 09.08.2022 № 1437 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність»») [6]. Перинатальний біохімічний скринінг був проведений 45,7% (n=65) і включав у термінах 11-16 тижнів вагітності: АФП, β -ХГ людини та РАРР-А. Для того, щоб коректно порівнювати результати, вираховували відхилення рівня маркера від норми, зважаючи на кратність медіани у кожному конкретному випадку в залежності від терміну вагітності. Пренатальний неінвазивний тест (НІПТ) був проведений 14,1% (n=20) вагітним, хоріонцентез 2,8% (n=4). Після проведеного переривання вагітності весь матеріал підлягав патологоанатомічному дослідженню у 100% випадків.

Всі жінки, що були включені у дане дослідження підписували інформовану добровільну згоду після проведеної співбесіди про мету і доцільність обстежень. Всі дослідження проводились за принципами Гельсінської декларації та погоджені локальним протоколом біоетики Полтавського державного медичного університету № 236 від 20.03.2025.

Дані обчислювалися за допомогою програми STATISTICA, результати обчислені за допомогою методів описової статистики. Кількісні дані були представлені як середні значення та стандартні відхилення ($M \pm SD$). Якісні дані представлені як частоти та відсоткові співвідношення. Для оцінки кореляційних зв'язків використовувався критерій Пірсона. Відмінності між показниками вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$ [7].

Робота є частиною ініціативної НДР кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях» (державний реєстраційний № 0117U005253, термін виконання 2017-2023 роки)

Результати та їх обговорення

Середній вік вагітних жінок склав $28,5 \pm 4,6$ років, а вік чоловіків (батьків) – $33,1 \pm 5,9$ років. Щодо регіонів проживання: 54,2% (n=77) жінок проживали у сільській місцевості, а 45,7% (n=65) – у містах. Індекс маси тіла майже у 80% вагітних при постановці на облік був у межах норми ($18,5-24,9$). 0(I) група крові

була у 21,12% (n=30), А (II) – у 38,73% (n=55), В (III) – у 19,71% (n=28) вагітних і також у 20,42% (n=29) – АВ (IV). Позитивний Rh- фактор визначався у майже 77,46% (n=110) жінок. Відповідно негативний Rh- фактор був відмічений у 22,54% (n=32) вагітних.

Вагітність у 134 жінок наступила без застосування допоміжних репродуктивних технологій, у 50% (n=67) з них дана вагітність була першою. У 1,4% (n=2) жінок дана вагітність була двійнею. У повторно-вагітних попередні вагітності мали неускладнений перебіг і закінчилися пологами у 30,5% (n=41), у решти жінок був обтяжений акушерський анамнез: викидні, що не відбулися – у 16,4% (n=22) жінок, кесарів розтин – у 14,9% (n=20) жінок, самовільні викидні – у 13,4% (n=18) жінок, передчасні пологи – у 7,46% (n=10) жінок, дисфункція плаценти та багатоводдя – у 7,46% (n=10) жінок, 4 жінки мали в минулому переривання вагітності за медичними показаннями з приводу ВВР плода.

Обтяжений гінекологічний анамнез був у 66,2% (n=94) жінок, так серед них запальні процеси придатків матки мали 48,9% (n=46), дисплазію шийки матки – 23,4% (n=22), лейоміому матки – 11,7% (n=11), ендометріоз – 9,57% (n=9), доброякісні утворення молочних залоз – 5,3% (n=5). Загалом на одну жінку приходилось $0,97 \pm 0,02$ гінекологічних захворювань в анамнезі.

Кількість жінок з обтяженим екстрагенітальним анамнезом склала – 75,35% (n=107). Так, захворювання серцево-судинної системи (варикозне розширення вен, порушення ритму, кардіоміопатія, міокардит) мали місце у 49,5% (n=53) жінок, захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, холецистит, панкреатит, коліт) – 39,25% (n=42), сечовидільної (хронічний цистит, пієлонефрит, сечокам'яна хвороба) – 35,5% (n=38), антифосфоліпідний синдром – у 28,03% (n=30), вроджена тромбофілія – у 13,08% (n=14), хронічні за-

хворювання дихальної системи (гайморит, тонзиліт, бронхіт) – 11,2% (n=12), фенілкетонурія у 0,93% (n=1) вагітної, хвороба Гіршпрунга у 0,93% (n=1), також у решти жінок мали місце гемангіома печінки, анемія, вегетосудинна дистонія, доброякісні утворення не генітального тракту.

Враховуючи, що вагітності з ВВР як правило мають ускладнений перебіг, нами було звернено увагу на особливості протікання даної вагітності [8,9]. У досліджуваних вагітних жінок дана вагітність була обтяжена загрозливим викиднем у 31,6% (n=45) жінок, низьким розташуванням хоріону – у 8,4% (n=12), раннім гестозом – у 9,85% (n=14) вагітних. Інфекції нижнього відділу статевих шляхів під час вагітності є досить поширеною проблемою [10]. Ознаки інфікування у вигляді кольпітів були у 32,4% (n=46) вагітних, безсимптомне бактеріоносійство мали 30,3% (n=43), зокрема це стосувалось таких сапрофітів, як *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Enterococcus fecalis*. Слід відмітити, що 8,45% (n=12) перенесли SARS-Covid-19 на ранніх термінах вагітності і ще 8,45% (n=12) – гострі респіраторні вірусні захворювання.

За даними УЗД не множинними (ізолюваними) вадами розвитку були лише 25,4% (n=36) випадків, решта – поєднані (множинні, складні). Слід зазначити, що 70,4% (n=100) ембріонів були чоловічої статі. У 56,3% (n=80) плодів була виявлена вада розвитку кістково-м'язової системи. У 45,1% (n=64) констатовано патологію нервової системи, у 38,7% (n=55) – патологію серцево-судинної системи, у 15,4% (n=22) – вади розвитку сечової системи, у 10,5% (n=15) – патологія органів травлення, у 5,63% (n=8) – вади дихальної системи, у 2,11% (n=3) вада розвитку статевої системи. Хоріонічні патології були у 6,33% випадків: у 3,52% (n=5) – дві судини пуповини, у 2,8% (n=4) – агідрамніон (Рис. 1).

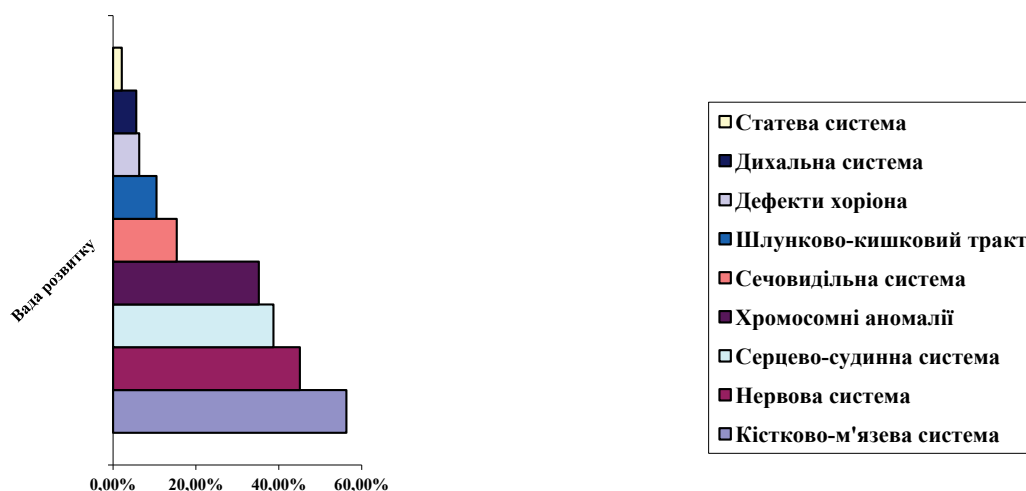


Рис. 1. Розподіл вад розвитку по категоріях.

У 35,2% (n=50) множинні вади розвитку були з виявленими маркерами хромосомної патології, а саме: 47 XY +21, 45X, 47 XXU чоловічий з дизгенезією, 47XY+18, 47XY+13. При чому слід відмітити, що при підтвердженні хромосомної патології у 92% (n=46) ембріонів при УЗД були виявлені також вади серцево-судинної системи.

При обробці даних виявлено кореляційний зв'язок між перенесеними гострими респіраторними інфекці-

ями під час вагітності і вадами розвитку серця плодів, що склало $r=0,8$ ($p<0,05$) (сильна кореляція), а також генітальними інфекціями та вадами розвитку кістково-м'язової системи – $r=0,6$ ($p<0,05$) (середній кореляційний зв'язок).

Рівень материнського рівня АФП при дефектах нервальної трубки (аненцефалія, відкрита спинно-мозкова кила, енцефалоцеле) та вадах розвитку нирок підвищувався до 3,3 Мо М. Даний показник при ва-

дах розвитку шлунково-кишкового тракту (гіпоплазія шлунку, атрезія стравоходу та дванадцятипалої кишки) та при трисомії 13 склав – 2,1 Мо М. Рівень АФП при 47 ХУ +21 та 47ХУ+18 оцінювали з врахуванням рівня ХГЛ, був знижений до 0,4 МоМ при підвищеному рівні ХГЛ до 0,48 Мо М. РАРР був знижений при хромосомних патологіях до 0,34 МоМ, при аномаліях кістково-м'язової системи до 0,6 МоМ, при вадах нервової системи – до 0,49 Мо М. Вільний естріол в усіх випадках був знижений до 0,2 Мо М. Проведені нами дослідження співпадають з результатами інших авторів [11, 12]. Неінвазивний пренатальний тест у 100% в усіх 20 вагітних вказував на високий ризик хромосомної патології, що також було підтверджено каріотипуванням.

Зважаючи на те, що вади розвитку кістково-м'язової системи були найпоширенішими в даному дослідженні (56,3%), проведено додаткову обробку матеріалу для виявлення імовірних факторів ризику та варіацій поєднання з іншими вадами розвитку. Середній вік 80 вагітних жінок з діагностованими вадами розвитку кістково-м'язової системи склав $35 \pm 0,8$ роки. У 27,5% (n=22) жінок дана вагітність була першою, решта мали в анамнезі пологи, що завершилися народженням здорових дітей. При бактеріоскопічному та бактеріологічному дослідженні виділень з піхви у даних жінок було виявлено у 52,7% (n=48) – *Candida Albicans*, у 5% (n=4) – дисплазія шийки матки, у решти – ознаки неспецифічного запального процесу у вигляді підвищення кількості лейкоцитів в середньому до $35 \pm 1,0$, збільшена кількість слизу, епітелію, флора визначалась

як кокова. В бактеріологічних дослідженнях сечі у 35% (n=28) було виявлено бактеріурію. Таким вагітним була проведена санація піхви та антибіотикотерапія.

При УЗД виявлено, що 80% (n=64) плодів з вадами розвитку були чоловічої статі, а 20% (n=16) – жіночої. Множинні вади розвитку були у 86,25% (n=69) плодів і лише у 13,75% (n=11) – ізольовані. За висновком УЗД були наступні діагнози: вада розвитку кістково-м'язової системи: гіпоплазія лівого плеча і лопаткової кістки зліва, агенезія променевої кістки зліва, олігодактилія; вада розвитку кістково-м'язової системи: варусна деформація правої стопи, полідактилія, синдактилія лівої стопи, синдактилія правої кісті, клинодактилія лівої кісті; скелетна дисплазія, вкорочення трубчатих кісток, двобічна клишоногість; множинні вади розвитку кістково-м'язової тканини, рахісхізіс.

При комбінованих вадах розвитку, вади кістково-м'язової частіше поєднувались з вадами розвитку нервової системи (голопрозенцефалія, брахіцефалія, вентрикуломегалія, агенезія мозолистого тіла, гідроцефалія, аненцефалія) що склало у 43,75% (n=35) випадків. На другому місці серед поєднань були вади серцево-судинної системи (стеноз устя аорти, комбінована вада серця), що склало 28,75% (n=23) вагітностей. Вади розвитку нирок і статеві системи складали по 23,75% (n=19). Хромосомна патологія (47ХУ +21, 47ХУ+18) паралельно була виявлена у 15% (n=12), а патологія кишково-шлункового тракту – у 5% (n=4) вагітних (рис. 2). Багатоводдя та/або ознаки внутрішньоутробного інфікування були виявлені у 91,25 (n=73) вагітних.

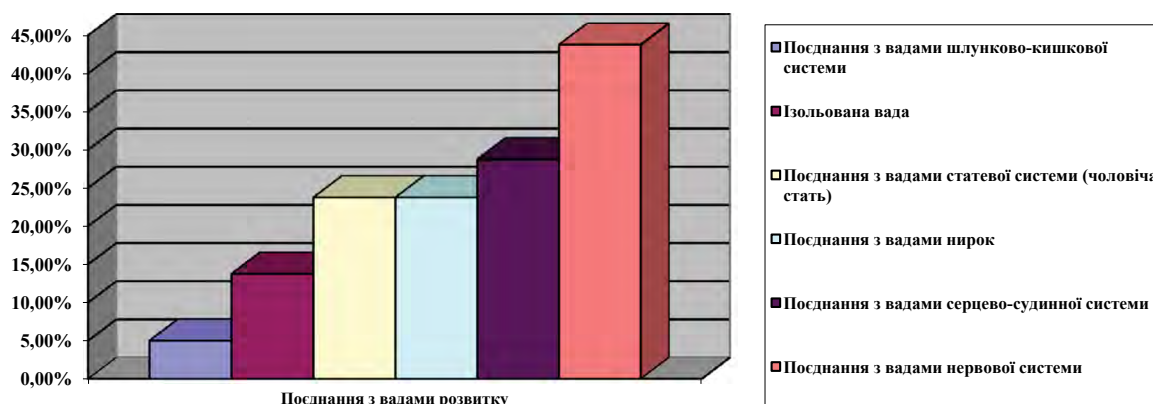


Рис. 2. Варіанти поєднання вад розвитку кістково-м'язової системи з іншими вадами

Беручи до уваги, що нами не було знайдено, що могло стати поштовхом для виникнення ВВР кістково-м'язової системи плодів (анамнез, результати додаткових обстежень вагітної), ми звернулись до літературних джерел. Нами з'ясовано, що за останніми дослідженнями переважна більшість ВВР кістково-м'язової системи була пов'язана з генними мутаціями на ранніх етапах розвитку ембріону [13, 14, 15].

У 18 жінок переривання було проведено до 12 тижнів вагітності, іншим – у терміні $18 \pm 1,3$ тижнів. Переривання проводилось після повного обстеження, з урахуванням всіх показань та протипоказань, після обов'язкового підписання пацієнткою інформованої добровільної згоди. Переривання вагітності проводили за схемою: міфепристон в дозі 200 мг перорально, через 24-48 годин (але не менше ніж через 24 години) – мізопростол у дозі 400

мкг кожні 3 години трансбукально, або сублінгвально, або вагінально (згідно стандарту медичної допомоги затвердженою Міністерством охорони здоров'я України) [16, 17]. Плоди відправлялись на патологоанатомічне дослідження, де у 100% випадків діагнози були документально підтверджені, а термін гестації плодів співпадав з терміном вагітності у діагнозі. Середня вага плодів склала $390,3 \pm 66,9$ грамів, зріст – $22,4 \pm 1,8$ сантиметрів.

Висновки

1. Середній вік вагітних жінок дослідження склав $28,5 \pm 4,6$ років, а вік чоловіків (батьків) – $33,1 \pm 5,9$ років. Серед захворювань жіночої статеві системи в анамнезі частіше всього переважали запальні процеси придатків матки – 48,9% випадків. У 75,35% жінок був обтяжений поєднаний екстрагенітальний анамнез.

2. Найчастішими вадами розвитку плодів були ураження кістково-м'язової системи (56,3%), які поєднувались з вадами нервової системи у 43,75%. Переважна кількість плодів з них були чоловічої статі (80%).

Література:

- Гнатейко, О. З., Кіцера, Н. І., Гельнер, Н. В., Тенета, М. М., Гнатейко, З. О., & Війтович, І. В. Ретроспективний аналіз спектра природжених вад розвитку, визначених антенатально у Львівському медико-генетичному центрі (2018-2020). Львівський клінічний вісник. 2022; (3-4(39-40)), 14-20. DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2022.03-04.014>
- Кетова О. М. Вади розвитку ембріонів і плодів: світовий досвід. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023; 3(166): 44-49. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2023.166.44>
- Власов О. О. Стан проблеми природжених вад розвитку та хірургічних захворювань у новонароджених в Україні та Дніпропетровській області. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020; 10, 1(35): 6-13. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.1>
- Савка Т.Р., Яніюта Г. С., Головченко О. В. Рання пренатальна діагностика вроджених вад розвитку (огляд літератури). Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(2):59-62.
- Shiekedien EEK, Aljohani KTJ, Alsaidalani RMM, Alatiyyat NM, Almarwani GSO, RAMA, et all. Prenatal diagnosis for congenital malformations and genetic disorders. IJMDC. 2024; 8(1): 297-304. DOI: <https://doi.org/10.24911/IJMDC.51-1695196042>
- Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність». Наказ МОЗ України від 09.08.2022 року № 1437 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2022 [цитовано 2025 Бер 19]. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-09082022-1437-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-normalna-vagitnis>
- Антомонов МЮ. Математична обробка та аналіз медико-біологічних даних. 2-свид. Київ: МІЦ «Медінформ»; 2018. 579 с.
- Liang F, Hu W. Pregnancy complications and obstetric outcomes among women with congenital uterine malformations. Int J Gynaecol Obstet. 2010 May;109(2):159-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.12.012>
- Boiko DI, Skrypnikov AM, Shkodina AD, Hasan MM, Ashraf GM, Rahman MH. Circadianrhythm disorder and anxiety as mental health complications in post-COVID-19. Environ Sci Pollut Res Int. 2022 Apr;29(19):28062-28069. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-18384-4>
- Громова АМ, Прилуцька НО, Орлова ЮА, Ляховська ТЮ, Мітюніна НІ, Прилуцький ОК. Вплив урогенітальної інфекції у вагітних жінок на матково-фетоплацентарний комплекс. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024; 14, 3(53): 85-91. DOI: <https://doi.org/https://10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.12>
- Pande, P. D., & Jusak Nugraha. (2023). The Maternal Serum Alpha-Fetoprotein for Congenital Anomalies Screening. WMJ (Warmadewa Medical Journal), 8(1), 9-15. DOI: <https://doi.org/10.22225/wmj.8.1.6074.9-15>
- Bedei I, Wolter A, Weber A, Signore F, Axt-Fliedner R. Chances and Challenges of New Genetic Screening Technologies (NIPT) in Prenatal Medicine from a Clinical Perspective: A Narrative Review. Genes (Basel). 2021 Mar 29;12(4):501. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12040501>
- Toscano P, Di Meglio L, Lonardo F, Di Meglio L, Mazzarelli LL, Sica C, Di Meglio A. Prenatal diagnosis of a novel pathogenic variation in the ACAN gene presenting with isolated shortening of fetal long bones in the second trimester of gestation: a case report. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Jun 29;21(1):459. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03952-w>
- Yan L, Cao J, Zhang Y, Liu Y, Zou J, Lou B, et all. Prenatal diagnosis to identify compound heterozygous variants in PKDCC that causes rhizomelic limb shortening with dysmorphic features in a fetus from China. BMC Med Genomics. 2023 Aug 17;16(1):190. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01631-7>
- Müller R, Steffensen T, Krstić N, Cain MA. Report of a novel variant in the FAM111A gene in a fetus with multiple anomalies including gracile bones, hypoplastic spleen, and hypomineralized skull. Am J Med Genet A. 2021 Jun;185(6):1903-1907. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62182>
- Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Медичний аборт (у терміні від 12 до 22 тижнів)» Наказ МОЗ України від 01.02.2024 року № 170 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2024 [цитовано 2025 Бер 19]. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-01022024-170-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-medichnij-abort-u-termini-vid-12-do-22-tizhniv>
- Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Медичний аборт (I триместр)» Наказ МОЗ України від 04.08.2023 року № 1401 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2024 [цитовано 2025 Бер 19]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/02/1401_04082023_smd_.pdf

ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE FETUS IN THE FIRST AND SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

O. Ketova, Yu. Orlova, A. Hromova, V. Berezhna, V. Shafarchuk, V. Ilchenko

**Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine
(Poltava, Ukraine)**

Summary.

Congenital malformations (CM) represent a significant medical and social challenge both in Ukraine and globally. World Health Organization data indicate an average prevalence of 1 congenital anomaly per 33 live births, translating to approximately 8 million affected neonates worldwide annually. The epidemiological situation in Ukraine mirrors this concerning global trend.

The purpose of this study was to examine cases of pregnancy termination for medical reasons due to embryonic and fetal congenital malformations (up to 22 weeks' gestation) recorded in Poltava and Poltava region during 2022-2024.

Materials and methods. The retrospective analysis included 142 cases of medically indicated abortions due to CM. Comprehensive evaluation encompassed parental demographic characteristics including age and social status, medical history with emphasis on extragenital and hereditary pathologies, obstetric-gynecological background, diseases during pregnancy, data from ultrasound, biochemical, non-invasive

screenings and pathological findings. All study participants underwent ultrasonographic examination. First-trimester biochemical screening (11-16 gestational weeks) was performed in 45.7% of cases, assessing α -fetoprotein (AFP), β -human chorionic gonadotropin (β -hCG), and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) levels, with results standardized as multiples of the median for gestational age adjustment. Advanced prenatal testing included noninvasive prenatal testing (14.1% of cases) and chorionic villus sampling (2.8% of cases). The women included in the study signed an informed consent form after an interview about the purpose and relevance of the examinations. All studies were conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and approved by the local bioethics protocol of Poltava State Medical University № 236 dated 20 March 2025. The data were calculated using the STATISTICA programme, and the results were calculated using descriptive statistical methods. Quantitative data were presented as mean values and standard deviations ($M \pm SD$). Qualitative data are presented as frequencies and percentages. Pearson's criterion was used to assess correlation relationships. Differences between indicators were considered statistically significant at $p < 0.05$. The work is part of the initiative research project of the Department of Obstetrics and Gynaecology № 1 of Poltava State Medical University 'The pathogenetic role of endothelial dysfunction and genetic features in pathology during pregnancy and gynaecological diseases' (state registration No. 0117U005253, term of implementation 2017-2023).

Research results. The study population had a mean maternal age of 28.5 ± 4.6 years. Gynecological history revealed an average of 0.97 ± 0.02 gynecological conditions per patient. Statistical analysis demonstrated significant correlations between specific maternal infections and fetal malformations: acute respiratory infections showed strong correlation with cardiac defects ($r = 0.8$, $p < .05$), while genital infections exhibited moderate correlation with musculoskeletal abnormalities ($r = 0.6$, $p < .05$).

Ultrasonographic findings indicated isolated malformations in only 25.4% of cases ($n = 36$), with the majority (74.6%) presenting combined malformations. Male embryos predominated (70.4%, $n = 100$). Musculoskeletal system defects were most prevalent (56.3%, $n = 80$), followed by nervous system (45.1%, $n = 64$), cardiovascular (38.7%, $n = 55$), urinary (15.4%, $n = 22$), digestive (10.5%, $n = 15$), respiratory (5.63%, $n = 8$), and reproductive system anomalies (2.11%, $n = 3$). Chorionic abnormalities occurred in 6.33% of cases, including two-vessel umbilical cord (3.52%, $n = 5$) and anhydramnios (2.8%, $n = 4$).

Biochemical analysis revealed distinct patterns: neural tube defects and renal malformations showed elevated maternal AFP levels (3.3 multiples of the median [MoM]), while gastrointestinal anomalies and trisomy 13 demonstrated intermediate elevation (2.1 MoM). Trisomies 21 and 18 presented with reduced AFP (0.4 MoM) accompanied by elevated hCG (0.48 MoM). PAPP-A was decreased in chromosomal abnormalities (0.34 MoM), musculoskeletal defects (0.6 MoM), and nervous system malformations (0.49 MoM). Free estriol was uniformly reduced across all cases (0.2 MoM).

Conclusions. The study population characteristics included mean maternal age of 28.5 ± 4.6 years and paternal age of 33.1 ± 5.9 years. Historical gynecological pathology was dominated by adnexal inflammatory processes (48.9% of cases), with 75.35% of women presenting complicated comorbid extragenital conditions. Musculoskeletal defects represented the most prevalent fetal anomaly (56.3%), frequently co-occurring with nervous system abnormalities (43.75%). Male fetuses accounted for 80% of these cases.

Keywords: Congenital Malformations of the Fetus, Alpha-Fetoprotein, Chorionic Gonadotropin.

Контактна інформація:

Кетова Олена Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: o.ketova@pdmu.edu.ua

ORCID <http://orcid.org/0009-0003-0501-0857>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58701362300>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/MDS-5252-2025>

Орлова Юлія Андріївна – доктор філософії, асистент, асистент закладу вищої освіти кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: yu.orlova@pdmu.edu.ua

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8839-1840>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57287456100>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JOZ-9090-2023>

Громова Антоніна Макарівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: gromova.a.m@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1829-5399>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7003687387>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KDO-4928-2024>

Бережна Варвара Анатоліївна – доктор філософії, медичний директор з акушерства і гінекології Комунального підприємства «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» (м. Полтава, Україна)

e-mail: berejnayapoltava@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9251-8100>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57222739326>

Contact Information:

Ketova Olena – Doctor of Philosophy in Medical Sciences, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: o.ketova@pdmu.edu.ua

ORCID <http://orcid.org/0009-0003-0501-0857>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58701362300>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/MDS-5252-2025>

Orlova Yulia – Doctor of Philosophy in Medical Sciences, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: yu.orlova@pdmu.edu.ua

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8839-1840>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57287456100>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JOZ-9090-2023>

Hromova Antonina – Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: gromova.a.m@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8839-1840>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57287456100>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JOZ-9090-2023>

Berezhna Varvara – Doctor of Philosophy in Medical Sciences, Medical Director for Obstetrics and Gynecology of Municipal Enterprise «1-A City Clinical Hospital of Poltava City Council (Poltava, Ukraine)

e-mail: berejnayapoltava@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9251-8100>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57222739326>

Шафарчук Валентина Михайлівна – кандидат медичних наук, асистент, асистент закладу вищої освіти кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-2249>

Ільченко Валентина Іванівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри ендокринології з дитячими інфекційними захворюваннями

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

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1945-0250>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194483493>

Shafarchuk Valentyna – Doctor of Philosophy in Medical Sciences, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

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

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2667-2249>

Ilchenko Valentyna – Doctor of Philosophy in Medical Sciences, associate professor of the Department of Endocrinology with Pediatric Infections, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

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

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1945-0250>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194483493>



Надійшло до редакції 02.04.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

UDK: 616. 155.14-053.2

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.18

U. Jabborov¹, K. Salimova, F. Jabborova²

Republican perinatal center of the ministry of health of the republic of Uzbekistan¹
(Tashkent, Uzbekistan),
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino²
(Bukhara, Uzbekistan)

THE EFFECT OF INTRAUTERINE TRANSFUSION TO THE FETUS ON THE INDICATORS OF THE NEWBORN'S INNATE HUMORAL IMMUNITY

Summary

Fetal hemolytic disease is caused by the transplacental passage of maternal antibodies that target and destroy fetal red blood cells. These antibodies are produced following maternal exposure to fetal erythrocytes, typically occurring around 16-18 weeks of gestation, upon recognition of fetal red blood cell antigens. At the turn of the millennium, hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) was still largely equated with Rh incompatibility. However, the introduction of active postpartum immunoprophylaxis in the 1970s led to a decrease in maternal Rh sensitization rates from 14% to 1-2%. The subsequent implementation of antenatal immunoprophylaxis in Rh-negative pregnant women has further reduced this incidence to approximately 0.1%.

The aim of the study: to investigate parameters of innate humoral immunity – specifically immunoglobulins G, M, and A – in the umbilical cord blood of newborns with hemolytic disease who underwent advanced fetal surgical intervention during gestation.

Study materials. A total of 60 newborns were enrolled and categorized into three groups. The first (main) group included 20 newborns diagnosed with hemolytic disease who underwent intrauterine intravascular fetal blood transfusion during the antenatal period. The second (comparison) group consisted of 20 newborns with hemolytic disease who did not receive any fetal surgical intervention prenatally. The third (control) group comprised 20 healthy newborns.

Immunologic methods of research: evaluation of the immune status of newborns was performed on umbilical cord blood collected on the first day of life, in the Laboratory of Fundamental Immunology at the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. Statistical analysis of the data was performed using both parametric and non-parametric methods. Data collection, correction, systematization, and visualization were conducted using Microsoft Office Excel 2018 spreadsheets. The statistical computations were carried out using IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation).

All investigations were conducted at the Institute of Immunology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

Conclusions. Intrauterine transfusion has demonstrated a beneficial effect on fetal hematological parameters and on the humoral immune status of the neonate after birth. Notably, it has been associated with a reduction in immunoglobulin G, A, and M levels. These findings suggest a diminished inflammatory potential and indicate a preventative effect against the development of immunodeficiency at birth.

Keywords: Immunoglobulins G, M, A Rhesus Immunization; Hemolytic Disease of the Newborn (HDN); Intrauterine Intravascular Blood Transfusion (IVPC).

Introduction

In our country, the issue of Rh alloimmunization remains relevant and necessitates proactive measures for its resolution. The implementation of prenatal immunoprophylaxis has led to a slight increase in the incidence of hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) due to non-Rh erythrocyte antigens [1]. The pathogenesis of HDFN involves extravascular hemolysis of fetal and neonatal erythrocytes caused by damage to their membranes by maternal antibodies. During the breakdown of these erythrocytes, hemoglobin is converted into bilirubin (1 g of hemoglobin yields approximately 35 mg of bilirubin) [2]. Rh alloimmunization most commonly becomes active during the third trimester or at delivery. However, HDFN develops in the first trimester in approximately 3% of cases, in the second trimester in 12%, and in the third trimester in 45%, with 90% of cases occurring after 28 weeks of gestation [3]. In subsequent pregnancies, HDFN tends to be more severe than in the first due to a more rapid and pronounced alloimmune response [4, 5]. The inheritance of maternal immune system features by the fetus during gestation is referred to as epigenetic maternal immune imprinting [6, 7]. Persistent maternal immune dysregulation is frequently transmitted to the fetus via this imprinting mechanism [8]. In the fetus, as in adults, natural killer

(NK) cells are a principal component of immunobiological defense, assessed by the expression of CD16 and CD56 surface markers [9, 10, 11]. It is important to recognize that any disruption of the bidirectional immunological adaptation between mother and fetus poses a threat to placental development, fetal growth, and viability at any stage of pregnancy. This is particularly relevant in cases of HDFN arising in the second or third trimesters [11, 12, 13]. In light of the above, we sought to examine in greater detail the key parameters of innate cellular immunity in newborns diagnosed with hemolytic disease.

The aim of the study. To investigate parameters of innate humoral immunity – specifically immunoglobulins G, M, and A – in the umbilical cord blood of newborns with hemolytic disease who underwent advanced fetal surgical intervention during gestation.

Research materials and methods

Immunologic methods of research: evaluation of the immune status of newborns was performed on umbilical cord blood collected on the first day of life, in the Laboratory of Fundamental Immunology at the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. The

concentrations of principal immunoglobulins and cytokines in biological fluids were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), utilizing commercial Human ELISA kits (Germany). These test systems employ the solid-phase sandwich ELISA method, using horseradish peroxidase as the indicator enzyme. The reagent kits comprise monoclonal antibodies (MCATs) specific to the target cytokines, immobilized on the surfaces of wells in detachable polystyrene microplates. These kits are designed for the quantitative determination of human cytokines in peripheral blood serum and other biological fluids. Optical density in each well was measured at a wavelength of 450 nm using an automated microplate photometer (Stat-Fax analyzer, USA).

Statistical analysis of the data was performed using both parametric and non-parametric methods. Data collection, correction, systematization, and visualization were conducted using Microsoft Office Excel 2018

spreadsheets. The statistical computations were carried out using IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). For normally distributed quantitative data sets, comparisons of means were made using Student's t-test. The resulting *t*-values were interpreted by comparison with critical values. Differences were considered statistically significant at a *p*-value of less than 0.05.

Results and Discussion

The primary objective was to conduct an immunological evaluation and assess the effectiveness of intrauterine intravascular fetal hemotransfusion by analyzing humoral immunity in newborns who underwent fetal surgery. For this purpose, immunological studies were conducted on umbilical cord blood samples from newborns with hemolytic disease of the newborn (HDN), both those who received intrauterine hemotransfusion and those who did not. The results of these analyses are summarized in Table 1.

Table 1

THE MAIN HUMORAL PARAMETERS OF NEWBORN IMMUNITY (UMBILICAL CORD BLOOD), (M±m, g/l)

Parameters	The main group (n-20)	Comparison Group (n-20)	The control group (n-20)
Immunoglobulin G	7,33 ± 0,75 ^	8,51 ± 1,21 *	6,36 ± 0,35
Immunoglobulin A	1,53 ± 0,32 ^	2,95 ± 0,24 *	1,28 ± 0,44
Immunoglobulin M	1,64 ± 0,50 * ^	2,26 ± 0,45 *	1,05 ± 0,45

Note: * – the significance of differences with the control group is $p < 0.05$; – the reliability of differences between the studied groups

IgG class antibodies are known to possess the capacity for transplacental transport, enabling continuous immunological interaction between the maternal and fetal systems. In the postnatal period, IgG is rightly considered the predominant immunoglobulin, prevailing in the serum of both fetuses and newborns. In contrast, the concentrations of IgM, IgE, and IgA remain relatively low, although maternal IgE can enter the fetal circulation as part of an IgG/IgE complex. During gestation, IgG levels gradually increase throughout the first and second trimesters, reaching a peak in the third trimester. Typically, full-term newborns exhibit IgG concentrations of approximately 1000 g/dl – equivalent to 125% of the maternal serum level – reflecting active antibody transfer mediated indirectly by Fc receptors (FcRn) of the placenta [12].

Thus, the analysis showed that the levels of immunoglobulin G in the umbilical cord blood of newborns in the comparison group were significantly elevated – by a factor of 1.4-compared to the control group, whereas IgG levels in the umbilical cord blood of newborns in the main group were not significantly elevated relative to the control group. A comparison between the two study groups revealed that, following hemotransfusion, the IgG level in the main group decreased slightly but significantly compared to the comparison group, with a difference of 1.2 times.

The level of immunoglobulin A in the umbilical cord blood of newborns who did not undergo intrauterine hemotransfusion was significantly increased – by 2.3 times – compared to the control group. In contrast, immunoglobulin A levels in the umbilical cord blood of newborns following intrauterine hemotransfusion were not significantly elevated relative to the control group. A comparison between the two

study groups showed that the IgA level in the main group was 1.9 times lower than that in the comparison group.

IgM is the first class of immunoglobulins synthesized by the fetus, beginning at 18-20 weeks of gestation. During initial antigen exposure, IgM is produced first, and although it also appears upon repeated exposure, the levels are lower IgM does not cross the placental barrier. According to some authors, changes in IgM concentration in HDN have limited diagnostic significance; however, the complex «proliferation of mononuclear cells stimulated by ConA, anti-CD3 monoclonal antibodies and IgM» demonstrates high specificity, sensitivity and informativeness, i.e., indicates fetal immune pathology with a high probability (26:1) [13].

The levels of immunoglobulin M in the umbilical cord blood of newborns in the comparison group, i.e., where pregnancies were carried out conventionally, were significantly increased by 2.2 times compared to the control group. Meanwhile, IdM levels in the umbilical cord blood of newborns taken after fetal surgery, that is, in the main group was significantly increased by 1.6 times compared to the control group control. As can be seen, following intrauterine hemotransfusion, immunoglobulin M levels slightly decrease in the main group, with a significant difference of 1.4 times relative to the comparison group.

Based on the obtained results, it can be concluded that intrauterine and intravascular hemotransfusion to the fetus during the antenatal period leads to an improvement in humoral immunity parameters in the newborn, as evidenced by our research findings. It should be emphasized that following intrauterine hemotransfusion, there is a normalization of the concentrations of the studied

immunoglobulins in the newborn after birth. Specifically, a decrease in the levels of immunoglobulins G, A, and M was observed. These findings indicate a reduction in the inflammatory potential following hemotransfusion.

Conclusions

1. In newborns in the main group who underwent fetal interventions during the antenatal period, the IgG index in umbilical cord blood was not significantly elevated compared to the group of healthy newborns.

2. In umbilical cord blood samples obtained from newborns who did not undergo intrauterine hemotransfusion during the antenatal period, IgA levels were significantly

increased by 2.3 times compared to the control group, whereas IgA levels in the main group were not elevated.

3. IgM levels in the umbilical cord blood of newborns in the comparison group – i.e., those whose pregnancies proceeded without fetal intervention – were significantly increased by 2.2 times relative to the control group.

4. Intrauterine transfusion has been shown to have a beneficial effect on the hematological parameters of fetal blood and on the humoral immunity of the newborn after birth. In particular, it contributes to a reduction in IgG, IgA, and IgM levels. These changes indicate a decrease in inflammatory potential and help prevent the development of immunodeficiency at birth.

References:

1. Moise Jr KJ, Ling LE, Oepkes D, Tiblad E, Verweij EJ, Lopriore E, Smoleniec J, Sachs UJ, Bein G, Kilby MD, Miller RS. Nipocalimab in early-onset severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *New England Journal of Medicine*. N Engl J Med. 2024;391(6):526-37. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2314466>. PMID: 39115062.
2. Louis D, More K, Oberoi S, Shah PS. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(4): F325-31. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304878>. PMID: 24514437.
3. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Klaus and Fanaroff's Care of the High-Risk Neonate-E-BOO K. 8th edit. Elsevier; 2025. 311p. Megakaryocyte CM, Polymorphonuclear CF, Monoblast CF, Eosinophil E. Placental Transfusion and Distribution of Blood at Birth.
4. De Winter DP, Hulzebos C, Van 't Oever RM, De Haas M, Verweij EJ, Lopriore E. History and current standard of postnatal management in hemolytic disease of the fetus and newborn. *Eur J Pediatr*. 2023;182(2):489-500. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04724-0>. PMID: 36469119.
5. He YD, Xu BN, Wang ML, Wang YQ, Yu F, Chen Q, Zhao MH. Dysregulation of complement system during pregnancy in patients with preeclampsia: A prospective study. *Mol Immunol*. 2020;122:69-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.03.021>. PMID: 32305690.
6. Benitz WE, Wynn JL, Smith PB. Neonatology questions and controversies. Infectious Disease, Immunology, and Pharmacology. 2 ed. Elsevier; 2024. 258p. Chapter 18. Kim-Chang JJ, Sleasman JW. Recent Advances and Controversies in Inborn Errors of Immunity Presenting in the Newborn Period. *Neonatology Questions and Controversies: Infectious Disease, Immunology, and Pharmacology*. p. 224-42.
7. Chilcott J, Jones ML, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C, et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus-negative. *Health Technol Assess*. 2003;7(4): iii-62. DOI: <https://doi.org/10.3310/hta7040>. PMID: 12633527.
8. Jabborova FU. Evaluation Of The Results Of The Study Of Dental Indices In Patients With Covid-19 And Healthy Individuals Who Have Not Undergone Covid-19. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022;13(9):3210-3. DOI: <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S09.398>
9. Liumbruno GM, D'Alessandro A, Rea F, Piccinini V, Catalano L, Calizzani G, et al. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh (D) alloimmunisation. *Blood Transfus*. 2010;8(1):8-16. DOI: <https://doi.org/10.2450/2009.0108-09>. PMID: 20104273; PMCID: PMC2809506.
10. Moise Jr KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):164-76. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31817d453c>. PMID: 18591322.
11. Basu S, Kaur R, Kaur G, Jain S. Severe hemolytic disease of newborn due to non Rh D antibody. *Indian J Pediatr*. 2011;78(3):366-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-010-0275-y>. PMID: 20972843.
12. Hederman AP, Rimmel CA, Sharma S, Natarajan H, Weiner JA, Wrapp D, et al. Discrimination of primary and chronic cytomegalovirus infection based on humoral immune profiles in pregnancy. *J Clin Invest*. 2024;134(20): e180560. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci180560>. PMID: 39207860; PMCID: PMC11473158.
13. Cortesi V, Cavallaro G, Raffaelli G, Ghirardello S, Mosca F, Klei TR, et al. Why might cord blood be a better source of platelets for transfusion to neonates? Neonatal platelets and potential for cord-blood derivatives. *Blood Transfus*. 2024;22(4):292-302. DOI: <https://doi.org/10.2450/BloodTransfus.566>. PMID: 38557319; PMCID: PMC11251836.

ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ТРАНСФУЗІЇ ПЛОДУ НА ПОКАЗНИКИ ВНУТРІШНЬОГО ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ НОВОНАРОДЖЕНОГО

У. У. Джабборов¹, К. А. Салімова¹, Ф. У. Джабборова²

Республіканський перинатальний центр Міністерства охорони здоров'я республіки Узбекистан¹

(м. Ташкент, Узбекистан),

Бухарський державний медичний інститут ім. Абу Алі ібн Сіно²

(м. Бухара, Узбекистан)

Резюме.

Гемолітична хвороба плода пов'язана з проникненням через плацентарний бар'єр антитіл вагітної жінки, які руйнують еритроцити плода, що утворилися після її контакту з еритроцитами плода на 16-18 тижні гестації і виявлення їх антигенів. На рубежі тисячоліть затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) все ще вважалася майже синонімом резус-конфлікту, але активна післяпологова імунопрофілактика, що проводиться з 1970 року, знизила материнську резус-імунізацію з 14% до 1-2%, а пренатальна імунопрофілактика вагітних з резус-конфліктом крові ще більше нівелювала проблему до 0,1%.

Мета дослідження: вивчити показники вродженого гуморального імунітету – імуноглобуліни G, M та A в пуповинній крові новонароджених з гемолітичною хворобою, які перенесли високотехнологічні операції на плоді під час вагітності.

Матеріали дослідження. Всього в дослідженнях взяли участь 60 новонароджених, які були розділені на 3 групи. 1-у основну групу склали 20 новонароджених з гемолітичною хворобою, яким в антенатальному періоді була проведена операція «внутрішньоутробна внутрішньосудинна гемотрансфузія плоду», 2-у групу порівняння склали 20 новонароджених з гемолітичною хворобою, яким в антенатальному періоді не проводилися операції на плоді, 3-ю контрольну групу склали 20 здорових неповинної крові, зібраної в перший день життя, у Лабораторії фундаментальної імунології Інституту імунології та генетики людини Академії наук Республіки Узбекистан. Статистичний аналіз даних проводився з використанням як параметричних, так і непараметричних методів. Збір, корекція, систематизація та візуалізація даних проводилися за допомогою електронних таблиць Microsoft Office Excel 2018. Статистичні обчислення проводилися за допомогою IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Всі дослідження були виконані в Інституті імунології Академії наук Республіки Узбекистан.

Висновки. Внутрішньоутробна трансфузія не тільки покращує гематологічні показники крові плода, але і покращує гуморальний імунітет новонародженого після народження, зокрема, сприяє зниженню рівня IgG, A і M. Все це свідчить про зниження запального потенціалу та запобігає формуванню імунодефіцитного стану при народженні.

Ключові слова: імуноглобуліни G, M, A; резус-імунізація; гемолітична хвороба новонароджених; внутрішньоутробне внутрішньосудинне переливання крові.

Contact information:

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

e-mail: uljab@mail.ru

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

Kamola Salimova – Independent researcher of Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Republic of Uzbekistan)

e-mail: karifdjanovna@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7046-7614>

Feruz Jabborova – Associate professor of the Department of therapeutic Dentistry of Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Republic of Uzbekistan)

e-mail: jabborova82@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8802-1158>

Контактна інформація:

У. У. Джабборов – доктор медичних наук, доцент, акушер-гінеколог Республіканського перинатального центру (Ташкент, Республіка Узбекистан)

e-mail: uljab@mail.ru

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

К. А. Салімова – незалежний науковий співробітник Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (Бухара, Республіка Узбекистан)

e-mail: karifdjanovna@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7046-7614>

Ф. У. Джабборова – доцент кафедри терапевтичної стоматології Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (Бухара, Республіка Узбекистан)

e-mail: jabborova82@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8802-1158>



Received for editorial office on 29/03/2025

Signed for printing on 20/06/2025

UDC: 615.37+612.461.177: 616-037(611.663+ 616-006.62)
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.19

IMMUNOHISTOCHEMICAL PREDICTORS OF THE COURSE AND OUTCOME OF TREATMENT IN CERVICAL CANCER

M. Oripova^{1,3}, *A. Yusupbekov*², *S. Davlatov*⁴

Samarkand regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology¹, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology², Samarkand State Medical University³
(Samarkand, Uzbekistan)
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino⁴
(Bukhara, Uzbekistan)

Summary

Cervical cancer currently ranks third in oncogynecological morbidity among malignant diseases of the female reproductive system in the Republic of Uzbekistan. According to available literature data, squamous cell carcinoma accounts for up to 77+3% of cases, while adenocarcinoma constitutes 11% and sarcoma 1%.

Purpose of the study: *to investigate immunohistochemical predictors influencing the prognosis of clinical course and outcome of cervical cancer treatment.*

Material and methods of research: *We analyzed immunohistochemical (IHC) results from 40 cervical cancer patients treated at the Samarkand Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology during 2020-2023. The cohort included 20 patients with disease recurrence after complex treatment and 20 recurrence-free patients. All studied cases were histologically confirmed as squamous cell carcinoma of the cervix (T1b-3aNxM0).*

Results. *Immunohistochemical evaluation of Ki67, VEGFR, and CD34 markers proved most valuable for treatment planning and disease prognosis. The study demonstrates characteristic changes in Ki67, VEGFR, and CD34 expression patterns according to tumor grade (G-classification).*

Conclusions. *Comprehensive histopathological and immunohistochemical analysis of cervical cancer represents a technically demanding and time-consuming procedure. However, its diagnostic accuracy enables optimal treatment selection, therapy response monitoring, and improved disease outcome prediction.*

Keywords: *Cervical Cancer, Immunohistochemical Study; Degree of Proliferative Activity, Recurrence; Chemotherapy.*

Introduction

Cervical cancer remains one of the main causes of morbidity and mortality among women in Uzbekistan [1] and other CIS countries, including Belarus [2, 3], Russia [4, 5] and Kazakhstan [6, 7].

According to World Health Organization data, cervical cancer incidence in Uzbekistan is approximately 5.5 per 100,000 women [8,9], compared to 10.5 per 100,000 in Russia [10,11], 5.5 per 100,000 in Kyrgyzstan [12], and 7 per 100,000 in Kazakhstan [13]. Belarus reports an incidence of 8 per 100,000 women with a decreasing trend (–2.7%) during 2010-2019 [14]. Within oncogynecological malignancies, cervical cancer ranks third in prevalence, with squamous cell carcinoma accounting for up to 77+3% of cases, adenocarcinoma for 11%, and sarcoma for 1%. Recent epidemiological studies demonstrate increasing diagnosis among socially active women aged up to 65+3 years [15, 16].

Despite early detection and comprehensive treatment, some cases experience rapid recurrence leading to mortality within 2 years, while other patients diagnosed at advanced stages (2b-3) achieve 5-year survival following combination therapy [17].

The clinical implementation of immunohistochemical predictors could significantly enhance cervical cancer treatment efficacy by enabling precise tumor molecular profiling and personalized therapeutic approaches [18], particularly relevant for CIS countries requiring context-specific treatment optimization [19]. These biomarkers may not only improve care quality but also establish new diagnostic and treatment standards [20].

Epidemiological data reveal rising incidence and mortality rates for cervical cancer in the Russian Federation and other regions during recent decades [21-25]. Current literature positions cervical cancer among the most prevalent malignancies in Belarus and Russia, ranking fourth worldwide among female cancers and seventh in overall cancer statistics [26-28].

Notably, increasing breast cancer incidence among young women has heightened the urgency for improved diagnostic and prognostic tools. Cervical carcinogenesis involves complex multifactorial mechanisms requiring evaluation through various immunohistochemical markers. Recent studies assessing p53, Ki67, cyclin D1, and CD45 protein expression aim to determine squamous cell carcinoma biological potential and develop early detection methods. However, data remain limited regarding local immunity's role in evaluating invasive and metastatic potential [3,29,30].

Immunohistochemical markers including p53, Ki67, cyclin D1, and CD45 are utilized internationally to predict treatment outcomes, achieving five-year survival rates ranging from 12% to 75% [31].

Immunohistochemical examination (IHC) represents a morphological technique that identifies tissue antigens, enhancing diagnostic specificity when combined with conventional histopathology. Globally recognized as the gold standard [32,33], IHC complements morphological evaluation for precise cancer diagnosis and treatment optimization.

A current research priority involves investigating early breast cancer recurrence among socially active women,

driving interest in biomarkers that could enhance standard cytopathological assessment for malignant cell detection.

IHC methodology enables antigen identification in biological tissues, providing critical adjunctive data to morphological examination. Contemporary oncology practice employs IHC for more accurate tumor malignancy grading. This technique, when combined with traditional histopathology, improves diagnostic accuracy and therapeutic outcomes, maintaining its status as the global diagnostic benchmark.

Purpose of the study. To evaluate immunohistochemical predictors influencing cervical cancer prognosis and treatment outcomes.

Research materials and methods

We analyzed IHC results from 40 cervical cancer patients (20 with recurrence post-combination therapy and 20 recurrence-free cases) treated at the Samarkand Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology (RNPMCOiR) during 2020-2023. The study cohort comprised squamous cell carcinoma cases (T1b-3aNxM0). IHC analysis was performed at the Pathomorphology Department of the Russian Academy of Medical Sciences using the Bond Leica Australia immunohistoprocessor. Nuclear staining via the ALL RED method assessed Ki67, VEGFR, and CD34 expression, with results categorized by low, medium, or high proliferative activity.

Results

Comprehensive evaluation followed cervical cancer diagnostic standards, including: Clinical history assessment, reproductive function analysis, gynecological diseases, gynecological examination (documenting cervical tumor characteristics), examination of the uterine body (size, deviation, mobility, soreness), condition of the uterine appendages and parametric cells, smear and biopsy of the tumor from the cervix and cervical canal for oncocytology and histological examination), colposcopy, ECG and cardiologist examination, Chest X-ray, rectoscopy, cystoscopy, excretory urography and virtual colonoscopy MSCT, pelvic MRI, PET-CT, IHC examination. IHC utilized archival tissue blocks with Ki67, VEGFR, and CD34 antigen detection.

The function of these antibodies is as follows: Protein Ki-67, a tumor antigen (also known as MKI67), serves as a cellular marker of proliferation and is an excellent indicator for determining the growth fraction of a given cell population. The percentage of Ki-67-positive tumor cells (Ki-67 labeling index) is frequently correlated with the clinical course of cancer.

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a signaling protein produced by cells to stimulate vasculogenesis (formation of the embryonic circulatory system) and angiogenesis (growth of new blood vessels from pre-existing vasculature).

CD34 is a transmembrane glycoprotein involved in early hematopoiesis. It exhibits high sensitivity to vascular tumors and is expressed in both blood and lymphatic vessel endothelium. It may be utilized for early detection of lymphogenic tumor metastasis.

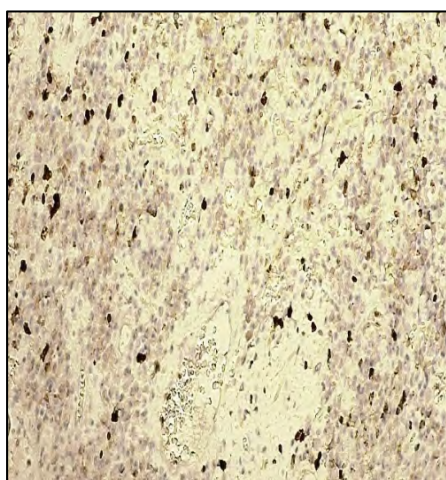
Table 1

The degree of proliferative activity of Ki 67 in squamous cell carcinoma with a G-graded tumor.

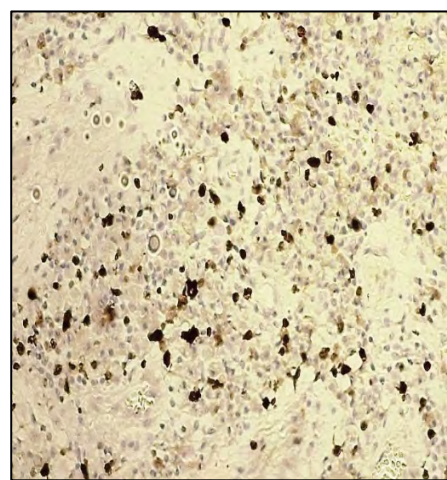
G tumor gradation	G1	G2	G3
The degree of proliferative activity	Low proliferative activity –5 (25%)	10-20% average proliferative activity –5 (25%)	>20% high proliferative activity –10 (50%)

In a study of 20 patients with squamous cell carcinoma of the cervix without recurrence, the assessment of proliferative activity by Ki-67 expression according to tumor grade yielded the following results: in G1 squamous cell carcinoma of the cervix, low proliferative activity was detected in 5 (25%)

patients; in G2, moderate proliferative activity (10-20%) was observed in 5 (25%) patients; and in G3, high proliferative activity (>20%) was noted in 10 (50%) patients. G3 squamous cell carcinoma of the cervix carries a high risk of disease recurrence. The microscopic findings are presented in Figure 1.

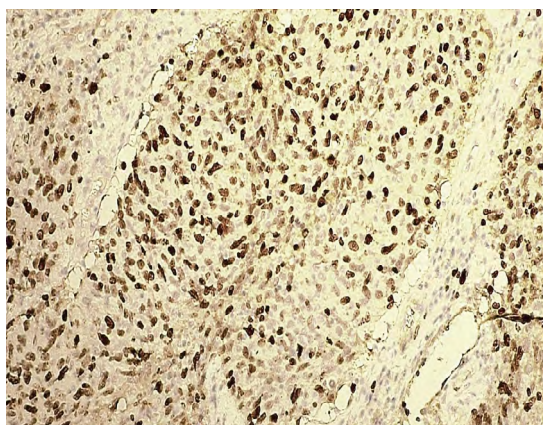


Squamous cell carcinoma G-1 of the cervix Ki67 high positive reaction of IHC-Comp chromagen. № 10. col40



Squamous cell carcinoma G-2 of the cervix moderate positive IHC reaction – Comp chromagen. № 10. col40

Fig. 1. IHC study of Ki67 in patients with cervical cancer without recurrence of the disease.

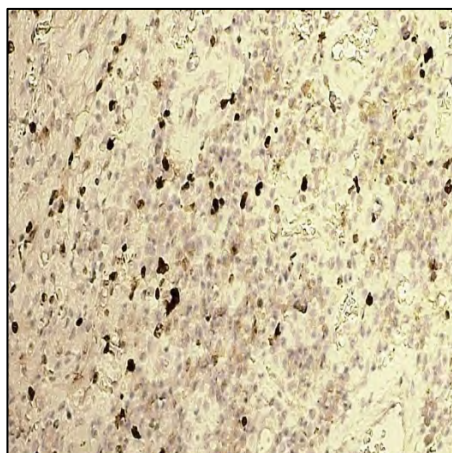


Squamous cell carcinoma of the cervix. G-3. Ki67 low positive IHC response –Comp chromagen. № 10. col40.

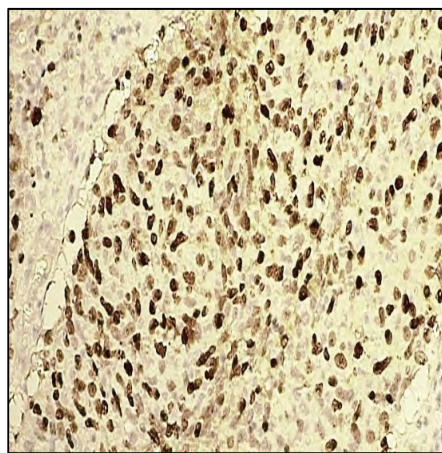
Fig. 2. IHC study of Ki67 in patients with cervical cancer without recurrence of the disease.

Microscopic examination revealed Ki-67-positive hyperplasia, squamous epithelial cell atypia, nuclear polymorphism, and numerous atypical mitoses. The nuclei of malignant cells exhibited dark brown staining. Cervical cancers with a high proportion of dividing cells – and consequently

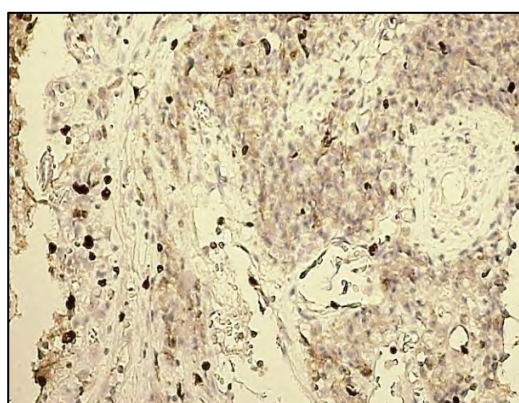
a high Ki-67 index – typically respond well to chemotherapy, as cytotoxic agents target cells during active division. Thus, a higher Ki-67 index correlates with greater treatment efficacy. Determination of the Ki-67 index aids in selecting the most appropriate therapeutic approach for individual cases.



Squamous cell carcinoma G2 of the cervix Ki67 moderate positive IHC response – Comp chromagen. № 10. col40.
RELAPSE



Squamous cell carcinoma G3 of the cervix low positive IHC response – Comp chromagen. № 10. col40.
RELAPSE



Squamous cell carcinoma of the cervix. G-1. Relapse. Ki67 low positive IHC response – Comp chromagen. № 10. col40.

Fig. 3. IHC study of Ki67 in patients with recurrent cervical cancer.

A lower Ki-67 index correlates with poorer tumor response to chemotherapy (and vice versa). In low-grade breast cancer, reduced expression of smooth muscle actin was observed in both the tumor stroma and blood vessel walls, indicating a high metastatic potential.

Evaluation of vascular endothelial growth factor (VEGF) revealed the following pathological changes. In the study group of 20 patients, 2 (10%) exhibited a mildly positive response, 7 (35%) a moderately positive response, and 11 (55%) a strongly positive response to the VEGF tumor marker (Table 2).

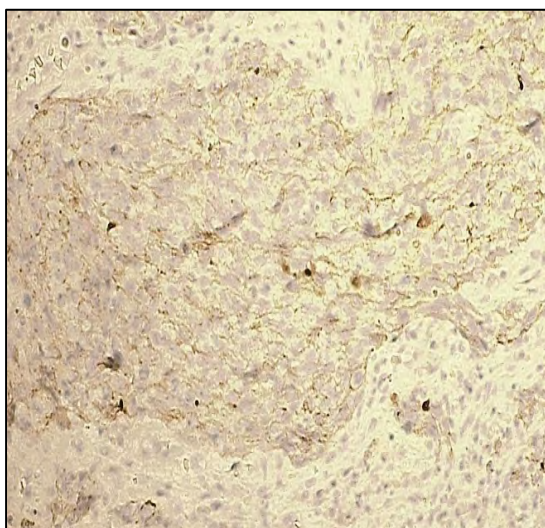
Table 2

The degree of proliferative activity of the VEGF reagent in squamous cell carcinoma.

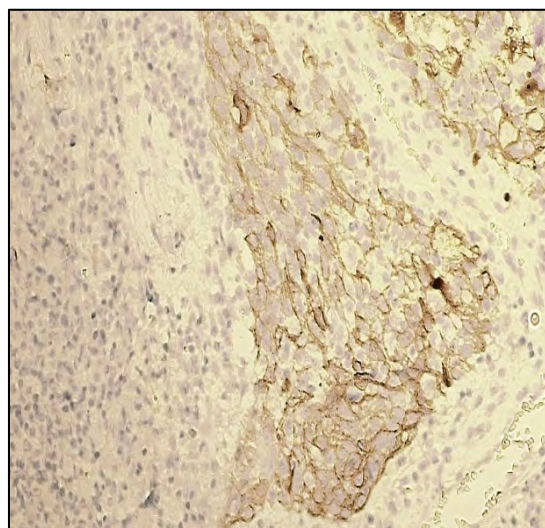
G tumor gradation	G1	G2	G3
Degree of activity	<30% low proliferative activity –2 (10%)	30-60% moderate proliferative activity –7 (35%)	>60% high proliferative activity –11 (55%)

Microscopic examination of specimens from the 20 selected patients demonstrated squamous epithelial hyperplasia with atypical epithelial cells displaying nuclear polymorphism, arranged in irregular layers,

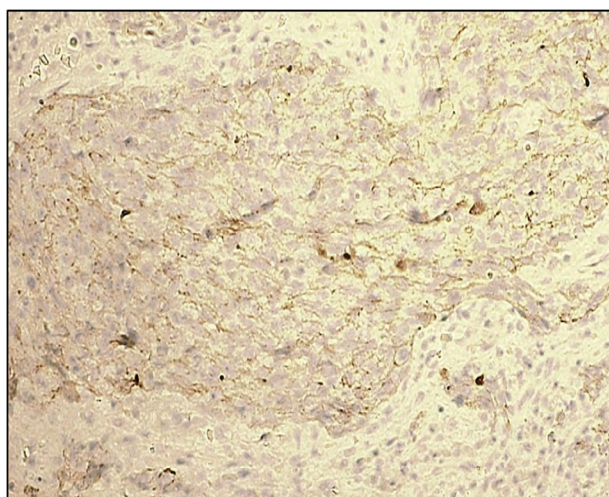
alongside numerous pathological mitoses. Dark brown-stained vascular structures of varying sizes were densely distributed, with a frequency of 30-40 per field of view (Fig. 4).



Squamous cell carcinoma G-1 of the cervix low positive reaction of the VEGFR IHC reagent –Comp chromagen. № 10. col40



Squamous cell carcinoma G-2 of the cervix low positive reaction of the VEGFR IHC reagent –Comp chromagen. № 10. col40



Squamous cell carcinoma of the cervix. G-3. Without relapse. VEGFR low positive IHC response – Comp chromagen. № 10. col40.

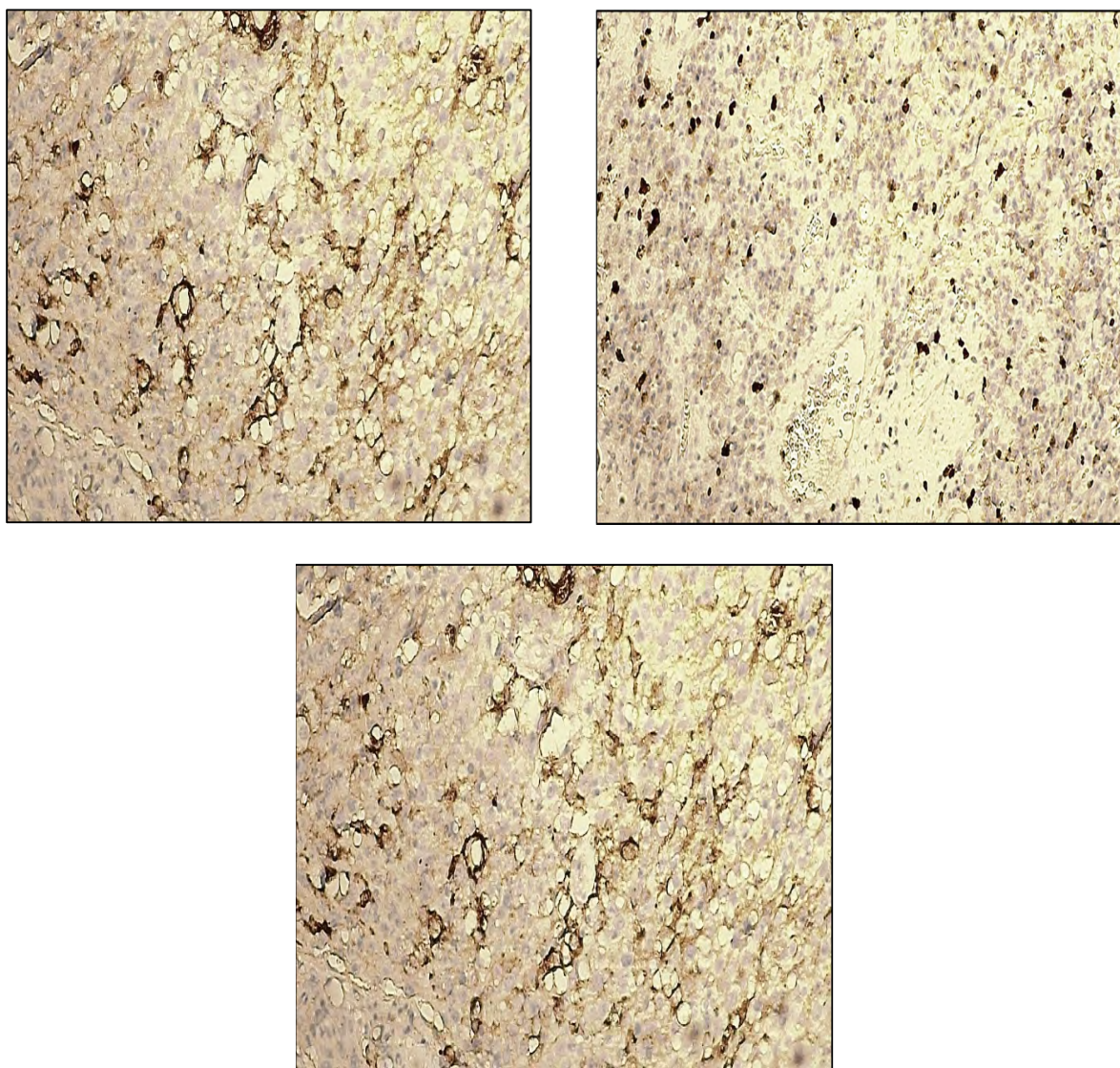
Fig. 4. The degree of proliferative activity of the VEGF reagent in squamous cell carcinoma of cervix.

Histopathological analysis revealed squamous epithelial hyperplasia with atypical epithelial cells organized in irregular layers, forming atypical malignant tumor cells exhibiting polymorphism and frequent pathological mitoses. The nuclei of the tumor cells were stained dark brown (Fig. 5).

In patients with cervical cancer who did not experience recurrence, the following results were obtained: 11 (55%) of 20 VEGF-positive patients showed a weakly positive reaction. These findings indicate that reactions with

low expression of the MPA reagent are associated with significantly reduced rates of tumor growth and metastasis. Conversely, reactions with high MPA reagent expression demonstrate increased probability of tumor growth and metastatic spread.

Analysis using the VEGF reagent revealed a strongly positive reaction in 11 (55%) of 20 patients. This suggests a substantially elevated risk of prolonged tumor growth and metastasis.



1. Strongly positive reaction. Squamous cell carcinoma G3. 2. Moderately positive reaction. Squamous cell carcinoma G1. 3. Weakly positive reaction of VEGF reagent in patients with cervical cancer without recurrence. IHC-Comp chromogen. No. 10. col40

Fig. 5. The degree of proliferative activity of the VEGF reagent in recurrent squamous cell carcinoma of the cervix.

Membrane protein CD34 – microscopic examination of CD34 membrane protein in the selected 20% of patients demonstrated the following pathological changes: squamous epithelial hyperplasia with atypical epithelial cells displaying pleomorphism, numerous atypical tumor cells, and multiple pathological mitoses. Vascular structures stained dark cinnamon-brown were observed in varying sizes, with 15-20 vascular profiles per field of view (Fig. 6).

In cases of cervical cancer recurrence following complex or combined treatment, these microscopic changes were more pronounced (Fig. 7). Furthermore, the risk probability of distant metastasis in such cases was increased.

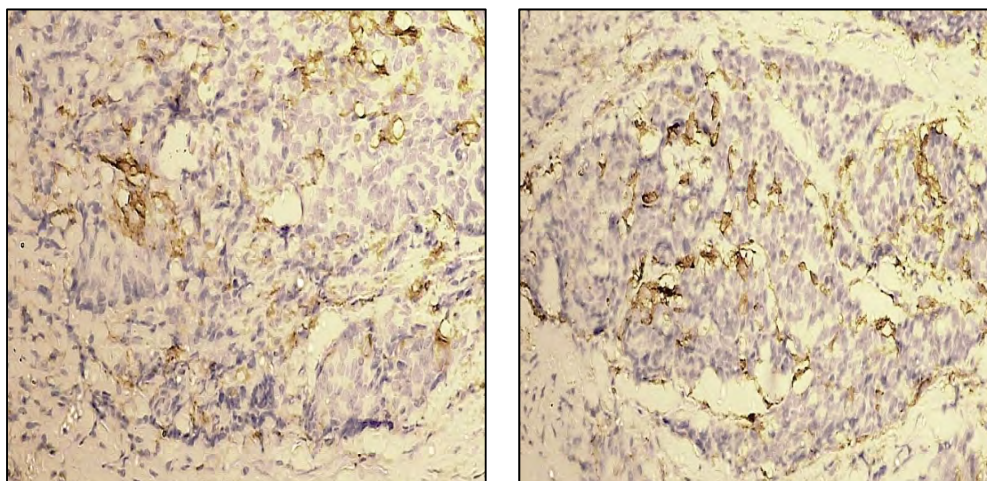
The microscopic examination of specimens from 20 selected patients revealed squamous epithelial hyperplasia, atypical epithelial cells with polymorphism in layers of varying shapes, and atypical tumor cells with prominent pathological mitoses. Dark brown blood vessels of differing sizes were observed, with a density of 15-20 vessels per field of view.

The subsequent investigation aimed to assess the outcomes of combined and complex treatment for

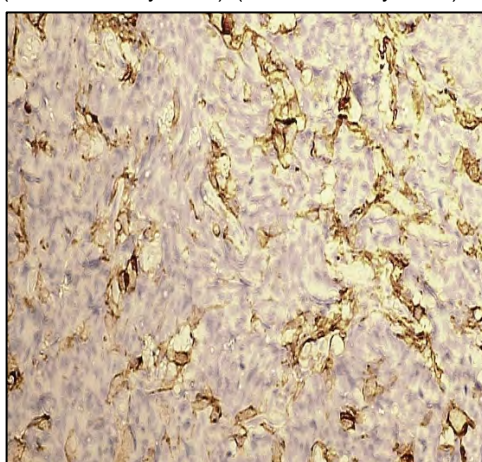
squamous cell carcinoma of the cervix. The following data were obtained in cases with recurrence and long relapse-free periods:

In **G1 squamous cell carcinoma of the cervix** treated with combined therapy (radical surgery and combined radiation therapy), recurrence was predicted based on IHC results in 5 (25%) cases. These patients received two courses of PCT under the PP regimen (paclitaxel + carboplatin, with drug induction guided by topometric data) (Table 5). No disease recurrence or metastasis was detected in this group over 36 months.

In **G2 squamous cell carcinoma of the cervix** treated with combined therapy (radical surgery and combined radiation therapy), recurrence was predicted based on IHC results in 7 (35%) cases. Patients underwent three courses of PCT under the PP regimen (paclitaxel + carboplatin, with drug induction guided by topometric data). Two patients with extragenital pathology (postradiation thrombophlebitis of the lower extremities) were unable to receive chemotherapy, and recurrence was detected within 15+4 months.

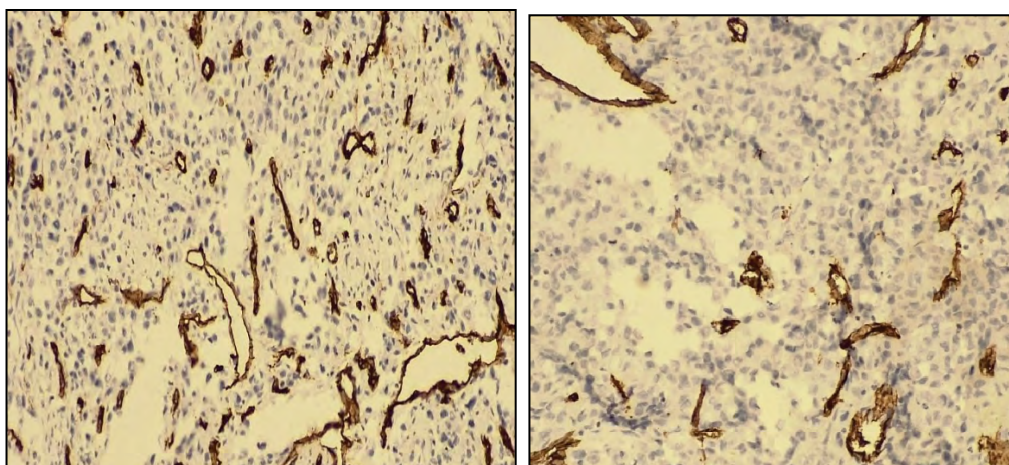


Squamous cell carcinoma G1 of the cervix Squamous cell carcinoma G2 cervical cancer moderate low positive reaction of CD34 reagent positive reaction of CD-34 reagent (vascular density 10-15). (vascular density 15-20). ICH – Comp chromagen. № 10. col40



Squamous cell carcinoma of the cervix. G-2. high positive reaction of CD-34 reagent (vascular density 30-40). ICH – Comp chromagen. № 10. col40

Fig. 6. CD34 results in patients with squamous cell carcinoma of the cervix.



1. A weakly positive reaction of CD34 reagent in patients with cervical cancer. (the density of vessels is 15-20). 2. A high positive CD34 response in case of recurrence of cervical cancer (30-40 vascular density). ICH – Comp chromagen. № 10. col40

Fig. 7. CD34 results in patients with squamous cell carcinoma of the cervix with disease recurrence.

Table 3

Immunohistochemical analysis according to the G-grade of the tumor.

	Ki 67	VGFR	CD34
G1	5 (25%)	2 (19%)	5 (25%)
G2	5 (25%)	7 (35%)	5 (25%)
G3	10 (50%)	11 (55%)	10(50%)

In **G3 squamous non-keratinizing cervical carcinoma**, recurrence occurred within 15+4 months in 10 (50%) cases after complex treatment, while in patients receiving combined therapy, this interval was 10+3 months.

According to the study data, lower degrees of differentiation in malignant cells correlate with decreased Ki67 expression, elevated VEGFR and CD34 levels, and a higher predicted risk of cervical cancer recurrence, observed in approximately 55% of the study cohort.

Conclusion

- The study findings demonstrate that higher proliferative activity (Ki67) in cervical cancer is associated with more favorable treatment outcomes and prognosis.

- Low VEGFR expression correlates with significantly reduced tumor growth and metastatic rates.

- Elevated CD34 levels are linked to an increased risk of cervical cancer recurrence and metastasis.

- The primary objective of immunohistochemical (IHC) research in clinical practice is personalized patient management to enhance treatment efficacy, achieve sustained remission, and prevent disease recurrence or metastasis.

- Comprehensive histopathological and immunohistochemical evaluation of tumor progression is a complex and time-consuming process; however, its diagnostic accuracy facilitates optimal therapeutic selection, treatment monitoring, and improved prognostic assessment.

- The results indicate that poorly differentiated malignant tumors exhibit more aggressive behavior, higher recurrence rates, and increased metastatic potential.

- Disease progression and treatment response vary significantly among patients within the same cohort, emphasizing the need for refined diagnostic approaches and individualized therapeutic strategies in cervical cancer management.

References:

1. Oripova M, Yunusov I, Davlatov S. Analysis of regionally metastatic cervical cancer according to data from the Samarkand region of the republic of Uzbekistan. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2024;14(4):95-9. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.13>
2. Snorko TA, Stel'makh VA. Retrospektivnyy analiz zabolevaemosti naseleniya Respubliki Belarus' rakom sheyki matki [Retrospective analysis of the incidence of cervical cancer in the population in the Republic of Belarus]. V: *Materialy 21-y mezhnunarodnoy nauchnoy konferentsii Sakharovskie chteniya 2021 goda: ekologicheskie problemy XXI veka*; 2021 Maya 20-21; Minsk. Ch. 1. Minsk: IVTs Minfina; 2021, s.334-7. DOI: <https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-1-334-337> (in Russian)
3. Shiman OV, Aleksinskiy VS. Osobennosti lokal'nogo immunnogo otveta i immunogistokhimicheskie markery prognoza pri rake sheyki matki [Features of the local immune response and immunohistochemical markers of prognosis in cervical cancer]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2022;20(6):584-92. DOI: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-6-584-592> (in Russian)
4. Rogovskaya SI, Shabalova IP, Ulumbekova GE, Korolenkova LI, Bebneva TN, Gushchin AE, i dr. Organizatsionnye voprosy profilaktiki raka sheyki matki v Rossii [The cervical cancer prevention in Russia]. *ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obuchenie. Vestnik VShOUZ*. 2021;7(4):16-31. DOI: <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2021-7-4-16-31> (in Russian)
5. Kuleshova OB, Domonova EA, Akimkin VG. Epidemiologicheskaya kharakteristika raka sheyki matki v Rossiyskoy Federatsii [Epidemiological characteristics of cervical cancer in the Russian Federation]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(5):22-33. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.5.3> (in Russian)
6. Berdybekova RR, Iskakova AT. Sovershenstvovanie mer profilaktiki virusa papillomy cheloveka i raka sheyki matki v Respublike Kazakhstan. Analiticheskaya spravka dlya formirovaniya politiki [Improvement of measures for the prevention of human papillomavirus and cervical cancer in the republic of Kazakhstan. Policy brief]. *Journal of Health Development*. 2021;2(42):86-95. DOI: <https://doi.org/10.32921/2225-9929-2021-2-42-86-97> (in Russian)
7. Zhetpisbaeva IA, Kasymbekova FD, Sarmuldaeva Sh K. Problemy realizatsii programm skrininga raka sheyki matki. Rol' priverzhennosti zhenskogo naseleniya v effektivnosti skrininga raka sheyki matki. Obzor literatury [Problems of implementation of screening programs for cervical cancer. the role of adherence of the female population in the efficiency of screening for cervical cancer. Literature review]. *Science*. 2022;24(6):212-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.34689/SH.2022.24.6.026> (in Russian)
8. Kattakhodzhaeva M, Sulaymanova N, Amonova Z, Shakirova N. Aktual'nost' problemy genital'noy papilloma virusnoy infektsii i rak sheyki matki. Strategii profilaktiki (obzor) [Urgency of the problem of genital papillomavirus infection and cervical cancer. prevention strategies (review)]. *Zhurnal reproduktivnogo zdorov'ya i uro-nefrologicheskikh issledovaniy*. 2020;1(1):22-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-4> (in Russian)
9. Zakhirova N, Tillashaykhov M, Osmanova E, Akhmedov O, Adylkhodzhaev A, Saydakhmedova V. Sovershenstvovanie ranney diagnostiki raka sheyki matki na osnove zhidkostnoy tsitologii i onkoproteina P53 [Improvement of methods for early diagnosis of cervical cancer based on liquid cytology and oncoprotein 53]. *Zhurnal vestnik vracha*. 2021;4(101):116-22. DOI: <https://doi.org/10.38095/2181-466X-20211014-116-122> (in Russian)
10. Levchenko VS, Kamaev IA, Anan'in SA, Zhelezin OV, Grebenikina EV, Illarionova NA, Koroleva EN. Dinamika zabolevaemosti i smertnosti ot raka sheyki matki zhenskogo naseleniya Nizhegorodskoy oblasti i Privolzhskogo Federal'nogo Okruga Rossii za period s 2008 po 2016 gg [The dynamics of morbidity and mortality from cervical cancer in the female population of the Nizhny Novgorod region and the Volga Federal District of Russia for the period from 2008 to 2016]. *Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik*. 2018;9(3):21-7. DOI: <https://doi.org/10.32000/2078-1466-2018-3-21-27> (in Russian)
11. Tatarinova TA. Zabolevaemost' rakom sheyki matki i smernost' ot nego v Rossiyskoy Federatsii za period 2007-2018 gg [The morbidity and mortality of cervix cancer in the russian federation in 2007-2018]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny*. 2021;29(4):892-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-4-892-897> (in Russian)
12. Vaninov AS. Zlokachestvennye novoobrazovaniya, kak naibolee prioritelnaya mediko-sotsial'naya problema sistemy zdavookhraneniya. Byulleten' nauki i praktiki [Malignant Neoplasms as the Most Priority Medical and Social Issue of the Healthcare System]. 2019;5(11):120-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.33619/2414-2948/48/16> (in Russian)

13. Zhetpisbaeva IA, Sarmuldaeva ShK, Glushkova NE, Fedyanina EA. Epidemiologiya raka sheyki matki v RK i v mire. Vliyaniye priverzhennosti naseleniya na okhvat i uspechnost' programmy skringinga raka sheyki matki [Cervical cancer's epidemiology in the Republic of Kazakhstan and in the world. Impact of population adherence on coverage and success of cervical cancer screening programs]. Reproktivnaya meditsina (Tsentral'naya Aziya). 2021;32(47):23-31. DOI: <https://doi.org/10.37800/RM2021-2-2> (in Russian)
14. Kul'machevskaya EV. Sravnitel'nyy analiz zabolevaemosti zlokachestvennymi novoobrazovaniyami naseleniya grodnenskoy i gomeľ'skoy oblastey Respubliki Belarus' (2010-2019) [Comparative analysis of the incidence of malignant neoplasms in the population of the Grodno and Gomel regions of the Republic of Belarus (2010-2019)]. 2022. 181c. (in Russian)
15. Kulieva GZ, Mkrtychyan LS, Krikunova LI, Ivanov SA, Kaprin AD. Epidemiologicheskie aspekty zabolevaemosti rakom sheyki matki i smertnosti ot nego (obzor literatury) [Epidemiological aspects of the incidence and mortality of cervical cancer (literature review)]. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2023;19(3):77-84. DOI: <https://dx.doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84> (in Russian)
16. Shramko SV, Zhilina NM, Dureev VN. Dinamika mediko-statisticheskikh pokazateley raka sheyki matki za 10-letniy period (2011-2020 gg.) v g. Novokuznetske [Dynamics of medical and statistical indicators of cervical cancer over a 10-year period (2011-2020) in Novokuznetsk]. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2023;19(19):83-91. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-83-91> (in Russian)
17. Ashrafyan LA, Kiselev VI, Kuznetsov IN, Serova OF, Uzdanova ZKh, Gerfanova EV. Rak sheyki matki: problemy profilaktiki i skringinga v Rossiyskoy Federatsii [Cervical cancer: issues with prevention and screening in the Russian Federation]. Doktor. Ru. 2019;11:50-4. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54> (in Russian)
18. Chernov DYU, Tikhonovskaya OA, Logvinov SV, Petrov IA, Yur'ev SYU, Zhdankina AA, i dr. Problemy diagnostiki patologiy sheyki matki [Challenges in the diagnosis of cervical pathologies]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2023;22(4):201-9. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-201-209> (in Russian)
19. Kolomiets LA, Krasil'nikov SE, Musaeva NE, Yukal'chuk DYU, Churuksaeva ON, Zhuykova LD, i dr. Rezolyutsiya soveshchaniya ekspertov v oblasti lecheniya raka endometriya na territorii Sibiri i Dal'nego Vostoka [Resolution of the meeting of experts in the field of endometrial cancer treatment in Siberia and the Far East]. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2022;21(6):177-83. (in Russian)
20. Sycheva EG, Nazarova NM, Prilepskaya VN. Diagnosticheskie i prognosticheskie markery v ranney diagnostike predrakovykh obrazovaniy sheyki matki u patsientok s «malymi» formami porazheniya [Diagnostic and Prognostic Markers in the Early Diagnosis of Precancerous Formations of the Cervix in Patients with «Small» Forms of Lesions]. Meditsinskiy opponen. 2023;4(24):35-9. (in Russian)
21. Zaridze DG, Kaprin AD, Stilidi IS. Dinamika zabolevaemosti zlokachestvennymi novoobrazovaniyami i smertnosti ot nikh v Rossii [Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia]. Voprosy onkologii. 2018;64(5):578-91. (in Russian)
22. Chimitdorzhieva TN. Rak sheyki matki u zhenshchin Dal'nevostochnogo federal'nogo okruga (zabolevaemost' i smertnost') [Cervical cancer in women of the far eastern federal district (morbidity and mortality)]. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2020;16(2):50-4. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-2-50-54> (in Russian)
23. Woo S, Atun R, Ward ZJ, Scott AM, Hricak H, Vargas HA. Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer: systematic review and meta-analysis. European radiology. 2020;30:5560-77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06909-3>. PMID: 32415584; PMCID: PMC8353650.
24. Cohen CM, Wentzensen N, Castle PE, Schiffman M, Zuna R, Arend RC, et al. Racial and ethnic disparities in cervical cancer incidence, survival, and mortality by histologic subtype. Journal of Clinical Oncology. 2023 Feb 10;41(5):1059-68. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.22.01424>. PMID: 36455190; PMCID: PMC9928618.
25. Jansen EE, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Voko Z, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. European journal of cancer. 2020;127:207-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.013>. PMID: 31980322.
26. Garelik TM, Naumov IA. Mediko-organizatsionnaya model' vtorichnoy profilaktiki raka sheyki matki sredi zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [A healthcare organizational model of secondary prevention of cervical cancer among women of reproductive age]. Problemy zdorov'ya i ekologii. 2020;2(64):107-12. (in Russian)
27. Belyaeva EV, Tokarskaya OA, Bairova TA. Osobennosti rasprostraneniya papillomavirusnoy infektsii v razlichnykh regionakh Rossiyskoy Federatsii (obzor literatury) [Features of human papillomavirus infection frequency in different regions of the Russian Federation (literature review)]. Acta Biomedica Scientifica. 2018;3(3):127-35. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.3.20> (in Russian)
28. Ol'kov IG, Kononova IN, Grishina NK, Dobrokhotova Yu E. Epidemiologicheskie osobennosti papillomavirusnykh infektsiy i raka sheyki matki v respublike Bashkortostan i Kaliningradskoy oblasti [Epidemiological features of papillomavirus infections and cervical cancer in the republic of bashkortostan and the kaliningrad region]. Problemy sotsial'noy gigieny, zdoravookhraneniya i istorii meditsiny. 2022;30(5):788-94. DOI: <https://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-5-788-794> (in Russian)
29. Tavakoli F, Khatami SS, Momeni F, Azadbakht J, Ghasemi F. Cervical cancer diagnosis: Insights into biochemical biomarkers and Imaging techniques. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. 2021;24(5):605-23. DOI: <https://doi.org/10.2174/1386207323666200901101955>. PMID: 32875976.
30. Iqbal M, Basharat R, Kalsoom F, Qureshi A, Javaid QU, Kamal F, et al. Utilization of Immunohistochemistry in Gynecologic Pathology: An Experience at a Tertiary Care Hospital, Lahore-Pakistan. Pakistan Journal of Medical & Health Sciences. 2022;16(11):231. DOI: <https://doi.org/10.53350/pjmhs20221611231>
31. Uljanovs R, Strumfa I, Bahs G, Vidusa L, Merkurjeva K, Franckevica I, et al. Molecular profile of parathyroid tissues and tumours: A heterogeneous landscape. Pol J Pathol. 2021;72(2):99-116. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjp.2021.109513>. PMID: 34706517.
32. Inzani F, Santoro A, Angelico G, Feraco A, Spadola S, Arciuolo D, et al. Neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic and immunohistochemical study with focus on novel markers (Sst2–Sst5). Cancers. 2020;12(5):1211. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12051211>. PMID: 32408525; PMCID: PMC7281076.
33. Lu S, Shen D, Zhao Y, Kang N, Wang X. Primary endocervical gastric-type adenocarcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 23 cases. Diagnostic Pathology. 2019;14:72. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0852-y>. PMID: 31279344; PMCID: PMC6612122.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ПРОГНОЗНІ ФАКТОРИ ПЕРЕБІГУ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

М. Р. Оріпова^{1,3}, А. А. Юсупбеков², С. С. Давлатов⁴

Самаркандське регіональне відділення Республіканського спеціалізованого науково-практичного медичного центру онкології та радіології¹, Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр онкології та радіології², Самаркандський державний медичний університет³
(Самарканд, Узбекистан)

Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно⁴
(Бухара, Узбекистан)

Резюме.

Рак шийки матки на сьогодні посідає третє місце за захворюваністю серед онкогінекологічних захворювань жіночої репродуктивної системи в Республіці Узбекистан. За даними літератури, плоскоклітинний рак становить до 77+3% випадків, аденокарцинома – 11%, саркома – 1%.

Мета дослідження: вивчення імуногістохімічних прогностичних факторів, що впливають на перебіг та результат лікування раку шийки матки.

Матеріали та методи дослідження. Ми проаналізували результати імуногістохімічного (ІГХ) дослідження 40 пацієнток з раком шийки матки, які лікувалися в Самаркандському відділенні Республіканського спеціалізованого науково-практичного медичного центру онкології та радіології протягом 2020-2023 років. До когорти увійшли 20 пацієнток з рецидивом захворювання після комплексного лікування та 20 пацієнток без рецидиву. Усі досліджувані випадки були гістологічно підтверджені як плоскоклітинний рак шийки матки (T1b-3aNxM0).

Результати. Імуногістохімічна оцінка маркерів Ki67, VEGFR та CD34 виявилася найбільш цінною для планування лікування та прогнозування захворювання. Дослідження демонструє характерні зміни в паттернах експресії Ki67, VEGFR та CD34 відповідно до ступеня злоякісності пухлини (G-класифікація).

Висновки. Комплексний гістопатологічний та імуногістохімічний аналіз раку шийки матки є технічно складною та трудомісткою процедурою. Однак його діагностична точність дозволяє оптимально підібрати лікування, контролювати реакцію на терапію та покращити прогноз захворювання.

Ключові слова: рак шийки матки, імуногістохімічне дослідження; ступінь проліферативної активності, рецидив; хіміотерапія.

Contact information:

Mehriniso Oripova – Assistant, Department of Oncology, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan).

e-mail: mehriniso1181@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9052-6754>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59506306700>

Контактна інформація:

Оріпова Мехрінісо Рахмонівна – асистент кафедри онкології Самаркандського державного медичного університету (м. Самарканд, Узбекистан).

e-mail: mehriniso1181@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9052-6754>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59506306700>

Abrorbek Yusupbekov – DSc, professor, deputy director for science, head of thoracic oncosurgery department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Samarkand, Uzbekistan).

e-mail: dr.abr_info@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7747-0989>

Юсупбеков Аброрбек Ахмеджанович – д.м.н., професор, заступник директора з науки, керівник відділення торакальної онкохірургії Республіканського спеціалізованого науково-практичного медичного центру онкології та радіології (м. Самарканд, Узбекистан).

e-mail: dr.abr_info@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7747-0989>

Salim Davlatov – DSc, professor of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan).

e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>

Давлатов Салім Сулаймонович – доктор медичних наук, професор кафедри факультетської та госпітальної хірургії Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан).

e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>



Received for editorial office on 27/04/2025
Signed for printing on 20/06/2025

УДК: 615.825:[617.559:616.741:616.8-022.258-009.7]-07:303.62
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.20

ЗВ'ЯЗОК МІЖ СИЛОЮ КИСТІ ТА ХРОНІЧНИМ БОЛЕМ У ПОПЕРЕКУ

**М. О. Овдій¹, М. В. Кондратюк¹, О. В. Ливацький²,
В. В. Дубовой², О. В. Дубовой²**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця¹
(м. Київ, Україна),
ДЗ «Луганський національний університету імені Тараса Шевченка»²
(м. Лубни, Україна)

Резюме

Хронічний біль у попереку є однією з найпоширеніших проблем опорно-рухового апарату, що призводить до втрати працездатності та погіршення якості життя. Слабкість м'язів є однією з провідних причин виникнення хронічного болю у попереку. Кистьова динамометрія (КД) є простим у застосуванні методом, який відображає загальну м'язову силу організму.

Мета. Оцінити силу кисті та зв'язок між силою кисті та показниками, які пов'язані з хронічним болем у попереку.

Матеріали та методи. На базі відділення реабілітації Університетської клініки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця було проведено анкетування та обстеження 109 осіб віком 18-60 років. Досліджуваних було розподілено на дві групи, практично здорових осіб та осіб з хронічним болем у попереку (тривалість болю >3 місяців). Учасникам дослідження було проведено опитування, яке включало соціально-демографічні, антропометричні дані, вимірювання КД з розрахунком силового індексу (СІ). Досліджуваним з хронічним болем у попереку додатково було проведено визначення рівня інтенсивності болю за візуально аналоговою шкалою (ВАШ), біоімпедансний аналіз складу тіла та визначення порушення функціонування за опитувальником Oswestry Disability Index (ОДІ). При проведенні досліджень враховані принципи біоетики. Описова статистика представлена середнім значенням (μ) та стандартним відхиленням (σ) оскільки дані відповідають нормальному розподілу, для порівняння двох груп були використані t-тест Стьюдента, для оцінки лінійного взаємозв'язку кількісних показників було застосовано кореляційний тест Пірсона з розрахунком критерію Пірсона (r). За статистично значуще вважалось значення $p < 0,05$. Дослідження проводилось в рамках науково дослідної роботи кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини Національного медичного університету (НМУ) імені О. О. Богомольця, 2024-2026 рр. «Комплексна фізична терапія пацієнтів з захворюваннями й ушкодженнями опорно-рухового апарату та нервової системи», Державний реєстраційний номер: 0124U000230.

Результати. Аналіз результатів дослідження КД у практично здорових осіб та осіб з хронічним болем у попереку виявив достовірне зниження КД та СІ у жінок з хронічним болем ($p=0,02$, $p=0,005$), зниження КД та СІ у чоловіків з хронічним болем у попереку ($p=0,08$, $p=0,003$) відповідно. Серед жінок із хронічним болем у попереку виявлено статистично достовірний середній негативний кореляційний зв'язок між ОДІ та КД ($r=-0,423$, $p=0,018$), між ОДІ та СІ ($r=-0,473$, $p=0,005$). Серед чоловіків з хронічним болем у попереку виявлено статистично достовірний середній негативний кореляційний зв'язок між ОДІ та КД ($r=-0,522$, $p=0,015$), між ОДІ та СІ ($r=-0,579$, $p=0,006$). Виявлено статистично значимий середній позитивний кореляційний зв'язок між КД та відсотком м'язової маси у жінок та чоловіків з хронічним болем у попереку ($r=0,394$, $r=0,412$, відповідно, $p < 0,05$).

Висновки. Особи із хронічним болем у попереку мають достовірно нижчі показники сили кисті порівняно з практично здоровими особами. Інтенсивність болю у попереку за ВАШ має слабкий негативний кореляційний зв'язок з силою кисті. Сила кисті має помірний негативний кореляційний зв'язок з показником порушення функціонування. Сила кисті у пацієнтів з хронічним болем у попереку має позитивний кореляційний зв'язок з об'ємом м'язової маси. Співвідношення КД до маси тіла дає можливість більш об'єктивно судити про силу м'язів, СІ має більш виражені кореляційні зв'язки з показниками ВАШ та ОДІ.

Ключові слова: біль у попереку, хронічний біль, сила кисті, кистьова динамометрія, силовий індекс.

Вступ

Біль у попереку є найпоширенішою проблемою, з якою стикається більшість населення планети, близько 80% людей у всьому світі хоча б один раз у житті мали дану проблему. Хронічний біль у попереку є однією з провідних причин втрати працездатності, інвалідизації та серйозною проблемою для охорони здоров'я [1]. Показники поширеності даної проблеми мають тенденцію до стрімкого зростання за останні десятиліття. Дані систематичного огляду вказують на лінійну кореляцію між віком та поширеністю хронічного болю у попереку, особи у віці від 20 до 59 років мають поширеність 19,6%, люди старшого віку 25,4%, відповідно [2]. Інший систематичний огляд, демонструє дані, що від 2% до 48% пацієнтів з гострим болем у попереку, біль набуває хро-

нічного перебігу і це залежить від ряду причин [3]. До головних причин розвитку хронічного болю у попереку відносять: малорухливий спосіб життя, куріння, надмірне вживання алкоголю, ожиріння, порушення сну, депресію [4]. Відомо, що м'язи тулуба відіграють важливе значення для підтримки та стабільності всіх структур хребта, у той же час, знижена сила м'язів асоційована з розвитком хронічного болю у попереку. Наразі для вимірювання сили та обсягу м'язів тулуба можна використовувати багато тестів, методи візуалізації, такі, як магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія, біоімпедансний аналіз та інше, але вони є дороговартісними та складними у застосуванні [5]. Статичні тести, які дозволяють оцінити силу м'язів тулуба, не завжди можна застосувати у пацієнтів з хронічним

болем у попереку, так як, вони можуть посилити біль. Показник КД – це максимальна статична сила хвата, що прикладається рукою для стискання динамометра. КД є простим та доступним методом, яким широко користуються фахівці з реабілітації та інші спеціалісти. КД використовують для діагностики функції кисті після травми – як предиктор стану здоров'я, м'язової сили, стану харчового статусу та інвалідності. Існують докази того, що сила кисті має здатність відображати загальну м'язову силу організму [6,7]. КД також використовується разом з оцінкою м'язової маси і фізичною працездатністю для визначення саркопенії [8]. Дані свідчать про те, що низькі показники КД пов'язані з хронічним болем у попереку у жінок віком ≥ 50 років [9]. Низькі показники КД асоційовані з більш високими кардіометаболічними маркерами, метаболічними захворюваннями та хронічними захворюваннями опорно-рухового апарату [10]. Також відомо, що КД асоціюється з хірургічним прогнозом перелому хребців та деформації хребта [11]. В англійських роботах можна зустріти показник відносної сили кисті *relative handgrip strength* (RHGS), який визначається співвідношенням КД до індексу маси тіла (ІМТ) та дозволяє врахувати індивідуальні особливості конституції тіла [12]. В українських джерелах застосовують показник співвідношення КД до фактичної маси тіла – силовий індекс (СІ) – цей показник досить часто використовують для оцінки гармонійності фізичного розвитку [13]. Таким чином, дослідження показника КД та співвідношення КД до антропометричних показників у пацієнтів з хронічним болем у попереку представляє не тільки науковий, а й клінічний інтерес та потребує більш детального вивчення.

Мета. Оцінити силу кисті та зв'язок між силою кисті та показниками, які пов'язані з хронічним болем у попереку.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети на базі відділення реабілітації Університетської клініки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця було проведено анкетування та обстеження 109 осіб віком 18-60 років. У дослідження включали пацієнтів лише за умови їх добровільної інформованої згоди, досліджувані були проінформовані про мету дослідження. Дослідження проводилось в рамках науково дослідної роботи кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини Національного медичного університету (НМУ) імені О. О. Богомольця, 2024-2026 рр. «Комплексна фізична терапія пацієнтів з захворюваннями й ушкодженнями опорно-рухового апарату та нервової системи», Державний реєстраційний номер: 0124U000230. Досліджуваних було розподілено на дві групи. Першу, контрольну групу (КГ) склали практично здорові особи, що не мали захворювань та скарг з боку опорно-рухового апарату; групу порівняння (ГП) склали особи з неспецифічним хронічним болем у попереку (тривалість болю >3 місяців). Учасникам дослідження було проведено опитування за допомогою Google-форми, яке включало соціально-демографічні та антропометричні дані. Соціально-

демографічні показники – вік, стать; антропометричні показники – зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ). ІМТ розраховували за формулою: маса тіла в кілограмах (кг), поділена на зріст у метрах (м) у квадраті. Вимірювання КД проводили три рази на робочій кисті, у стоячому положенні, з відведеною від тулуба верхньою кінцівкою на 90 градусів, із застосуванням механічного кистьового динамометра. Для аналізу результатів використовували найвищий показник КД. Для осіб з хронічним болем у попереку додатково було проведено визначення рівня інтенсивності болю за візуально аналоговою шкалою (ВАШ), біоімпедансний аналіз складу тіла, порушення функціонування, що пов'язане з болем у попереку. Склад тіла визначали за допомогою біоімпедансометра, який дає можливість оцінити відсоток жирової та м'язової тканини [14]. Для визначення показника рівня порушення функціонування було застосовано опитувальник Індекс неповносправності Освестрі (*Oswestry Disability Index*, ОДІ) [15]. Описова статистика була представлена середнім значенням (μ) та стандартним відхиленням (σ), оскільки дані відповідають нормальному розподілу; для порівняння двох груп були використані t-тест Стюдента; для оцінки лінійного взаємозв'язку кількісних показників було застосовано кореляційний тест Пірсона з розрахунком критерію Пірсона (r). За статистично значуще вважалось значення $p < 0,05$.

Результати та обговорення

До контрольної групи було включено 55 осіб, серед них 30 жінок та 25 чоловіків, середній вік $34,2 \pm 11,8$ років. Антропометричні показники жінок: маса тіла $65,6 \pm 5,5$ кг, зріст $1,66 \pm 0,07$ м, ІМТ $23,7 \pm 0,47$ кг/м², всі показники відповідали нормальним величинам. Антропометричні показники чоловіків: маса тіла $75,8 \pm 8,2$ кг, зріст $1,77 \pm 0,07$ м, ІМТ $24,1 \pm 1,6$ кг/м², всі величини в межах норми. Оцінка КД показала, що серед жінок дана величина склала $28,0 \pm 7,12$ кг, показник СІ $42,8 \pm 10,3$, що нижче відповідних норм та говорить про негармонійність фізичного розвитку. Серед чоловіків показник КД – $49,3 \pm 13,1$ кг, СІ $66,2 \pm 22,5$, що також вказує на негармонійність фізичного розвитку.

До групи порівняння увійшло 54 досліджуваних, серед них 33 жінки та 21 чоловік, середній вік $37,2 \pm 14,1$ років, за віком не було виявлено достовірних відмінностей між групами ($p > 0,05$). Антропометричні показники жінок: маса тіла $70,6 \pm 14,6$ кг, зріст $1,67 \pm 0,05$ м, ІМТ $25,3 \pm 5,2$ кг/м², за показником ІМТ встановлено, що у жінок спостерігалась надмірна маса тіла. Антропометричні показники чоловіків: маса тіла $87,6 \pm 12,9$ кг, зріст $1,80 \pm 0,05$ м, ІМТ $27,1 \pm 3,32$ кг/м², за показником ІМТ чоловіки також мали надмірну масу тіла. Дослідження КД показали, що серед жінок дана величина склала $24,1 \pm 5,7$ кг, показник СІ $35,5 \pm 9,7$, що вказує на негармонійність фізичного розвитку. Серед чоловіків показник КД – $44,1 \pm 6,54$ кг, СІ $51,1 \pm 9,5$, що також вказує на негармонійність фізичного розвитку. Порівняльний аналіз показників КД та СІ між досліджуваними КГ та ГП продемонстрував, що у осіб з хронічним болем у попереку показники сили кисті значно нижчі порівняно зі здоровими особами, детальні дані представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз показників КД та СІ досліджуваних КГ та ГП

Показники	КГ	ГП	р
	Жінки ($\mu \pm \sigma$)		
КД, кг	28,0 $\pm$ 7,12	24,1 $\pm$ 5,7	0,02
СІ, од	42,8 $\pm$ 10,3	35,5 $\pm$ 9,7	0,005
	Чоловіки ($\mu \pm \sigma$)		
КД, кг	49,3 $\pm$ 13,1	44,1 $\pm$ 6,54	0,08
СІ, од	66,2 $\pm$ 22,5	51,1 $\pm$ 9,5	0,003

Виявлено, що показники КД та СІ жінок з хронічним болем у попереку були статистично значуще нижчі у порівнянні з практично здоровими жінками, відповідно ($p=0,02$, $p=0,005$). У чоловіків із хронічним болем у попереку показники КД та СІ теж були нижчими у порівнянні із практично здоровими, але достовірно значущі дані спостерігались лише за показником СІ ($p=0,003$). Аналіз зв'язку між силою кисті у пацієнтів із хронічним болем у попереку та показниками інтенсивності болю за ВАШ, показником індексу неповносправності ОДІ та відсотком м'язової маси виявив ряд цікавих тенденцій та статевих відмінностей. Середній показник інтенсивності болю за ВАШ серед жінок склав $45,5 \pm 13,1$, виявлено слабкий негативний кореляційний зв'язок між ВАШ та КД ($r = -0,165$, $p = 0,360$), між ВАШ та СІ ($r = -0,251$, $p = 0,160$). Середній показник порушення

функціонування за ОДІ склав $25,9 \pm 18,9$, встановлено середній негативний кореляційний зв'язок між порушенням функціонування та КД ($r = -0,423$, $p = 0,018$), зв'язок між порушенням функціонування та СІ ($r = -0,473$, $p = 0,005$). Середній показник інтенсивності болю у чоловіків склав $55,0 \pm 17,6$, спостерігався негативний кореляційний зв'язок між ВАШ та КД ($r = -0,287$, $p = 0,35$), між ВАШ та СІ ($r = -0,187$, $p = 0,379$). Середній показник порушення функціонування за ОДІ склав $38,7 \pm 22,7$, виявлено середній негативний взаємозв'язок між порушенням функціонування та КД у чоловіків ($r = -0,522$, $p = 0,015$) та середній негативний зв'язок між ОДІ та СІ ($r = -0,579$, $p = 0,006$). Таким чином, серед осіб з хронічним болем у попереку найбільш виражений, статистично достовірний зв'язок було виявлено між ОДІ та КД, СІ, дані представлені на рис. 1, 2.

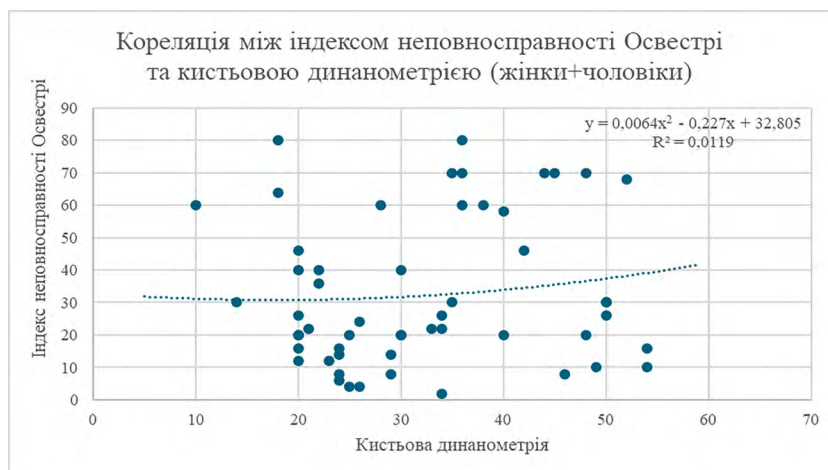


Рисунок 1. Кореляція між індексом неповносправності Освестрі та КД.

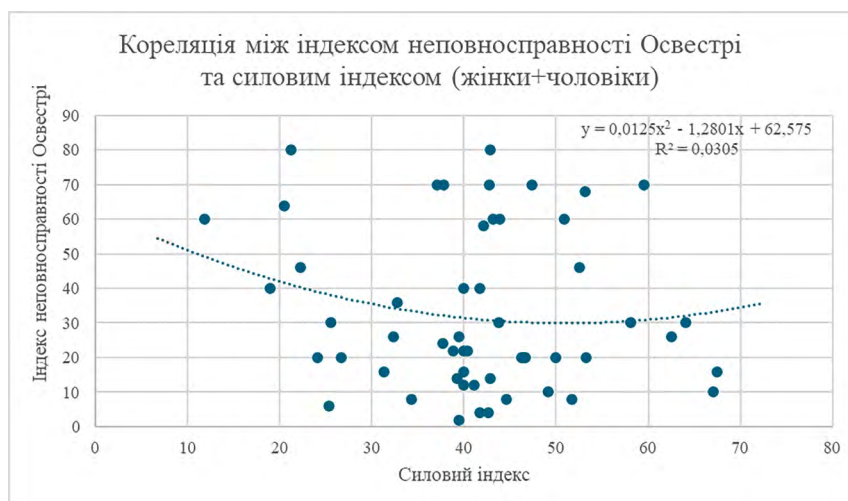


Рисунок 2. Кореляція між індексом неповносправності Освестрі та СІ.

За даними біоімпедансометрії встановлено, що середній відсоток м'язової маси у жінок склав $27,9 \pm 7,8\%$, у чоловіків $35,3 \pm 5,6\%$. Виявлено статистично значимий середній позитивний кореляційний зв'язок між КД та відсотком м'язової маси у жінок та чоловіків з хронічним боєм у попереку ($r=0,394$, $r=0,412$, відповідно $p < 0,05$). За даними літератури, хронічний біль у попереку є мультифакторною проблемою сучасного суспільства, що призводить до погіршення функціонування, якості життя, психоемоційного стану та потребує мультидисциплінарного підходу до лікування [16]. У нашому дослідженні ми мали за мету оцінити силу кисті у осіб з хронічним боєм у попереку, порівняти даний показник з практично здоровими особами, виявити можливі зв'язки КД та СІ з параметрами, які стосуються хронічного болю. Результати нашого дослідження демонструють, що жінки та чоловіки з хронічним боєм у попереку мають нижчі показники сили кисті порівняно з практично здоровими особами. Це може бути пов'язано з низьким відсотком м'язової тканини, зниженням сили м'язів у осіб з хронічним боєм у попереку та зменшенням фізичної активності через біль у попереку, що підтверджується іншими дослідженнями [17,18]. Аналіз антропометричних даних осіб з хронічним боєм у попереку продемонстрував загальну тенденцію, що серед даного контингенту поширене явище надмірної ваги та ожиріння, що також було підтверджено іншими дослідженнями [19]. Наше дослідження, як і попередні, підтвердило зв'язок між хронічним боєм у попереку та силою кисті [20]. Кореляційний аналіз між інтенсивністю болю у попереку за ВАШ та КД показав слабкий негативний зв'язок, кореляційний зв'язок між ВАШ та СІ мав негативний зв'язок та був більш вираженим, але нами не було виявлено статистичної достовірності. Можна припустити, що пацієнти з хронічним боєм у попереку з вираженим больовим синдромом мають

нижчі показники сили м'язів. Натомість, нами було виявлено статистично значущий негативний кореляційний зв'язок між порушенням функціонування за ОДІ та КД, СІ. Цей зв'язок дає нам підставу припустити, що у осіб зі зниженим показником сили кисті спостерігаються більш виражені порушення функціонування та обмеження в повсякденній активності.

Висновки

Особи з хронічним боєм у попереку мають достовірно нижчі показники сили кисті порівняно з практично здоровими особами. Показник сили кисті у осіб з гострим боєм у попереку можна розглядати як, предиктор хронізації болю у попереку. Інтенсивністю болю у попереку за ВАШ має негативний кореляційний зв'язок з силою кисті. Сила кисті має негативний кореляційний зв'язок з показником порушення функціонування. Сила кисті у пацієнтів з хронічним боєм у попереку має позитивний кореляційний зв'язок з об'ємом м'язової маси. Співвідношення КД до маси тіла дає можливість більш об'єктивно судити про силу м'язів, СІ має більш виражені кореляційні зв'язки з показниками ВАШ та ОДІ.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленому вивченні сили кисті у пацієнтів з хронічним боєм на більшій кількості досліджуваних, виявлення зв'язків між силою кисті, рівнем фізичної активності пацієнтів з хронічним боєм у попереку та вивчення динаміки сили кисті залежно від підходів лікування хронічного болю у попереку.

Джерела фінансування. Це дослідження не мало джерел фінансування

Конфлікт інтересів відсутній

Література:

1. Clark S, Horton R. Low back pain: a major global challenge. *Lancet*. 2018;391(10137):2302. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30725-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30725-6). PMID: 29573869.
2. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015;49:1. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0034-8910.2015049005874>. PMID: 26487293; PMCID: PMC4603263.
3. Stevans JM, Delitto A, Khoja SS, Patterson CG, Smith CN, Schneider MJ, et al. Risk Factors Associated With Transition From Acute to Chronic Low Back Pain in US Patients Seeking Primary Care. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2): e2037371. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37371>. PMID: 33591367; PMCID: PMC7887659.
4. Zheng P, Scheffler A, Ewing S, Hue T, Jones S, Morshed S, et al. Chronic Low Back Pain Causal Risk Factors Identified by Mendelian Randomization: a Cross-Sectional Cohort Analysis. *The Spine Journal*. 2025;25(6):1154-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2024.12.029>
5. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saverio G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(1):19-27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0717-0>. PMID: 28176249.
6. Heimbürger O, Qureshi AR, Blazer WS, Berglund L, Stenvinkel P. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(6):1213-25. DOI: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.19837>. PMID: 11096047.
7. Bohannon RW. Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(5):465-70. DOI: <https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000202>. PMID: 26147527.
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>. Erratum in: *Age Ageing*. 2019;48(4):601. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
9. Park SM, Kim GU, Kim HJ, Kim H, Chang BS, Lee CK, Yeom JS. Low handgrip strength is closely associated with chronic low back pain among women aged 50 years or older: A cross-sectional study using a national health survey. *PLoS One*. 2018;13(11): e0207759. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207759>. PMID: 30475880; PMCID: PMC6261108.
10. Kim YM, Kim S, Bae J, Kim SH, Won YJ. Association between relative hand-grip strength and chronic cardiometabolic and musculoskeletal diseases in Koreans: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;92:104181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104181>. PMID: 32971397.

11. Zhang SB, Chen H, Xu HW, Yi YY, Wang SJ, Wu DS. Association between handgrip strength and subsequent vertebral-fracture risk following percutaneous vertebral augmentation. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(2):186-92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01131-z>. PMID: 32686012.
12. Lawman HG, Troiano RP, Perna FM, Wang CY, Fryar CD, Ogden CL. Associations of Relative Handgrip Strength and Cardiovascular Disease Biomarkers in U. S. Adults, 2011-2012. *Am J Prev Med.* 2016;50(6):677-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.10.022>. PMID: 26689977; PMCID: PMC7337414.
13. Попович ДВ, Бондарчук ВІ, Гевко УП, Гавриленко АВ, Давибіда НО. Оцінка результатів дослідження окремих показників фізичного розвитку здобувачів, що навчаються за спеціальністю 227 Терапія та реабілітація. Україна. Здоров'я нації. 2024;3:15-20. DOI: <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2024.3/02>
14. Son JW, Han BD, Bennett JP, Heymsfield S, Lim S. Development and clinical application of bioelectrical impedance analysis method for body composition assessment. *Obes Rev.* 2025;26(1): e13844. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13844>. PMID: 39350475.
15. Sheahan PJ, Nelson-Wong EJ, Fischer SL. A review of culturally adapted versions of the Oswestry Disability Index: the adaptation process, construct validity, test-retest reliability and internal consistency. *Disabil Rehabil.* 2015;37(25):2367-74. DOI: <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1019647>. PMID: 25738913.
16. Овдій М, Асанова А. Оцінка ментальних порушень, способу життя та якості життя у пацієнтів з хронічним болем у попереку. Психосоматична медицина та загальна практика. 2024;9(2):1-8. DOI: <https://doi.org/10.26766/pmcp.v9i2.521>
17. Cho KH, Beom JW, Lee TS, Lim JH, Lee TH, Yuk JH. Trunk muscles strength as a risk factor for nonspecific low back pain: a pilot study. *Ann Rehabil Med.* 2014;38(2):234-40. DOI: <https://doi.org/10.5535/arm.2014.38.2.234>. PMID: 24855618; PMCID: PMC4026610.
18. Choi S, Nah S, Jang H, Moon J, Han S. Association between Relative Handgrip Strength and Chronic Lower Back Pain: A Nationwide Cross-Sectional Analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(20):10770. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph182010770>. PMID: 34682530; PMCID: PMC8535507.
19. Lucha-Lopez MO, Hidalgo-Garcia C, Monti-Ballano S, Marquez-Gonzalez S, Ferrandez-Laliena L, Muller-Thyssen-Uriarte J, et al. Body Mass Index and Its Influence on Chronic Low Back Pain in the Spanish Population: A Secondary Analysis from the European Health Survey (2020). *Biomedicines.* 2023;11(8):2175. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082175>. PMID: 37626672; PMCID: PMC10452522.
20. Althobaiti S, Deane JA, Falla D. Responsiveness of hand-held dynamometry for measuring changes in trunk muscle strength in people with chronic low back pain. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2025;26(1):66. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-025-08325-4>. PMID: 39827136 PMCID: PMC11742789.

THE RELATIONSHIP BETWEEN HAND STRENGTH AND CHRONIC LOW BACK PAIN

M. Ovdii, M. Kondratiuk, A. Lyvatskyi, V. Dubovoi, A. Dubovoi

Bogomolets National Medical University¹
(Kyiv, Ukraine),
Luhansk Taras Shevchenko National University²
(Luhny, Ukraine)

Summary.

Chronic low back pain (CLBP) is one of the most prevalent musculoskeletal disorders, often leading to disability and a reduced quality of life. Muscular weakness is considered a key contributing factor to CLBP. Handgrip strength (HGS) is a simple and accessible method that serves as a surrogate marker of overall muscle strength.

Objective. To evaluate hand strength and its relationship with clinical indicators associated with chronic low back pain.

Materials and Methods The study was conducted in the Rehabilitation Department of the University Clinic at Bogomolets National Medical University and included a survey and physical examination of 109 individuals aged 18 to 60 years. Participants were divided into two groups: apparently healthy individuals and those with CLBP (pain duration >3 months). The survey collected sociodemographic and anthropometric data, and measured HGS, with subsequent calculation of the power index (PI). Subjects with CLBP additionally underwent assessment of pain intensity using the Visual Analog Scale (VAS), bioimpedance analysis of body composition, and evaluation of functional impairment using the Oswestry Disability Index (ODI). The principles of bioethics were taken into account when conducting the research. Descriptive statistics are presented as the mean (μ) and standard deviation (σ) since the data correspond to a normal distribution. To compare the two groups, Student's t-test was used, and Pearson's correlation test with Pearson's criterion (r) was used to assess the linear relationship between quantitative indicators. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The study was conducted as part of the research work of the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine of the Bogomolets National Medical University (NMU), 2024-2026. 'Comprehensive physical therapy for patients with diseases and injuries of the musculoskeletal system and nervous system', State registration number: 0124U000230.

Results. The analysis of the results of the study of HGS in apparently healthy individuals and those with CLBP revealed a significant reduction in both HGS and PI in women with CLBP ($p = 0.02$, $p = 0.005$), and a decrease in HGS and PI in men with CLBP ($p = 0.08$, $p = 0.003$), respectively. In women with CLBP, a statistically significant average negative correlation was also found between ODI and HGS ($r = -0.423$, $p = 0.018$), and between ODI and PI ($r = -0.473$, $p = 0.005$). Among men with CLBP, a statistically significant average negative correlation was found between ODI and HGS ($r = -0.522$, $p = 0.015$), between ODI and PI ($r = -0.579$, $p = 0.006$). A statistically significant average positive correlation was found between the HGS and muscle mass percentage in both women and men with CLBP ($r = 0.394$, $r = 0.412$, respectively, $p < 0.05$). Conclusions. Individuals with chronic low back pain exhibit significantly reduced hand strength compared to apparently healthy individuals. Pain intensity, as measured by VAS, demonstrates a weak negative correlation with HGS, while HGS shows a moderate negative correlation with the degree of functional impairment (ODI). Hand strength in patients with CLBP has a positive correlation with muscle mass. The ratio of the HGS to body weight provides a more objective assessment of muscular strength and demonstrates stronger correlations with both VAS and ODI scores.

Keywords: Humbar Pain, Chronic Pain, Hand Strength, Handgrip Strength, Power Index.

Контактна інформація:

Овдій М. О. – к.мед.н., доцент, доцент кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини НМУ імені О.О., Богомольця; лікар ФРМ відділення реабілітації Університетська клініка НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).

e-mail: rehability13@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0002-0163-7914

Кондратюк М. В. – к.мед.н., доцент, доцент кафедри гігієни та екології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).

e-mail: Kondratiuk.Nikolas@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0001-5500-6352

Ливацький О. В. – к.п.н., доцент кафедри теорії та методики фізичного виховання ДЗ «Луганський національний університету імені Тараса Шевченка» (м. Лубни, Україна).

e-mail: slonik50a@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0002-8012-9116

Дубовой О. В. – к.п.н., доцент, доцент кафедри олімпійського та професійного спорту, ДЗ «Луганський національний університету імені Тараса Шевченка» (м. Лубни, Україна).

e-mail: davstrongman@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0001-8166-6223

Дубовой В. В. – PhD, старший викладач кафедри олімпійського та професійного спорту, ДЗ «Луганський національний університету імені Тараса Шевченка» (м. Лубни, Україна)

e-mail: i0990770862@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0002-9400-3012

Contact information:

Maria Ovdiiia – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University; PRM doctor, Rehabilitation Department, University Clinic of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

e-mail: rehability13@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0002-0163-7914

Mykola Kondratiuk – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Assistant Professor of the Hygiene and Ecology department at the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: Kondratiuk.Nikolas@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0001-5500-6352

Alexandr Lyvatskyi – Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Theory and Methods of Physical Education, Educational and Scientific Institute of Health and Sports, State Institution «Taras Shevchenko Luhansk National University» (Lubny, Ukraine)

e-mail: slonik50a@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0002-8012-9116

Aleksandr Dubovoi – Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Olympic and Professional Sports, Educational and Scientific Institute of Health and Sports, State Institution «Luhansk Taras Shevchenko National University» (Lubny, Ukraine)

e-mail: davstrongman@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0001-8166-6223

Volodymyr Dubovoi – Doctor of Philosophy, Senior Lecturer of the Department of Olympic and Professional Sports, Educational and Scientific Institute of Health and Sports, State Institution «Luhansk Taras Shevchenko National University» (Lubny, Ukraine)

e-mail: i0990770862@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0002-9400-3012



Надійшло до редакції 15.03.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

UDC: 616.34-007.43-031:611.957]-07-089-084
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.21

**K. Rakhmanov¹, O. Hujamov², S. Davlatov²,
B. Khamdamov², S. Yanchenko²,
N. Abdullayeva¹, Z. Djalilova³**

Samarkand State Medical University¹

(Samarkand, Uzbekistan)

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino²,

Asia International University³

(Bukhara, Uzbekistan)

INNOVATIVE ASPECTS OF OPEN INGUINAL HERNIA SURGERY: REDUCING COMPLICATIONS AND PREVENTING RECURRENCES

Summary

Inguinal hernias constitute a significant portion of surgical pathology and remain among the most common reasons for seeking surgical consultation. According to the World Health Organization, inguinal hernias occur in 4-5% of the adult population, with men being affected 7 to 10 times more frequently than women.

The aim of the study. *The present study is aimed at improving the effectiveness of treatment, reducing the frequency of relapses and complications, as well as improving long-term treatment outcomes.*

Research materials and methods. *This study is based on the diagnostic and treatment outcomes of patients with inguinal hernias who underwent surgical intervention at the surgical department of the multidisciplinary regional hospital in Samarkand between 2019 and 2024. A total of 196 male patients with various types of inguinal hernias were selected for retrospective and prospective analysis.*

The results of the study. *The study identified key risk factors for inguinal hernias, including hard physical work, increased intra-abdominal pressure and connective tissue dysplasia. The factor analysis of the causes of relapse and unsatisfactory results in patients in the comparison group, such as impaired sexual function and testicular atrophy on the operated side, showed positive long-term effect in patients in the main group. Among 79.6% of patients followed in the long-term period, no recurrence of the disease was observed. None of the patients reported a sensation of a foreign body in the operative area, although some patients of reproductive age reported sexual dysfunction. Quality-of-life assessment indicated that implementation of a differentiated algorithm for treatment strategy selection increased the proportion of «excellent» and «good» outcomes from 88.3% to 100.0%.*

Conclusion. *The developed algorithm for selecting the method of inguinal canal plastic surgery, and the improvement of surgical instruments has significantly reduced the incidence of early postoperative complications. The use of a modified preperitoneal alloplasty technique demonstrated excellent long-term results, decreasing recurrence rates and improving patients' quality of life.*

Keywords: *Inguinal Hernias; Preperitoneal Alloplasty; Connective Tissue Dysplasia; Surgical Complications; Quality of Life.*

Introduction

Inguinal hernias account for a significant proportion of surgical pathology and remain one of the most common causes of patients seeking medical help [1]. According to the World Health Organization, inguinal hernias occur in 4-5% of the adult population, and men are 7-10 times more likely to get sick than women [2, 3, 4]. The development of optimal treatment methods that minimize the risk of complications and relapses, as well as improve the quality of life of patients, is an urgent task of modern surgery [5, 6].

The contribution of authors from different countries highlights the global significance of the problem. Research by Uzbek surgeons (Y. B. Axmedovich et al., 2024) focuses on the importance of an individual approach to choosing a hernioplasty method that takes into account the morphological and anatomical characteristics of patients [7, 8]. Ukrainian researchers (V. Boyko et al, 2021) investigated the influence of body type on the development of inguinal hernias and assessed the effectiveness of various alloplasty techniques [9]. Belarusian researchers (R. M. Rudziankou, I. I. Pribushenya, 2016) emphasize the need to improve surgical instruments to prevent damage to the spermatic cord [10].

Ukrainian surgeons and researchers make a significant contribution to the study of inguinal hernias, with particular emphasis on the morphofunctional characteristics of tissues, the impact of comorbid conditions and the role of technical factors in surgical treatment. Studies by Ukrainian researchers, including L. S. Bilianskyi et al (2014), emphasize the importance of considering patients' constitutional characteristics – such as

congenital connective tissue dysplasia and a hypersthenic body type – as key risk factors for inguinal hernia development [11].

Ukrainian scientists emphasize the need to improve the methods of surgical plastic surgery of the inguinal canal. For example, studies by I. A. Krivoruchko and colleagues (2017) have confirmed that the use of preperitoneal alloplasty can achieve a lower recurrence rate in the treatment of inguinal hernias of medium and large size [12]. In addition, in the work of A. B. Klimenko et al. (2016) it is noted that the use of biomaterials with improved properties (mesh implants) helps to reduce the frequency of complications such as infiltrate, dropsy and testicular atrophy, especially in patients with severe concomitant pathology [13].

An important focus of Ukrainian research is the analysis of complications and recurrences. A. O. Dvorakevich, A. A. Pereyaslov (2015) emphasize the need to develop novel surgical instruments that minimize the risk of spermatic cord injury and enhance techniques for tension-free hernioplasty. These innovations have enabled Ukrainian surgeons to reduce early postoperative complications such as scrotal edema and infiltration, while also improving patient quality of life, as confirmed by studies employing internationally validated questionnaire scales. [14].

Thus, the work of Ukrainian surgeons emphasizes the importance of an individualized approach, technical advancements in surgical procedures, and the implementation of novel biomaterials. These studies contribute significantly to addressing the issue of inguinal hernias, highlighting the relevance of this topic both regionally and globally [15].

International studies confirm the relevance of the problem. In China (D. Xu et al., 2021), the focus is on the use of modern mesh implants and minimizing complications such as testicular dropsy and testicular atrophy. Japanese surgeons (T. Hori et al., 2021) have developed innovative approaches to tension-free hernioplasty in order to shorten the postoperative period. South Korean authors (M. S. Cho et al., 2019) studied the use of bioresorbable meshes, which reduced the incidence of chronic pain. Turkish researchers (M. B. Yıldırım et al., 2021) focused on improving preperitoneal alloplasty, which reduces relapses [16, 17, 18, 19].

Large-scale studies are being conducted in Western European countries (Italy, Portugal, Spain, France, Germany) aimed at standardizing approaches to the treatment of inguinal hernias. In particular, Italian surgeons (C. Stabilini et al., 2023) noted that using algorithms for choosing a treatment method allows achieving better long-term results. German specialists (A. Kohler et al., 2019) focused on morphological changes in aponeuroses in patients with inguinal hernias [20, 21].

In North America (USA, Canada, Mexico), the key areas of research are the introduction of advanced imaging techniques and biomaterials for mesh implants. American surgeons (A. Hatewar et al., 2024) confirm that the Lichtenstein technique remains the «gold standard», but requires modernization in terms of preventing relapses [22].

Analysis of domestic and foreign data, as well as the results of our own research, have shown that the introduction of developed algorithms and improved surgical instruments can significantly reduce the risk of complications such as

scrotal edema, infiltrates, dropsy and testicular atrophy, shorten the early postoperative period and improve the quality of life of patients [23].

Thus, the development and implementation of optimized approaches to an open method of surgical treatment of patients with inguinal hernias is of great importance for surgical practice.

The aim of the study. The present study is aimed at improving the effectiveness of treatment, reducing the frequency of relapses and complications, as well as improving long-term treatment outcomes.

Research materials and methods

This study was based on data from the diagnosis and surgical treatment of patients with inguinal hernias treated at the surgical department of the multidisciplinary regional hospital in Samarkand between 2019 and 2024. A total of 196 male patients with various types of inguinal hernias were included for retrospective and prospective analysis.

The primary objective of the study was to optimize surgical approaches aimed at reducing the incidence of early postoperative complications, lowering the risk of recurrence, and preserving reproductive function in men of childbearing age – thereby improving overall quality of life. For this reason, female patients were not included in the study cohort.

Patients underwent both elective and emergency surgeries. Based on the chosen treatment strategy, they were divided into two comparison groups (Fig. 1).

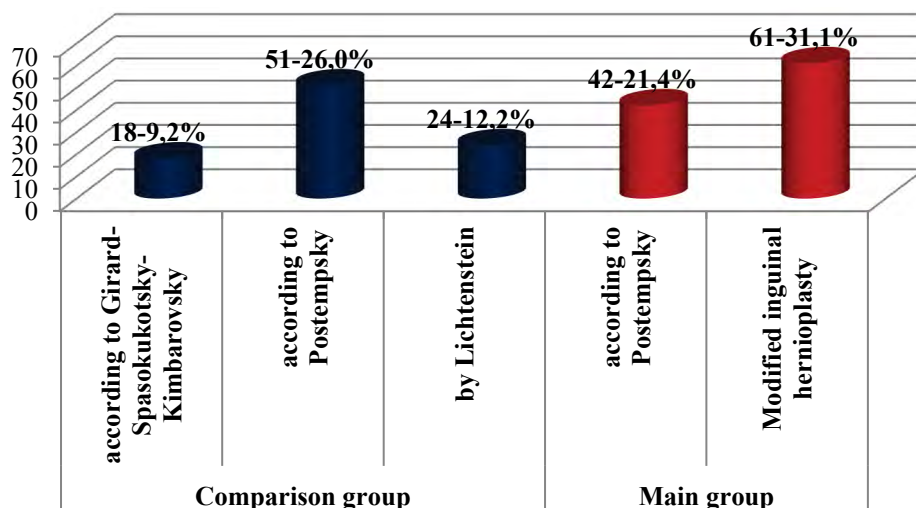


Fig. 1. Distribution of patients by study groups (n=196)

Surgical interventions were performed in both planned and in emergency cases. The patients were divided into two groups depending on the treatment method used. The first group, consisting of 93 people (47.4%), underwent treatment using traditional hernioautoplasty (69 patients, 74.2%) and inguinal hernioalloplasty using the Lichtenstein method (24 patients, 25.8%). The second group included 103 patients (52.6%) who underwent modified inguinal hernioalloplasty (61 patients, 59.2%) and Postemsky hernioautoplasty (42 patients, 40.8%).

The mean age of participants varied. In the main group, it was 47.1 ± 0.3 years, compared to 44.7 ± 1.0 years

in the control group ($p > 0.05$). All patients underwent anthropometric measurements performed using standard methods.

In the anamnesis, repeated infringements were noted in 22 patients of the main group (21.3%) and in 17 people in the comparison group (18.3%). Of all patients who underwent surgery, 134 patients (68.4%) had elective procedures, while 62 patients (31.6%) required emergency intervention due to inguinal hernia injury. Hernioautoplasty was performed 3.5 times more frequently in cases of incarcerated hernias (79.0%), whereas hernioalloplasty was more commonly used for uncomplicated hernias (53.7%).

The distribution of hernia types in the study groups, performed according to the classification of L. M. Nyhus, is shown in Table 1. Among all patients, oblique hernias accounted for 149 cases (76.0%). Hernias of type IIIA

(direct) were detected in 43 patients (21.9%), and recurrent hernias in 9 cases (4.6%). According to the statistical analysis, there are no differences between the groups according to the type of hernias. ($p > 0,05$).

Table 1

Distribution of inguinal hernias according to L. M. Nyhus hernia classification

Study groups		Types of hernias						Total hernias
		I type	II type	III type		IV type		
				IIIA	IIIB	IVA	IVB	
Comparison Group	by Girard-Spasokukotsky-Kimbarovsky	15	3	-	-	-	-	18
	by the Postemsky		21	13	15	1	1	51
	by Lichtenstein		13	6	5	-	-	24
Main group	by Postemsky		19	12	9	1	1	42
	Modified inguinal hernioalloplasty		26	12	18	2	3	61
Total		15	82	43	47	4	5	196
%		7,6	41,8	21,9	23,9	2,0	2,5	100

Anthropometric assessments were performed under standardized conditions in a well-lit room maintained at a minimum ambient temperature of 20 °C, on a flat, warm floor surface. Measurements were predominantly conducted in the morning and completed within 10 minutes. Body weight was recorded in the fasting state using calibrated medical-grade scales. Given the stability of the position of the inguinal canal in adults, anthropometric analysis focused on skeletal dimensions to classify somatotype in accordance with the method described by V. N. Shevkunenko.

Laboratory evaluation included complete blood count, urinalysis, determination of blood group and Rh factor, screening for HIV infection, hepatitis B and C viruses, and test for Wassermann reaction. Biochemical analyses comprised measurement of total serum protein (with protein fractionation

when indicated), bilirubin, transaminases, urea, creatinine, and serum electrolytes. Hemostatic assessment included evaluation of platelet count, fibrinogen concentration, international normalized ratio (INR), clotting time, and bleeding time. When clinically indicated, an extended coagulation profile (coagulogram) was additionally performed.

Duplex ultrasound scanning of spermatic cord elements was used to study blood flow in the testicles. Peak systolic blood flow velocity in the intratesticular artery was measured in 30 patients with inguinal hernias before, during, and one month after surgery. The sensor was placed on the skin of the scrotum above the testicle, scanning was performed in real time in the longitudinal and transverse planes. The results were recorded in the protocol and supplemented with photographic materials (Fig. 2-3).



Fig. 2. Ultrasound of patient A., 57 years old, I/b No.8592/736. Recurrent inguinal hernia after Lichtenstein surgery. The prosthesis is shown, under the aponeurosis



Fig. 3. Ultrasound of patient P., 64 years old, I/b No. 1843/103. The defect of the prosthesis is shown in the area of the exit of the spermatic cord through the Cook window

Occupational history revealed that more than half of the patients (58.7%) were engaged in heavy physical labor. This observation suggests that sustained physical exertion may represent a contributing factor in the development of primary hernias and/or their recurrence (Fig. 4).

The majority of patients were overweight and exhibited a hypersthenic body type. Less frequently, individuals presented with comorbid conditions associated with

elevated intra-abdominal pressure or reported a family history of hernias. A number of patients had several concurrent signs (Fig. 5). To assess for features suggestive of systemic connective tissue involvement beyond the presence of an inguinal hernia, a detailed analysis of comorbidities was conducted. This analysis focused on identifying clinical indicators of generalized connective tissue pathology.

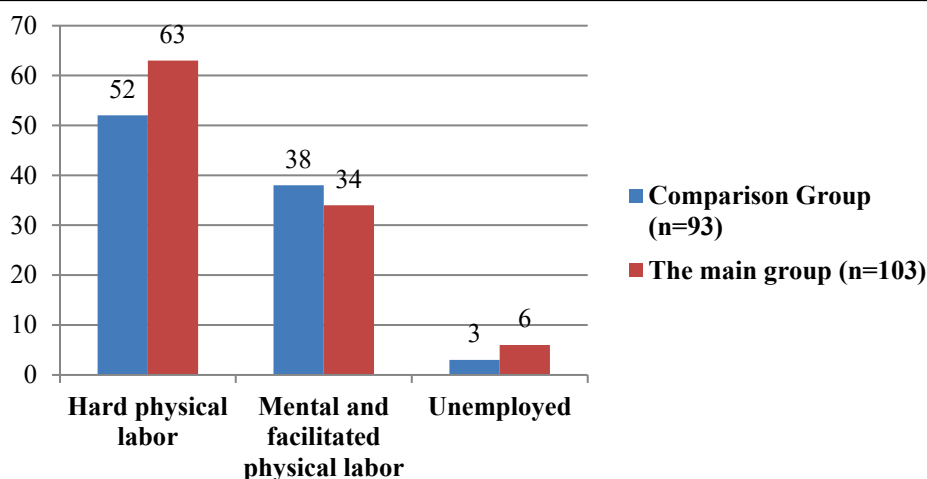


Fig. 4. The distribution of patients depends on the nature of their work (n=196).

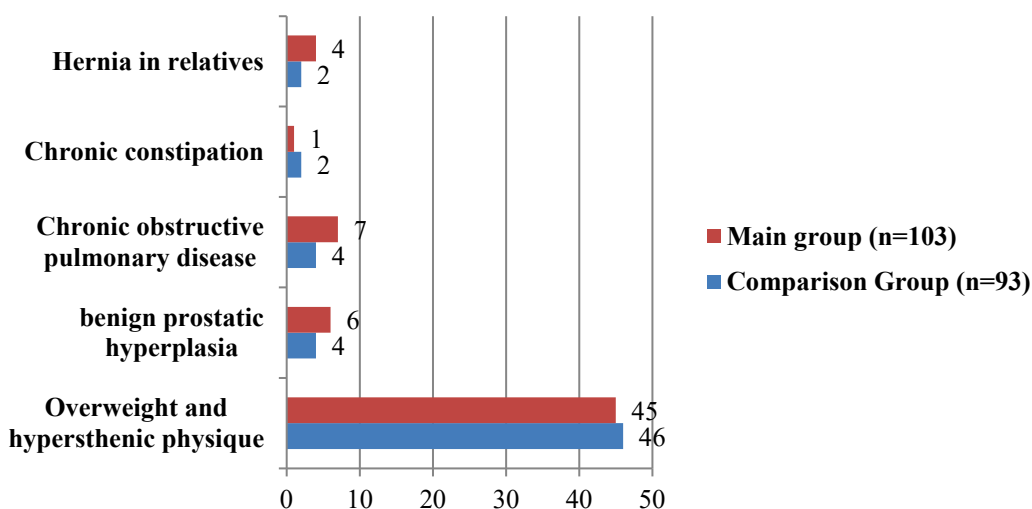


Fig. 5. Characteristics of concomitant diseases accompanied by increased intra-abdominal pressure in patients of the studied groups (n=196).

During the study, morphological changes in the tissues of the inguinal canal wall were examined. Patients with obesity and a hypersthenic body habitus demonstrated significant structural abnormalities of the musculoaponeurotic wall. The

characteristics of these changes, including disorganization of collagen fiber arrangement, suggests that they represent the main reason for the decrease in the strength of aponeurosis (Fig. 6-7).

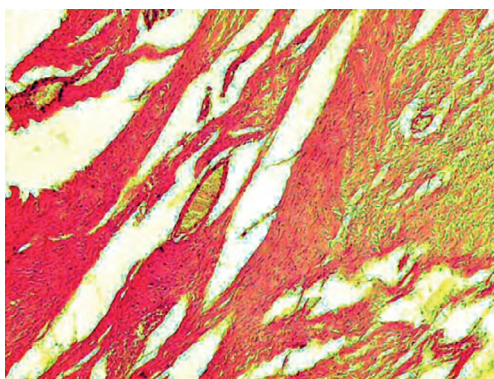


Fig. 6. The muscle tissue of the upper wall of the inguinal canal in a patient with hypersthenic physique. Wide gaps between muscle bundles («structureless» zones). Vessels with dilated lumens and accumulated red blood cells. Patient K. is 35 years old (№ . 15232/1031). G-E. 10×10.

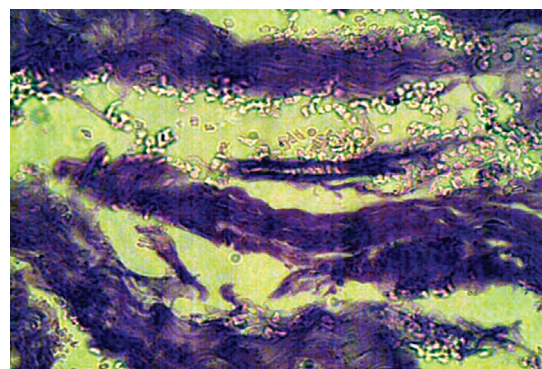


Fig. 7. Aponeurosis of patient K. 45 years old (№ . 15232/1031) with a hypersthenic build. Large gaps between bundles of fibers with red blood cells in them. G-E. 10×40.

Factors contributing to overgrowth of the aponeurosis tissue, such as obesity and recurrent inguinal hernias, regardless of the age of patients, lead to the development of dystrophic changes in the musculoaponeurotic layer, which in turn reduces its strength (Fig. 8-9).

Structural changes as described above reduce the adaptive capacity of the inguinal canal wall to mechanical

stress, thereby contributing to the development of inguinal hernia.

These morphological alterations are characteristic not only of elderly patients but also of those with factors that promote aponeurotic tissue overgrowth. This finding supports the use of synthetic grafts to reinforce the posterior wall of the inguinal canal during hernioplasty.

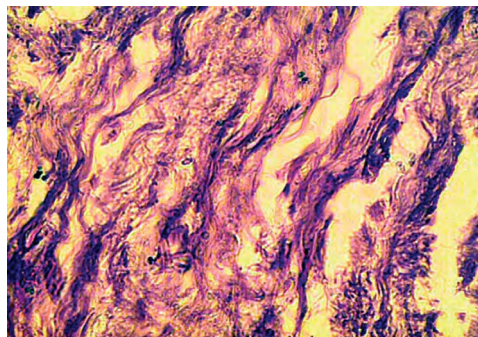


Fig. 8. Aponeurosis of a 77-year-old patient (№ .2912/2011). A chaotic arrangement of disparate fibers with expanded spaces between them, without pronounced bundle formation. G-E. 10×40.

Based on the analysis, patients with inguinal hernia were found to have between one and four risk factors for its development. The most prevalent included heavy physical labor (58.7%), the presence of comorbidities associated with increased intra-abdominal pressure (58.7%), and signs of congenital connective tissue dysplasia (28.1%). These factors contribute both to primary inguinal hernia formation and its recurrence, and should be considered when selecting a treatment strategy.

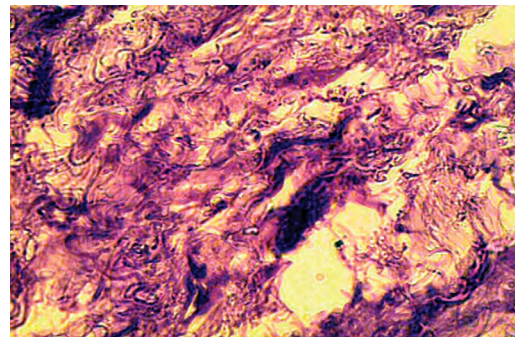


Fig. 9. Aponeurosis of patient X. 78 years old with a normosthenic physique. (№ 6254/443). A chaotic arrangement of disparate fibers with expanded spaces between them, without forming bundles. G-E. 10×40.

The results of the study. Of the 93 patients in the comparison group, 84 (90.3%) experienced an uneventful immediate postoperative period. A total of 15 postoperative complications (16.1%) occurred in 9 patients (9.7%). Reported complications included wound suppuration (n = 1), inguinal infiltration (n = 1), scrotal edema (n = 2), testicular hydrocele (n = 1), inguinal hematoma (n = 1), genitourinary tract infection (n = 1), and acute urinary retention (n = 4) (Table 2).

Table 2

Immediate results of surgical treatment of patients with inguinal hernia in the comparison group

Complications		Type of operation						Total	
		by Girard-Spasokukotsky-Kimbarovsky		by the Postemsky		by Lichtenstein			
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
		18	100	51	100	24	100	93	100
In the area of the postoperative wound	Suppuration of the wound	-	-	1	1,96	-	-	1	1,1
	Infiltration	-	-	1	1,96	-	-	1	1,1
	Swelling of the scrotum	1	5,5	1	1,96	-	-	2	2,1
	hydrocele	-	-	1	1,96	-	-	1	1,1
	Hematoma of the postoperative area	1	5,5	-	-	-	-	1	1,1
	Postoperative wound seroma	-	-	-	-	4	16,7	4	4,3
Others	Acute urinary retention	-	-	3	5,9	1	4,2	4	4,3
	Infection of the genitourinary tract	-	-	1	1,96	-	-	1	1,1
Total complications:		2	11,1	8	15,7	5	20,8	15	16,1
Total patients:		2	11,1	4	7,8	3	12,5	9	9,7

One patient developed a hematoma of the spermatic cord, and another with testicular hydrocele underwent multiple aspirations over a period of 3 to 4 weeks. In cases of wound infiltration and scrotal edema, compresses were applied. One patient with wound suppuration experienced secondary intention healing. In 4 patients (4.3%), complications not directly related to the surgical wound or urinary catheter were observed. These included acute urinary retention in 3 patients (3.2%) and urinary tract infection in 1 patient (1.1%). These cases primarily involved elderly men.

The treatment outcomes of 24 patients with inguinal hernia who underwent hernioplasty with various mesh implants were analyzed. In the early postoperative period, 4 patients developed postoperative wound seroma, which was managed by aspiration. Acute urinary retention occurred in 1 patient. Among the 9 patients (37.5%) who underwent surgery using the Lichtenstein technique, all reported a sensation of a foreign body in the groin area at discharge; 3 of these patients (33.3%) experienced inguinal neuralgia.

Complications were more frequently observed in patients who received heavy-weight mesh implants (25.0%), which was attributed to irritation of the inguinal nerves (16.7%) (Fisher's exact test, $\phi < 0.01$).

At 6-month follow-up, 90 patients (96.8%) were re-evaluated. In 6 patients (6.7%) who had undergone

Lichtenstein repair, a persistent sensation of a foreign body was reported. Chronic, dull inguinal pain not requiring analgesics was noted in 5 patients (5.5%): 2 following Postempsky repair and 3 following Lichtenstein repair. Testicular atrophy was observed in 3 patients (3.3%) after Postempsky repair (Fig. 10).

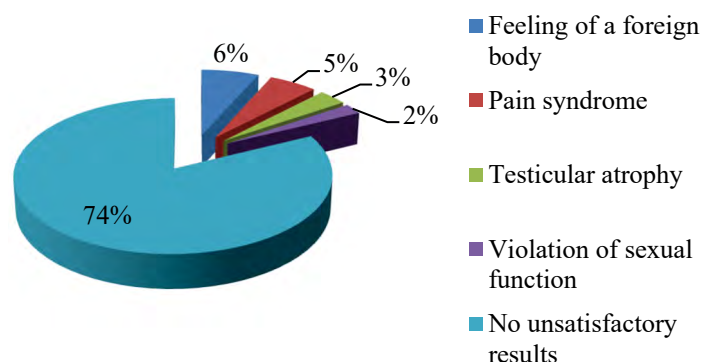


Fig. 10. Characteristics of unsatisfactory results in the first 6 months after surgery in patients of the comparison group

At 3 years postoperatively, 77 patients (82.8%) were available for follow-up. Testicular atrophy was identified in 3 patients (3.9%), and recurrent inguinal hernia was observed in 4 patients (5.2%). Among these, 1 patient had previously undergone hernioplasty using the Girard-Spasokukotsky-Kimbarovsky technique, 2 had Postempsky repair, and 1 had Lichtenstein repair (Table 3).

In summary, reinforcement of the anterior wall of the inguinal canal was associated with a recurrence rate

of 7.7%. Recurrences occurred less frequently (4.4%) following tension-based repair of the posterior wall; however, 6.7% of patients in this group developed testicular atrophy secondary to compromised testicular blood supply. Repair using the Lichtenstein technique was characterized by relative technical simplicity, with a mean operative time of 52.3 ± 11.2 minutes. Nonetheless, this method was not universally effective, as recurrence was observed in 1 patient (5.3%).

Table 3

Frequency of recurrence of inguinal hernia after surgery in patients in the comparison group

Long-term results	Type of operation						Total	
	by Girard-Spasokukotsky-Kimbarovsky		by the Postemsky		by Lichtenstein			
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
	13	100	45	100	19	100	77	100
Relapse	1	7,7	2	4,4	1	5,3	4	5,2
Testicular atrophy	-	-	3	6.7	-	-	3	3.9

Factor analysis of recurrence etiology and treatment outcomes facilitated the development of a clinical decision-making algorithm for selecting the optimal method of inguinal canal reconstruction (Fig. 11).

Since 2020, the selection of the appropriate method for inguinal canal repair has been determined by the condition of the tissues within the inguinal triangle, the extent of destruction of the canal's posterior wall, the status of the internal inguinal ring, and the degree of laxity of the inguinal ligament and the aponeurosis of the external oblique abdominal muscle. Additional considerations include the patient's age, body habitus, and the presence of comorbid conditions. Among these factors, the integrity of the posterior wall remains the principal determinant influencing hernia recurrence. In cases with significant anatomical changes – such as large indirect, direct, or recurrent hernias – alloplastic repair with modification is considered the optimal approach.

For all patients undergoing surgical treatment for inguinal hernia, the standardized preoperative algorithm includes the following components: 1. Detailed medical history, with emphasis on occupational and familial risk factors, as well

as associated comorbidities; 2. Comprehensive clinical and laboratory evaluation aimed at identifying signs of connective tissue dysplasia and conditions contributing to elevated intra-abdominal pressure; 3. Anthropometric assessment to determine somatotype.

In the primary treatment group, Postempsky tension-based hernioautoplasty was performed in 42 patients (40.8%). The incidence of unfavorable outcomes – scrotal edema (1.96%), testicular hydrocele (1.96%), postoperative infiltrate (1.96%), and testicular atrophy (3.3%)—necessitated the development of revised technical strategies to improve surgical efficacy and reduce complications.

To prevent infringement of the spermatic cord in the area of the deep inguinal ring, a special tool was created and patented (patent No. IAP 7593, 12/29/2023).

To move/isolate the spermatic cord during plastic surgery of the posterior wall of the inguinal canal, a surgical instrument was used (Fig. 12), which contains two closing semi-cylinders (1) 5 cm long, 3.5 mm deep, and 1 mm thick, which, when brought together, are able to hold the spermatic cord as a whole without traumatizing its elements.

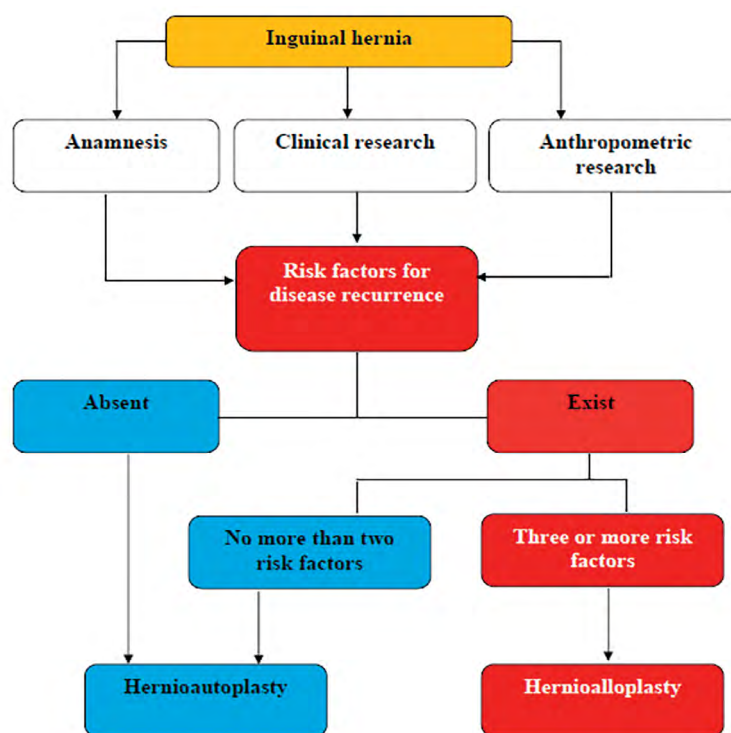


Fig. 11. Algorithm of tactics for choosing hernioplasty for inguinal hernias



Fig. 12. A developed tool to prevent infringement of the spermatic cord: 1. Two oblong collapsible hemispheres; 2. Handle with two pivotally connected branches; 3. Handle rings; 4. Lock; 5. Working part for wedging into the inguinal ring.

The tool also consists of a 7 cm long handle with two pivotally connected branches (2) with a thickness of 2 mm, a handle ring (3), a 3 cm retainer (4) and a working part up to half cylinders with a length of 10 cm (5), while the working part of the half cylinders (5) is wedged into the inguinal ring, then, holding the rings of the handle (3), the handles (2) rusted together, the spermatic cord was captured and placed in a cylinder formed when the semi-cylinders (1) were closed, the cylinder was held in the closed position by a lock (4), to plasticize the posterior wall of the inguinal canal, the upper flap of the aponeurosis of the external oblique abdominal muscle was sewn to the inguinal ligament, starting from the pubic tubercle to the deep inguinal ring close to the tubular part of the specified surgical instrument, then a duplicate of the aponeurosis of the external oblique abdominal muscle was created by stitching its lower flap to its upper flap, then, opening the semicylinders (1), the seminal the rope was being released.

After isolating the spermatic cord, it was taken onto an instrument developed by us (Fig. 13) with lateral-upward traction. After suturing and excision of the hernial sac at the neck, the aponeurosis was prepared for plastic surgery. In order to exclude infringement of the spermatic cord and impaired blood flow in the testicle, ultrasound Dopplerography of the scrotum was performed intraoperatively (Fig. 14).

The Lichtenstein method of non-tensioning hernioalloplasty has demonstrated significant advantages over traditional methods of inguinal hernia repair. It is characterized by a short duration of the operation, ease of execution and affordable cost.

However, in some cases, the condition of the inguinal ligament, which can be severely weakened, makes it an unreliable basis for fixing the prosthesis. This requires additional measures. Using Cooper's bundle, as many experts suggest, only partially solves the problem. Alternative approaches, such as the Kozlov method with the creation of an artificial inguinal ligament and the Fletching method using a three-layer mesh, are technically difficult to implement.

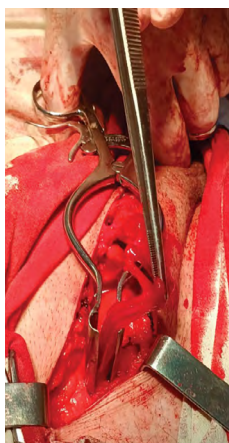


Fig. 13. Isolation of the spermatic cord and taking on a tool developed by us.

An analysis of the causes of inguinal hernia recurrence after the Lichtenstein method revealed that one of the 19 patients (5.3%) relapsed a long time after surgery. This patient with a hypersthenic build and high intra-abdominal pressure had fibrotic muscle aponeurotic tissue, incision of sutures and displacement of the mesh implant under mechanical stress.

These changes indicate processes in the issues of the inguinal region what occurs after implantation of a synthetic prosthesis, which may contribute to the recurrence of a hernia.

Taking into account the identified shortcomings and complications, we have developed and implemented an improved method of inguinal hernioalloplasty. This approach is patented in the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan (patent No. IAP 7588 dated 02.02.2024, «Method of inguinal hernia alloplasty»).

The modified alloplasty method for inguinal hernias consisted of the following steps:

1. The skin incision is 2 cm above and parallel to the inguinal ligament;
2. dissection of the aponeurosis of the external oblique abdominal muscle from the external inguinal ring parallel to the inguinal ligament;
3. there is a hernial sac in the thickness of the spermatic cord;



Fig. 14. Intraoperative ultrasound dopplerography of the scrotum.

4. excision of the hernial sac from the cervix;
5. taking the spermatic cord on the holder;
6. the bladder is filled with antiseptic through a urinary catheter;
7. A transverse incision is made on the transverse fascia (fig. 15);
8. A pocket is created between the transverse fascia and the peritoneum before and laterally to the spermatic cord (Fig. 16);
9. the graft with the formation of equal-width branches and a hole for the spermatic cord at 6 points is pre-stitched with II-shaped sutures (Fig. 17);
10. the graft is inserted into the preperitoneal pocket behind the transverse fascia;
11. with pre-applied II-shaped sutures, the graft is fixed to the transverse fascia, the periosteum of the pubic tubercle using a Deschamps needle;
12. the integrity of the transverse fascia is restored (fig. 18);
13. laying the spermatic cord on the newly restored transverse fascia;
14. restoration of the integrity of the anterior wall of the inguinal canal with nodular sutures (Fig. 19);
15. stitches on the skin.

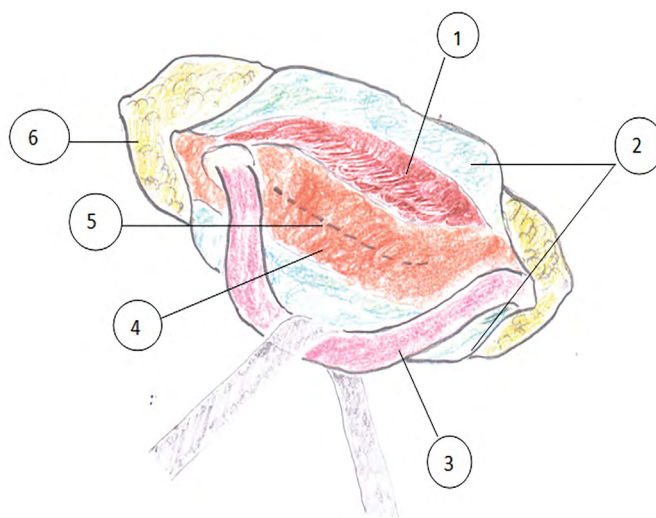


Fig. 15. Dissection of the transverse fascia of the abdomen: 1 – internal oblique and transverse muscles, 2 – aponeurosis of the external oblique abdominal muscle, 3 – the spermatic cord, 4 – the transverse fascia, 5 – the incision line of the transverse fascia, 6 – subcutaneous fat.

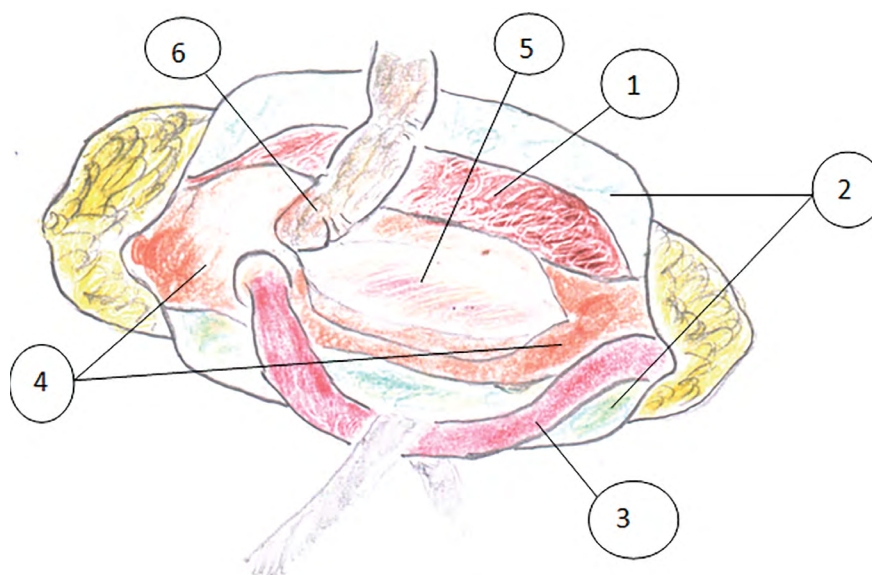


Fig. 16. Creating a bed in the preperitoneal space for the implant:
1 – internal oblique and transverse muscles, 2 – aponeurosis of the external oblique abdominal muscle, 3 – spermatic cord, 4 – transverse fascia, 5 – peritoneum, 6 – creating a pocket between the transverse fascia and the peritoneum with the surgeon's finger.

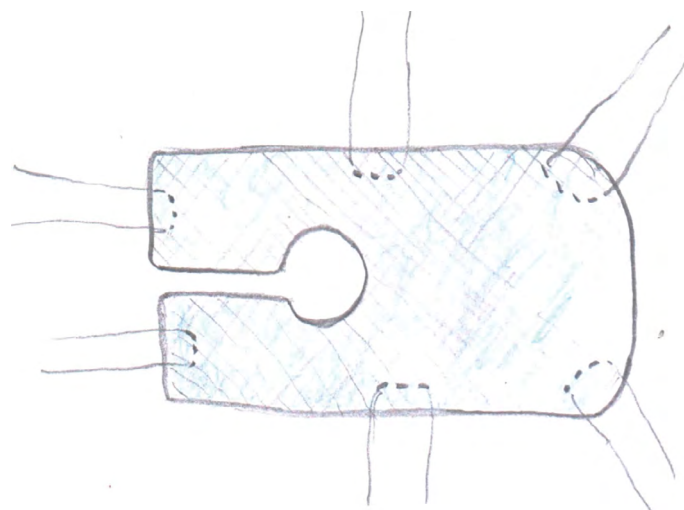


Fig. 17. Polypropylene mesh (allograft) with the formation of equal-width branches and a hole for the spermatic cord at 6 points is pre-stitched with П-shaped seams.

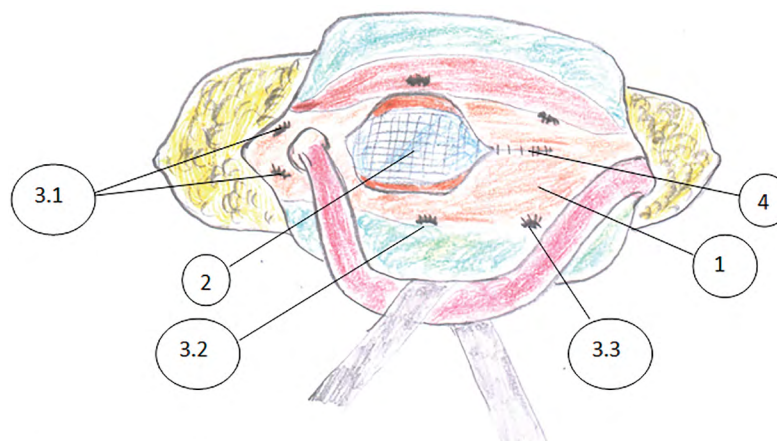


Fig. 18. Allograft fixation points: 1 – transverse fascia, 2 is the allograft (preperitoneal location), 3 is the fixation points of the allograft to the transverse fascia (3.1), to the umbilical ligament (3.2) and to the periosteum of the pubic tubercle (3.3) with pre-applied П-shaped sutures, 4 is the suture line restoring the integrity of the transverse fascia.

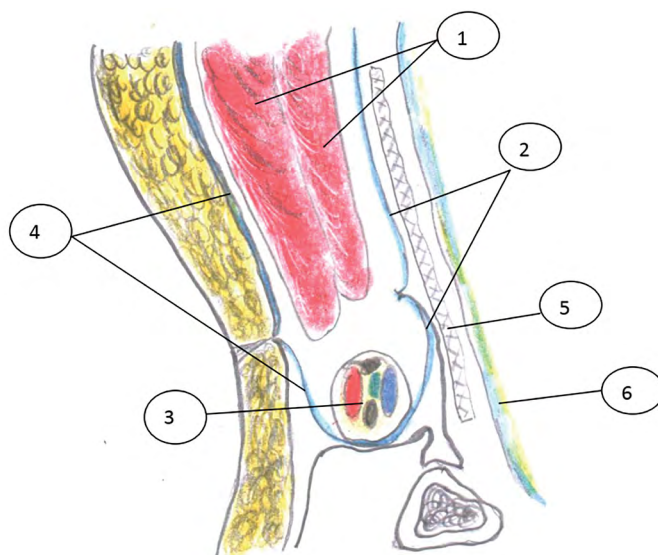


Fig. 19. Operation scheme: 1 – internal oblique and transverse muscle, 2 – transverse fascia, 3 – spermatic cord, 4 – aponeurosis of the external oblique abdominal muscle, 5 – allograft (preperitoneal location), 6 – peritoneum.

The proposed method of inguinal hernia hernioalloplasty addresses several critical surgical objectives simultaneously. It provides reliable fixation of the graft to the walls of the inguinal canal, facilitating tissue approximation in a direction parallel to the horizontal plane. This technique reinforces the posterior wall of the inguinal canal, protects the spermatic cord from potential external trauma, and prevents excessive connective tissue proliferation between the prosthesis and the cord.

In addition, this approach minimizes the risk of adhesive changes in the vas deferens in patients of reproductive age, reduces venous congestion within the spermatic cord, and prevents scrotal edema in the postoperative period. As

a result, a robust posterior wall is formed, comprising both muscle tissue and a mesh implant. This structural integrity allows for the safe use of lightweight or partially absorbable meshes with lower mechanical strength – an important consideration during the early postoperative phase, prior to the development of mature scar tissue in the implant zone.

The intraoperative use of Doppler ultrasonography enabled the prevention of complications such as scrotal edema and hydrocele, completely avoiding disruptions in testicular blood flow. When compared with outcomes from 2018 to 2020, the incidence of early postoperative complications decreased from 16.1% to 4.8% (table 4).

Table 4

Immediate results of surgical treatment of patients with inguinal hernia in the main group

Complications		Type of operation				Total	
		by the Postemsky		according to the modified hernioalloplasty method			
		abc.	%	abc.	%	abc.	%
		42	100	61	100	103	100
In the area of the postoperative wound	Suppuration of the wound	-	-	-	-		
	Infiltration	-	-	-	-		
	Swelling of the scrotum	-	-	-	-		
	hydrocele	-	-	-	-		
	Hematoma of the postoperative area	1	2,4	1	1,6	2	1,9
	Postoperative wound seroma	-	-	1	1,6	1	0,97
Others	Acute urinary etention	1	2,4	1	1,6	2	1,9
Total complications:		2	4,8	3	4,9	5	4,8
Total patients:		1	2,4	2	3,3	3	2,9

During hernioplasty in the main study group, the implementation of the proposed technical innovations did not adversely affect the duration of the surgical procedure. On the contrary, operative time was reduced by approximately 50% compared with the comparison group. The mean duration of postoperative hospitalization decreased from 8.2 ± 1.2 days to 4.9 ± 0.3 days.

Factor analysis of the causes of recurrence and unsatisfactory outcomes in the comparison group – such as

impaired sexual function and testicular atrophy on the operative side – demonstrated favorable long-term effects in patients in the main group. Among the 82 patients (79.6%) available for long-term follow-up, no cases of hernia recurrence were reported. None of the patients complained of a foreign body sensation at the surgical site, and no complaints of sexual dysfunction were recorded among those of reproductive age. Follow-up Doppler ultrasonography revealed no cases of testicular atrophy or impaired testicular blood flow.

Analysis of patient-reported quality of life demonstrated that implementation of a differentiated algorithm for selecting the optimal surgical strategy significantly improved outcomes. The proportion of «excellent» and «good» results increased from 88.3% (68 of 77 patients in the comparison group) to 100.0% (82 patients in the main group) ($p = .030$).

Conclusion

Between one and four risk factors for inguinal hernia development were identified in affected patients. The most prevalent included heavy physical activity (58.7%), comorbid conditions associated with increased intra-abdominal pressure (58.7%), and clinical signs of congenital connective tissue dysplasia (28.1%). Inguinal hernias were most frequently observed in patients with a hypersthenic body type (65.8%), in whom histomorphological analysis revealed progressive structural degradation of the aponeurosis of the abdominal wall muscles. The developed treatment algorithm facilitated individualized selection of the most appropriate technique

for inguinal canal reconstruction based on risk stratification. Introduction of an improved surgical instrument that prevents compression of the spermatic cord significantly reduced the incidence of early postoperative complications – including scrotal edema, testicular hydrocele, postoperative infiltrate, and testicular atrophy – from 16.1% to 4.8%.

Comparison of surgical techniques revealed that the I. L. Lichtenstein procedure, while technically straightforward, was associated with a recurrence rate of 5.3%. In contrast, modified preperitoneal alloplasty proved to be a reliable alternative, particularly for moderate to large hernias and recurrent cases. This approach demonstrated zero recurrence and a low complication rate ($p < 0.05$), regardless of the type of mesh implant used. The use of a differentiated treatment strategy significantly increased the proportion of favorable outcomes («excellent» and «good») from 88.3% to 100% ($p = .030$) and led to substantial improvements in both physical and psychological well-being following low-tension hernioalloplasty ($p < .05$).

References:

1. Ashrafi D, Siddaiah-Subramanya M, Memon B, Memon MA. Causes of recurrences after open inguinal herniorrhaphy. *Hernia*. 2019;23(4):637-45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1868-z>. PMID: 30519909.
2. Abebe MS, Tareke AA, Alem A, Debebe W, Beyene A. Worldwide magnitude of inguinal hernia: Systematic review and meta-analysis of population-based studies. *SAGE Open Medicine*. 2022;10:20503121221139150. DOI: <https://doi.org/10.1177/20503121221139150>. PMID: 36457844 PMCID: PMC9706054.
3. Engbang JP, Essola B, Fouda B, Baakaiwe LD, Chichom AM, Ngowe MN. Inguinal hernias in adults: epidemiological, clinical and therapeutic aspects in the city of Douala. *J Surg Res*. 2021;4(1):95-118. DOI: <http://dx.doi.org/10.26502/jsr.10020115>
4. Ma Q, Jing W, Liu X, Liu J, Liu M, Chen J. The global, regional, and national burden and its trends of inguinal, femoral, and abdominal hernia from 1990 to 2019: findings from the 2019 Global Burden of Disease Study—a cross-sectional study. *International Journal of Surgery*. 2023;109(3):333-42. DOI: <https://doi.org/10.1097/js9.000000000000217>. PMID: 37093073; PMCID: PMC10389329.
5. Beadles CA, Meagher AD, Charles AG. Trends in emergent hernia repair in the United States. *JAMA surgery*. 2015;150(3):194-200. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1242>. PMID: 25564946.
6. Montroni I, Ugolini G, Saur NM, Spinelli A, Rostoft S, Millan M, et al. Personalized management of elderly patients with rectal cancer: expert recommendations of the European Society of Surgical Oncology, European Society of Coloproctology, International Society of Geriatric Oncology, and American College of Surgeons Commission on Cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(11):1685-702. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.08.003>. PMID: 30150158.
7. Axmedovich YB, Karshievich EG, Usmanovich KY, Uzakovich RN, Ovganovich BS. Modern views on the treatment of inguinal hernias. In: *Proceedings of International Conference on Scientific Research in Natural and Social Sciences*. 2024 May 5; Toronto. E-Conference Series. 2024;3(5):318-28.
8. Davlatov S, Rakhmanov K, Usarov S, Yuldoshev F, Xudaynazarov U, Tuxtayev J. Inguinal hernia: Modern aspects of etiopathogenesis and treatment. *Int J Pharm Research*. 2020;12:1912-21. DOI: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.SP2.338>
9. Boyko VV, Parkhomenko KY, Feskov OE, Gavrikov AY, Piatnochka VI. Simultaneous surgical operations and hernia repair. *Ro J Med Pract*. 2021;16(1):19-24. DOI: <https://doi.org/10.37897/RJMP.2021.1.4>
10. Slobodin YuV, Rudenkov MP, Pribushenya II. Minimally invasive surgery of hernias of the anterior abdominal wall. *Medical news*. 2016;(8):30-3.
11. Bilyanskyi LS, Svysenko OV, Netesa SI. Pathogenetic substantiation of surgical treatment of recurrent inguinal hernia. *Medical perspectives*. 2014;19(2):64-71.
12. Krivoruchko IA, Sivozhelezov AV, Sykal NA, Chugay VV, Andreyeshchev SA. Laparoscopic plasty of inguinal hernias. *Clinical surgery*. 2017;5(1):5-8.
13. Klimenko AV, Belay AI, Klimenko VN. Evaluation of the results of treatment of patients with inguinal hernia by the method of total extraperitoneoscopic hernioplasty. *Bulletin of VSMU*. 2016;15(3):33-9.
14. Dvorakevich AO, Pereyaslov AA. Laparoscopy in the treatment of recurrent inguinal hernias in children. 2015;110-2.
15. Grubnik VV, Vorotyntseva KO, Chernomaz RV. Laparoscopic hernioplasty in the treatment of recurrent inguinal hernias. *Ukrainian Journal of Minimally Invasive and Endoscopic Surgery*. 2012;16(2):26-7.
16. Xu D, Fang M, Wang Q, Qiao Y, Li Y, Wang L. Latest trends on the attenuation of systemic foreign body response and infectious complications of synthetic hernia meshes. *ACS Applied Bio Materials*. 2021;5(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsabm.1c00841>. PMID: 35014826.
17. Hori T, Yasukawa D. Fascinating history of groin hernias: Comprehensive recognition of anatomy, classic considerations for herniorrhaphy, and current controversies in hernioplasty. *World Journal of Methodology*. 2021;11(4):160-86. DOI: <https://doi.org/10.5662/wjmv11.i4.160>. PMID: 34322367; PMCID: PMC8299909.
18. Cho MS, Bae HW, Kim NK. Essential knowledge and technical tips for total mesorectal excision and related procedures for rectal cancer. *Ann Coloproctol*. 2024;40(4):384-411. DOI: <https://doi.org/10.3393/ac.2024.00388.0055>. PMID: 39228201; PMCID: PMC11375228.
19. Yıldırım MB, Sahiner IT. The effect of mesh fixation on migration and postoperative pain in laparoscopic TEP repair: prospective randomized double-blinded controlled study. *Hernia*. 2023;27(1):63-70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-022-02587-w>. PMID: 35286511.

20. Stabilini C, van Veenendaal N, Aasvang E, Agresta F, Aufenacker T, Berrevoet F, et al. Update of the international HerniaSurge guidelines for groin hernia management. *BJS Open*. 2023;7(5): zrad080. DOI: <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrad080>. PMID: 37862616 PMID: PMC10588975. Erratum in: *BJS Open*. 2024;8(2): zrae034. DOI: <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrae034>. PMID: 38484113.
21. Kohler A, Lavanchy JL, Lenoir U, Kurmann A, Candinas D, Beldi G. Effectiveness of prophylactic intraperitoneal mesh implantation for prevention of incisional hernia in patients undergoing open abdominal surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2019;154(2):109-15. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.4221>. PMID: 30476940 PMID: PMC6439658.
22. Hatewar A, Mahakalkar C, Kshirsagar S, Sohan PR, Dixit S, Bikkumalla S. From Meshes to Minimally Invasive Techniques: A Comprehensive Review of Modern Hernia Repair Approaches. *Cureus*. 2024;5;16(8): e66206. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.66206>. PMID: 39233930; PMID: PMC11374351.
23. Davlatov S, Navruzov R, Sanoyeva M, Xudoykulov D, Gaziev K. Case of laparoscopic treatment recurrent obturator hernia. In: *Global Summit on Life Sciences and Bio-Innovation: From Agriculture to Biomedicine (GLSBIA 2024)*. Section: Frontiers in Genetics and Microbiological Research. *BIO Web of Conf*. 2024;121:04003. DOI: <https://doi.org/10.1051/bioconf/202412104003>

ІННОВАЦІЙНІ АСПЕКТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВІДКРИТОЇ ПАХОВОЇ ГРИЖІ: ЗМЕНШЕННЯ КОМПЛІКАЦІЙ ТА ЗАПОБІГАННЯ РЕЦИДИВАМ

К. Рахманов¹, О. Худжамов², С. Давлатов², Б. Хамдамов², С. Янченко², Н. Абдуллаєва¹, З. Джалилова³

Самаркандський державний медичний університет¹

(Самарканд, Узбекистан),

Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно²,

Азіатський міжнародний університет³

(Бухара, Узбекистан)

Резюме.

Пахові грижі становлять значну частину хірургічної патології і залишаються однією з найпоширеніших причин звернення за хірургічною консультацією. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, пахові грижі зустрічаються у 4-5% дорослого населення, причому чоловіки страждають на них у 7-10 разів частіше, ніж жінки.

Мета дослідження. Дане дослідження має на меті підвищення ефективності лікування, зменшення частоти рецидивів і ускладнень, а також поліпшення довгострокових результатів лікування.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження базується на результатах діагностики та лікування пацієнтів з паховими грижами, які пройшли хірургічне втручання в хірургічному відділенні багатопрофільної обласної лікарні в Самарканді в період з 2019 по 2024 рік. Для ретроспективного та проспективного аналізу було відібрано 196 пацієнтів чоловічої статі з різними типами пахових гриж.

Результати дослідження. Дослідженням було виявлено ключові фактори ризику розвитку пахових гриж, серед яких важка фізична праця, підвищений внутрішньочеревний тиск та дисплазія сполучної тканини. Факторний аналіз причин рецидивів та незадовільних результатів у пацієнтів порівняльної групи, таких як порушення статевої функції та атрофія яєчка з боку операції, показав позитивний довгостроковий ефект у пацієнтів основної групи. У 79,6% пацієнтів, які спостерігалися в довгостроковому періоді, рецидиву захворювання не спостерігалось. Жоден з пацієнтів не повідомляв про відчуття стороннього тіла в області операції, хоча деякі пацієнти репродуктивного віку повідомляли про сексуальну дисфункцію. Оцінка якості життя показала, що впровадження диференційованого алгоритму вибору стратегії лікування збільшило частку «відмінних» і «добрих» результатів з 88,3% до 100,0%.

Висновок. Розроблений алгоритм вибору методу пластичної хірургії пахового каналу та вдосконалення хірургічних інструментів значно зменшили частоту ранніх післяопераційних ускладнень. Застосування модифікованої техніки преперитонеальної алопластики продемонструвало відмінні довгострокові результати, зменшивши частоту рецидивів та покращивши якість життя пацієнтів.

Ключові слова: пахові грижі; преперитонеальна алопластика; дисплазія сполучної тканини; хірургічні ускладнення; якість життя.

Contact information:

Kosim Rakhmanov – DSc, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases № 1, Transplantology and Urology, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan).

e-mail: qosimmedik@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-504X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219193715>

Olimjon Hujamov – independent researcher of the Department of Faculty and Hospital Surgery. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan).

e-mail: xusanb743@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7212-9504>

Salim Davlatov – DSc, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Surgery. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan).

e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>

Контактна інформація:

Рахманов Касім Ерданович – доктор медичних наук, доцент кафедри хірургічних хвороб № 1, трансплантології та урології Самаркандського державного медичного університету (Самарканд, Узбекистан)

e-mail: qosimmedik@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-504X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219193715>

Хужамов Олімжон Бахрідінович – самостійний здобувач кафедри факультетської та госпітальної хірургії Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (Бухара, Узбекистан).

e-mail: xusanb743@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7212-9504>

Давлатов Салім Сулаймонович – доктор медичних наук, доцент кафедри факультетської та госпітальної хірургії Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (Бухара, Узбекистан).

e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>

Bakhtiyor Khamdamov – Head of Department of the Faculty and Hospital Surgery. DSc, professor, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan).

e-mail: dr.hamdamov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3569-6688>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665311>

Sergey Yanchenko – MD, PhD, DSc, Associative Professor, professor of Ophthalmology Department, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

e-mail: eye2105sv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-689X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192961634>

Nargiza Abdullayeva – Professor of the Department of Neurology, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan).

e-mail: nargizaabdullayeva775@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-1435-3452>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57216943222>

Zarnigor Djalilova – Associate Professor of the Fundamental Medicine Department, Asia International University (Bukhara, Uzbekistan).

e-mail: djalilovazarnigorobidovna@oxu.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-7663>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59187326600>

Хамдамов Бахтїєр Зарїфович – завідувач кафедри факультетської та госпітальної хірургії, доктор медичних наук, професор Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алї ібн Сїно (Бухара, Узбекистан).

e-mail: dr.hamdamov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3569-6688>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665311>

Янченко Сергїй Володимирович – доктор медичних наук, доцент, професор кафедри офтальмології Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алї ібн Сїно (Бухара, Узбекистан).

e-mail: eye2105sv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-689X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192961634>

Абдуллаєва Наргїза Нурмаєтовна – професор кафедри неврології Самаркандського державного медичного університету (Самарканд, Узбекистан)

e-mail: nargizaabdullayeva775@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-1435-3452>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57216943222>

Джалїлова Зарнїгор Обидовна – доцент кафедри фундаментальної медицини Азіатського міжнародного університету (Бухара, Узбекистан).

e-mail: djalilovazarnigorobidovna@oxu.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-7663>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59187326600>



Received for editorial office on 11/02/2025
Signed for printing on 20/06/2025

UDC: 612.826.4:612.017.2

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.22

I. Fedoriak, R. BulykBukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)CHANGES IN MORPHODENSITOMETRIC
PARAMETERS OF THE PARAVENTRICULAR
NUCLEUS OF THE HYPOTHALAMUS IN RATS
UNDER STRESS OF DIFFERENT DURATIONS**Summary**

Paraventricular nuclei of the hypothalamus play the important role in both endocrine regulation of the tropic function of the adenohypophysis and the organism's neuroendocrine response to stress of various origins, particularly sustained photoperiod disturbances. However, morphodensitometric properties of the medial parvocellular subnuclei within the rat hypothalamic paraventricular nuclei across varying photoperiod durations have yet to be investigated.

Aim of the study. To investigate the morphodensitometric parameters of the medial parvocellular subnuclei of the hypothalamic paraventricular nuclei in rats across diurnal time points under altered photoperiodic conditions.

Materials and methods. The study was performed on 36 sexually mature, male outbred white rats. The animals were divided into three groups, each comprising two subgroups of six rats. The rats were maintained under a different light-dark cycle for 14 days (light/dark 12:00L:12:00D, 12 hours each, LD), (dark/dark 00L:24:00D, DD), (light/ light 24:00L:00D, LL). Morphodensitometric analysis of hypothalamic neurons in rats was performed using the VIDAS-386 digital image analysis system (Kontron Elektronik, Germany) within the visible spectrum. Quantitative data on the area of neurons, their nuclei and nucleoli, the content of RNA in the cell cytoplasm, nuclei and nucleoli were obtained in a semi-automatic mode.

Scientific research was conducted in compliance with the main provisions of Ukrainian Law No. 3447-IV «On Protection of Animals from Cruelty», the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (18.03.1986), EU Directive 2010/63/EU, Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (23.09.2009), No. 944 (14.12.2009), and Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 249 (01.03.2012). The research protocol was approved by the Biomedical Ethics Commission of [BDMU] (24.02.2019).

Statistical analysis was performed using the «STATISTICA» software (StatSoft Inc., USA, Version 10). Quantitative indicators with normal distribution were compared using Student's t-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The research was conducted within the framework of approved research projects of the Department of Medical Biology and Genetics: «Morphofunctional and Biochemical Basis of Dysfunction of Neurosecretory Brain Structures and Endocrine Glands and Hepatorenal System in Rats in Experimental Pathology, in Age Aspect and Ways of Its Correction» (state registration number 0119U101346, implementation period 01.2019-12.2023) and «Morphofunctional Reorganization of Structures of Nervous and Endocrine Systems in Different Periods of Postnatal Ontogenesis and Biochemical Mechanisms of Metabolism of Signaling Molecules, State of Oxidative and Antioxidant Systems under Conditions of Experimental Pathologies and Influence of Glutathione and Melatonin (Experimental Study)» (state registration number 0124U002513, implementation period 01.2024-12.2028).

Results and discussion. Under the LD lighting regime, morphodensitometric analysis revealed a circadian rhythm in the morphofunctional activity of the medial parvocellular subnuclei of the paraventricular nucleus. Peak values were recorded during the daytime interval (14:00 h).

In rats from the DD group that were decapitated at 14:00 h, the neuronal soma area was $54.77 \pm 0.605 \mu\text{m}^2$, amounting to a 9.7% decrease compared to the LD group. At the same time, its cytoplasmic area measured $28.91 \pm 0.427 \mu\text{m}^2$, representing a 10.4% increase relative to the LD group. A significant reduction was observed in the concentrations of RNA in the nucleus and nucleolus of the studied structures (by 14.4% and 12.1%, respectively) at 14:00 h.

Investigations conducted on samples collected at 02:00 h revealed a 10.4% increase in neuronal soma area compared to the control values, and a 10.9% increase compared to animals from the previous time interval exposed to the same experimental conditions. Nevertheless, the nucleus showed a significantly lower RNA concentration (by 31.8%), attributed to a reduction in the nucleolus (by 21.7%). Additionally, a significant decrease in RNA content was observed in the cytoplasm, where its concentration was 0.10 ± 0.001 o.u.

In rats from the LL group at 14:00 h, no significant changes in the morphometric parameters of the mpsPN were observed. Regarding RNA concentration in the studied neuronal structures, a significant increase was detected only in the nucleolus of neurosecretory cells, where it measured 0.303 ± 0.0023 o.u. at 14:00 h – 2.5% higher than in rats maintained under standard photoperiod conditions. At 02:00 h, no significant differences in neuron size or its structural parameters were found compared to those in the LD group. RNA concentration in the cytoplasm and nucleus of the neurosecretory cells of the mpsPN remained stable, whereas in the nucleolus it was 2.8% lower than in the LD group.

Conclusions: 1. Morphodensitometric parameters of the medial parvocellular subnuclei of the hypothalamic paraventricular nuclei in rats exhibit fluctuations, with peak values occurring during the daytime observation period.

2. Light deprivation induces a disruption in the rhythm of functional activity of the studied hypothalamic neurons and a shift of peak values from the daytime to the nighttime period, likely attributable to increased levels of melatonin, the primary pineal chronobiotic, in the bloodstream during this phase of the day. As a stress-limiting factor, melatonin suppresses CRH production in the mpsPN of the hypothalamus.

3. Prolonged exposure to constant illumination (light stress) did not elicit significant changes in the studied morphodensitometric parameters compared to those in rats maintained under LD and DD photoperiods. This suggests a remarkable plasticity of the mpsPN of the hypothalamus in response to experimental conditions.

Key words: Paraventricular Nucleus; Hypothalamus; Medial Parvocellular Subnuclei; Photoperiod; Prolonged Lighting; Constant Darkness; Melatonin; Photoperiod.

Introduction

The hypothalamus serves as the supreme subcortical center integrating autonomic, emotional, and motor components of adaptive behavior, while functioning as the primary homeostatic regulator [5, 8, 24]. Its paraventricular nuclei (PVN) have a complex cellular organization comprising magnocellular and parvocellular subnuclei, whose neurons differ not only in size and efferent innervation but also in the spectrum of synthesized neuropeptides [6, 10]. These characteristics determine the essential role of hypothalamic paraventricular nuclei in both endocrine regulation of adenohipophyseal tropic function and neuroendocrine stress response mediation [9, 19]. Of particular relevance in studying stress responses and the effects of stress-limiting factors (e.g., melatonin) are investigations of the specific subpopulations of PVN neurons involved in the synthesis of stress-releasing hormones that initiate stressor responses [1-4, 7, 11, 20]. The principal peptides jointly regulating ACTH secretion are corticotropin-releasing hormone (CRH) and vasopressin (VP). CRH-immunoreactive labeling predominantly localizes to mpsPVN, while VP-immunoreactivity appears in posterolateral magnocellular subnuclei [12, 13, 25].

Among environmental parameters, photoperiodism represents the most reliable and stable synchronizing factor for homeothermic organisms [14, 21-23]. Light regime disruptions (prolonged illumination, constant darkness) constitute stressors inducing desynchronization [15-18]. Despite numerous publications examining structural-functional changes in these regions during stress responses, the morphodensitometric reorganization of medial parvocellular subnuclei in rat hypothalamic paraventricular nuclei under varying photoperiods remains unexplored.

Objective. To investigate photoperiod modification effects on morphometric parameters of medial parvocellular subnuclei in rat hypothalamic paraventricular nuclei across different circadian periods.

Materials and methods

The study was conducted on 36 sexually mature male outbred white rats weighing 150-180 g. The animals were divided into three groups, each consisting of two subgroups (six animals per subgroup). Rats of the first group (intact) were maintained for 14 days under standard lighting conditions (12:00 light (L):12:00 dark (D), LD, illumination from 08:00 to 20:00, with 500 lx fluorescent lighting intensity in animal cages). Animals of the second group were kept in constant darkness for 14 days (light deprivation, DD, inducing epiphyseal hyperfunction). Rats of the third group were maintained under constant illumination of the same intensity as the first group (LL, inducing pineal gland hypofunction).

At the end of the 14-day experiment, on the following day at 14:00 and 02:00 h, the animals were anesthetized with intraperitoneal injection of etaminal sodium (40.0 mg/kg) and sacrificed by immediate decapitation. Brains were immediately extracted and fixed in 10.0% formaldehyde solution in 0.1 M phosphate buffer (pH 7.2) at room temperature for 20 hours. Following standard dehydration

in chloroform and paraffin impregnation, brains were embedded in paraffin.

For hypothalamic neuron morphometric analysis, 7- μ m thick histological sections were deparaffinized in xylene, rehydrated through a graded ethanol series (100%, 96%, 70%), rinsed three times in distilled water, and stained with Einarson's galloxyanin-chrome alum solution for 48 hours to visualize neuronal nucleic acids (RNA). Sections were then rinsed in distilled water, dehydrated through ascending ethanol concentrations (70%, 96%, 100%), cleared in xylene, and mounted in Canada balsam.

Hypothalamic neuron morphometry was performed using the VIDAS-386 digital image analysis system (Kontron Elektronik, Germany) in the visible spectrum. Images acquired through an AXIOSKOP microscope with a COHU-4922 series video camera (COHU Inc., USA) were processed by the VIDAS-386 system. Semi-automated image analysis was conducted using VIDAS-2.5 software (Kontron Elektronik, Germany), with interactive delineation of neuronal soma, nucleus, and nucleolus boundaries.

Scientific research was conducted in compliance with the main provisions of Ukrainian Law No. 3447-IV «On Protection of Animals from Cruelty», the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (18.03.1986), EU Directive 2010/63/EU, Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (23.09.2009), No. 944 (14.12.2009), and Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 249 (01.03.2012). The research protocol was approved by the Biomedical Ethics Commission of [BDMU] (24.02.2019).

Statistical analysis was performed using the «STATISTICA» software (StatSoft Inc., USA, Version 10). Quantitative indicators with normal distribution were compared using Student's t-test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The research was conducted within the framework of approved research projects of the Department of Medical Biology and Genetics: «Morphofunctional and Biochemical Basis of Dysfunction of Neurosecretory Brain Structures and Endocrine Glands and Hepatorenal System in Rats in Experimental Pathology, in Age Aspect and Ways of Its Correction» (state registration number 0119U101346, implementation period 01.2019-12.2023) and «Morphofunctional Reorganization of Structures of Nervous and Endocrine Systems in Different Periods of Postnatal Ontogenesis and Biochemical Mechanisms of Metabolism of Signaling Molecules, State of Oxidative and Antioxidant Systems under Conditions of Experimental Pathologies and Influence of Glutathione and Melatonin (Experimental Study)» (state registration number 0124U002513, implementation period 01.2024-12.2028).

Results and discussion

During observation periods, we identified variations in densitometric and morphometric parameters of the medial parvocellular subnucleus of the hypothalamic paraventricular nucleus (mpsPVN). In samples collected during daytime, neuronal soma area measured $60.71 \pm 0.736 \mu\text{m}^2$, nucleus area $34.54 \pm 0.563 \mu\text{m}^2$, nucleolus area $5.15 \pm 0.143 \mu\text{m}^2$, and

cytoplasm area $26.17 \pm 0.347 \mu\text{m}^2$. At 14:00 h observation, nuclear specific volume constituted $57.69 \pm 0.940\%$ of total neuronal volume, while cytoplasmic volume was $42.31 \pm 0.564\%$ of mpsPVN. The nucleocytoplasmic ratio of neurosecretory cells measured 1.36 ± 0.021 AU during this period. RNA concentrations were: nucleus 0.182 ± 0.0014 AU, nucleolus 0.296 ± 0.0020 AU, and cytoplasm 0.131 ± 0.0010 AU.

Analysis of morphometric parameters at 02:00 h revealed a significant reduction in neuronal soma area (by 9.3%), primarily due to decreased nuclear (–6.9%) and cytoplasmic areas (–12.5%) compared to the values observed at 14:00 h. The nucleus-to-cytoplasm ratio increased to 1.44 ± 0.018 units (6.2% higher vs 14:00 h). A statistically significant 3.1% decrease in RNA concentration was found in the cytoplasm, while nuclear and nucleolar RNA levels in mpsPVN hypothalamic neurons showed no significant changes versus intact animals from the previous time interval.

In summary, under LD conditions, morphometric and densitometric analysis demonstrated diurnal rhythms in hypothalamic neurotransducer activity – specifically in mpsPVN – with peak values occurring during daytime observation (14:00 h).

Circadian day-night oscillations represent a principal activator of diurnal rhythms in mammalian organs and systems. Melatonin, the key chronoregulatory hormone, is synthesized predominantly (>80%) by the pineal gland (epiphysis cerebri). Constant darkness (light deprivation) stimulates, while prolonged illumination suppresses pineal melatonin synthesis, consequently inducing desynchronization of the circadian pacemaker – the hypothalamic suprachiasmatic nuclei. To elucidate the role of mpsPVN for temporal organization, we conducted combined densitometric and morphometric analyses under modified lighting conditions.

Light deprivation is known to enhance pineal gland functional activity regarding melatonin synthesis. Accordingly, one experimental rat group was maintained under such conditions (DD) for 14 days. In subgroup 1 animals decapitated at 14:00 h, neuronal soma area measured $54.77 \pm 0.605 \mu\text{m}^2$ (9.7% lower vs LD group, $p < 0.05$), attributable to 25.2% nuclear and 20.2% nucleolar area reductions versus LD controls. Notably, despite decreased mpsPVN area, cytoplasmic area increased significantly to $28.91 \pm 0.427 \mu\text{m}^2$ (10.4% higher vs LD).

Cytoplasmic expansion correlated with increased cytoplasmic specific volume relative to soma and decreased nuclear specific volume against 29.2% reduction in nucleocytoplasmic ratio (0.92 ± 0.014 AU vs LD at 14:00 h).

Simulating pineal hyperactivity, we observed significant decreases in nuclear RNA concentration (14.4%), nucleolar RNA concentration (12.1%) at 14:00 h. These findings indicate reduced functional and synthetic capacity of rat mpsPVN at 14:00 h during light deprivation.

Analysis of samples collected at 02:00 h, corresponding to peak physiological melatonin concentration, demonstrated significant morphological changes. The neuronal soma area increased by 10.4% compared to control values and by 10.9% relative to animals from the previous time interval under

identical experimental conditions. In the first case, these alterations were driven by a 27.2% expansion of mpsPVN cytoplasmic area, and increases in nuclear 22.3%, $r = 0.88$) and nucleolar 16.5%, $r = 0.85$) areas in the second case.

Quantitative analysis revealed a nucleocytoplasmic ratio of 1.11 ± 0.019 AU, with nuclear specific volume measuring $52.01 \pm 0.907\%$, representing 21.3% and 10.8% reductions respectively compared to 12L:12D controls. Quantitative analysis revealed a nucleocytoplasmic ratio of 1.11 ± 0.019 AU, with nuclear specific volume measuring $52.01 \pm 0.907\%$, representing 21.3% and 10.8% reductions respectively compared to 12L:12D controls ($p < 0.05$). Specific cytoplasmic volume constituted $47.93 \pm 0.839\%$ of total cell volume, showing no significant deviation from intact animals.

Despite overall size increases in neuronal soma and neuronal components at 02:00 h versus 14:00 h observations, we detected a 31.8% decrease in nuclear RNA concentration, attributable to a 21.7% reduction in nucleolar content, along with significantly diminished cytoplasmic RNA levels (0.10 ± 0.001 AU).

These findings indicate disrupted rhythmicity in hypothalamic mpsPVN functionality, characterized by shifted peak activity from daylight to nighttime periods under light deprivation conditions, likely mediated by elevated melatonin acting as a stress-limiting factor that suppresses CRH production in hypothalamic mpsPVN.

In order to study the effect of constant illumination on the morphological and functional organisation of the studied structures, the next stage of the experiment involved modelling light stress by keeping the experimental rats in the LL regime for 14 days. Under constant illumination (LL) conditions maintained for 14 days, experimental animals exhibited no significant morphometric alterations in mpsPVN at 14:00 h, though trends toward increased soma, nuclear and cytoplasmic dimensions were noted without reaching statistical significance versus LL controls.

The nucleocytoplasmic ratio and specific volumes of nucleus and cytoplasm remained stable, while RNA concentration showed selective elevation exclusively in nucleoli (0.303 ± 0.0023 AU at 14:00 h), measuring 2.5% higher than LD group values (Figure).

At 02:00 h, no significant differences were observed in neuronal area or structural parameters compared to standard lighting conditions, mirroring findings from 14:00 h observations. While RNA concentrations remained stable in both cytoplasm and nuclei of mpsPVN, nucleolar RNA showed a 2.8% decrease relative to LD group values.

Prolonged light stress induced significant increases in neuronal soma area (7.4% at 14:00 h) driven by 14.1% cytoplasmic expansion relative to the figure at 14:00 h. The 02:00 h nucleocytoplasmic ratio in hypothalamic mpsPVN measured 1.46 ± 0.030 AU, reflecting a 13.2% increase versus 14:00 h samples.

Collectively, analysis of circadian fluctuations in rat hypothalamic mpsPVNs under light stress revealed no substantial deviations from intact controls. Although chronic intense illumination represents a potent desynchronization trigger, these conditions minimally impacted mpsPVN neurosecretory cells in our experimental paradigm.

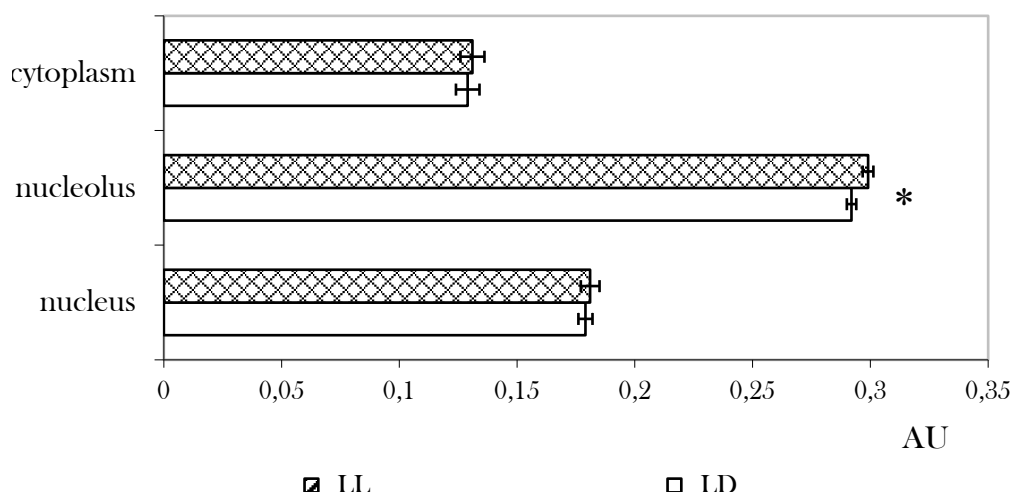


Figure. RNA concentration index (AU) in the mpsPVN neuron in rats under light stress.

Conclusions

1. Morphodensitometric parameters of hypothalamic mpsPVN in rats exhibit diurnal variations with peak values during daytime observation periods.
2. Continuous illumination (light stress) produced no significant alterations in measured parameters compared to LD and DD regimes, suggesting remarkable hypothalamic mpsPVN plasticity under experimental conditions.
3. Light deprivation disrupted hypothalamic neuron activity rhythms, shifting peak performance from daytime

to nighttime periods, likely mediated by elevated melatonin levels which suppress CRH production in hypothalamic mpsPVN as a stress-limiting mechanism.

Research prospects

Future investigations will examine exogenous melatonin effects on morphofunctional activity in rat hypothalamic paraventricular nucleus neurons, aiming to elucidate deeper mechanisms of neuroendocrine regulation involving these structures across varying photoperiod durations.

References:

1. Alston M, Cain S W, Rajaratnam S M W. Advances of melatonin-based therapies in the treatment of disturbed sleep and mood. *Handb Exp Pharmacol* 2019; 253: 305-319. https://doi.org/10.1007/164_2018_139
2. Asefy Z, Khusro A, Mammadova S, Hoseinnejhad S, Eftekhari A, Alghamdi S, et al. Melatonin hormone as a therapeutic weapon against neurodegenerative diseases. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2021;67(3):99-106. DOI: <https://doi.org/10.14715/cmb/2021.67.3.13>
3. Beauchamp M T, Lundgren J D. A systematic review of bright light therapy for eating disorders. *The Primary Care Companion for CNS Disorders* 2016; 18: 26718. <https://doi.org/10.4088/PCC.16r02008>
4. Begemann K, Neumann A M, Oster H. Regulation and function of extra-SCN circadian oscillators in the brain. *Acta Physiol (Oxf)* 2020; 229: e13446. <https://doi.org/10.1111/apha.13446>
5. Bulyk RY, Smetanyuk OV, Vlasova KV, Kryvchanska MI, Yosypenko VR, Voloshyn VL, et al. Morphohistochemical alterations of neurons of the supraoptic nucleus of the rat hypothalamus at different durations of the photoperiod and melatonin administration. *J Med Life*. 2021;14(6):810-5. DOI: <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0220>
6. Cai ZJ. Hypothalamic aging and hormones. *Vitam Horm*. 2021;115:15-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.12.002>
7. Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular Mechanisms of Melatonin: Insight from Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules*. 2020;10(8):1158. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10081158>
8. Drogovoz S M, Derymedvid' L V, Seredyn'ska N M, Luk'yanchuk V D, Shtroblya M V, Panfilova A L, et al. Circadian Rhythms: Physiological and Pathophysiological Aspects. 2024;54:175-81. *Neurophysiology*. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11062-024-09949-3>
9. Gan L, Cookson MR, Petrucelli L, La Spada AR. Converging pathways in neurodegeneration, from genetics to mechanisms. *Nat Neurosci*. 2018;21(10):1300-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0237-7>
10. Grzęda E, Ziarniak K, Sliwowska JH. The paraventricular nucleus of the hypothalamus – the concertmaster of autonomic control. Focus on blood pressure regulation. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2023;83(1):34-44. DOI: <https://doi.org/10.55782/ane-2023-004>
11. Gunata M, Parlakpınar H, Acet HA. Melatonin: A review of its potential functions and effects on neurological diseases. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(3):148-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.025>
12. Honma S. The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm. *J Physiol Sci* 2018; 68: 207-219. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0597-5>
13. Kalsbeek A, Buijs RM. Organization of the neuroendocrine and autonomic hypothalamic paraventricular nucleus. *Handb Clin Neurol* 2021;180:45-63. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820107-7.00004-5>
14. Kiessling S, Sollars PJ, Pickard GE. Light stimulates the mouse adrenal through a retinohypothalamic pathway independent of an effect on the clock in the suprachiasmatic nucleus. *PLoS One*. 2014;9(3): e92959. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092959>
15. Liu C, Tang X, Gong Z, Zeng W, Hou Q, Lu R. Circadian rhythm sleep disorders: genetics, mechanisms, and adverse effects on health. *Front Genet* 2022; 13: 875342. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.875342>
16. Ota S M, Kong X, Hut R, Suchecki D, Meerlo P. The impact of stress and stress hormones on endogenous clocks and circadian rhythms. *Front Neuroendocrinol* 2021; 63: 100931. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2021.100931>

17. Pilorz V, Helfrich-Förster C, Oster H. The role of the circadian clock system in physiology. *Pflugers Arch* 2018; 470: 227-239. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2103-y>
18. Qin C, Li J, Tang K. The Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus: Development, Function, and Human Diseases. *Endocrinology*. 2018;159(9):3458-3472. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00453>.
19. Sasaki R, Asami T, Takaishi M, Nakamura R, Roppongi T, Yoshimi A, et al. Smaller hypothalamic subregion with paraventricular nucleus in patients with panic disorder. *Brain Imaging Behav*. 2024;18(4):701-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00834-x>
20. Stanford SC. Recent developments in research of melatonin and its potential therapeutic applications. *Br J Pharmacol*. 2018;175(16):3187-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14371>
21. Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int*. 2019;36(2):151-70. DOI: <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1527773>
22. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules*. 2018;23(2):301. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23020301>
23. Vasileva Z. Melatonin and Epilepsy. *Folia Med (Plovdiv)*. 2021;63(6):827-33. DOI: <https://doi.org/10.3897/folmed.63.e58637>
24. Wu H, Dunnett S, Ho YS, Chang RC. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2019;54:100764. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100764>
25. Yan M, Lv X, Zhang S, Song Z, Hu B, Qing X, Kou H, Chen S, Shao Z, Liu H. Alleviation of inflammation in paraventricular nucleus and sympathetic outflow by melatonin efficiently repairs endplate porosities and attenuates spinal hyperalgesia. *Int Immunopharmacol*. 2025;149:114213. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114213>.

ЗМІНИ МОРФОДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИШЛУНОЧКОВОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ ЗА УМОВ СТРЕСУ РІЗНОЇ ТРИВАЛОСТІ

І. В. Федоряк, Р. Є. Булик

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Пришлуночкові ядра гіпоталамуса відіграють важливу роль не тільки в ендокринній регуляції тропної функції аденогіпофіза, а й у реалізації нейроендокринної відповіді організму на стрес різного генезу, зокрема тривале порушення фотоперіоду. Нез'ясованими залишаються морфоденситометричні параметри присередніх дрібноклітинних суб'ядер пришлуночкових ядер гіпоталамуса щурів за різної тривалості фотоперіоду.

Мета дослідження. З'ясувати морфоденситометричні показники присередніх дрібноклітинних суб'ядер пришлуночкових ядер гіпоталамуса щурів у різні періоди доби за модифікацій фотоперіоду.

Матеріал та методи дослідження. Роботу виконано на 36 статевозрілих самцях безпородних білих щурів. Тварин поділено на три групи, кожна з яких складалася з двох підгруп (у кожній по шість тварин). Щури перебували 14 діб в умовах різних світлових режимів (12:00C: 12:00T, LD), (00C:24:00T, DD), (24:00C:00T, LL). Морфоденситометричний аналіз нейронів гіпоталамуса щурів проводили з використанням комп'ютерної системи цифрового аналізу зображення серії VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина) у видимому спектрі. Кількісні параметри площі нейронів, їхніх ядер та ядерця, вмісту РНК у цитоплазмі клітин, їхніх ядрах і ядерцях отримували в напівавтоматичному режимі за допомогою ліцензованого програмного забезпечення.

Наукові дослідження виконані з дотриманням основних положень Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви Європейського Союзу 2010/63/EU та наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р. і наказу МОН № 249 від 01.03.2012 р.. Протокол наукового дослідження затверджений Комісією з питань біомедичної етики БДМУ від 24.02.2019 року.

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

Дослідження виконували в рамках затверджених тем науково-дослідних робіт кафедри медичної біології та генетики «Морфофункціональна і біохімічне обґрунтування дисфункції нейросекреторних структур головного мозку й ендокринних залоз та гепаторенальної системи щурів при експериментальній патології, у віковому аспекті та шляхи її корекції» (державний реєстраційний номер 0119U101346, термін виконання 01.2019 р.–12.2023 р.) та «Морфофункціональні перебудови структур нервової та ендокринної систем у різні періоди постнатального онтогенезу та біохімічні механізми метаболізму сигнальних молекул, стан окисидантної та антиоксидантної систем за умов експериментальних патологій і впливу глутатіону та мелатоніну (експериментальне дослідження)» (державний реєстраційний номер 0124U002513, термін виконання 01.2024 р.–12.2028 р.).

Результати та їх обговорення. За режиму освітлення LD виявлено добовий ритм морфофункціональної активності присередніх дрібноклітинних суб'ядер пришлуночкового ядра (пдсПЯ) гіпоталамуса з найбільшими показниками у денний період спостереження (14.00 год).

У щурів групи DD, яким проводили декапітацію о 14.00 год, площа соми нейрона становила $54,77 \pm 0,605$ мкм² і була вірогідно нижчою на 9,7% щодо такої в тварин LD. Водночас, площа його цитоплазми знаходилася у межах $28,91 \pm 0,427$ мкм² і була на 10,4% більшою відносно тварин групи LD. Нами відмічено вірогідне зменшення таких параметрів, як концентрації РНК в ядрі та ядерці досліджуваних структур (на 14,4 і 12,1% відповідно) о 14.00 год. Дослідження, проведені на зразках, відібраних о 02.00 год, виявили зростання площі тіла нейрона на 10,4% щодо контрольних величин, а також на 10,9% відносно тварин попереднього часового проміжку, які перебували за аналогічних умов експерименту. Не зважаючи на це, в ядрі виявлено вірогідно нижчу концентрацію РНК (на 31,8%), що викликано її зменшенням у ядерці (на 21,7%). Водночас встановлено вірогідне зменшення вмісту РНК і в цитоплазмі, де її концентрація становила $0,10 \pm 0,001$ о.о.щ.

У щурів групи LL о 14.00 год вірогідних змін морфометричних параметрів пдсПЯ нами не виявлено. Щодо концентрації РНК у досліджуваних структурах нейрона, необхідно вказати на її вірогідне зростання тільки в ядерці нейросекреторної клітини,

яка о 14.00 год становила $0,303 \pm 0,0023$ о.о.щ. та на 2,5% була більшою за показники щурів, які перебували за стандартного фотоперіоду. О 02.00 год вірогідних відмінностей між площею нейрона та його структур щодо величин у тварин групи LD, не встановлено. У цитоплазмі та ядрі нейросекреторних клітин пдсПЯ гіпоталамуса показник концентрації РНК не зазнавав істотних змін, водночас у ядрі вона була меншою на 2,8% щодо величин у щурів групи LD.

Висновки: 1. Морфоденситометричні параметри присередніх дрібноклітинних суб'ядер прищлуночкових ядер гіпоталамуса щурів зазнають коливань з найбільшими показниками у денний період спостереження. 2. За умов світлової депривації спостерігається порушення ритму функціональної активності досліджуваних нейронів гіпоталамуса та зміщення найбільших показників з денного на нічний період спостереження, що, ймовірно, викликане зростанням в цьому проміжку доби кількості в крові провідного епіфізарного хронобіотика – мелатоніну, що як стрес-лімітувальний чинник пригнічує продукцію КРГ пдсПЯ гіпоталамуса. 3. Утримування тварин за умов тривалого освітлення (світловий стрес) не призводило до вірогідних змін досліджуваних морфоденситометричних параметрів порівняно з такими у щурів, які перебували за світлових режимів LD та DD. Це дає підстави зробити припущення про широкі межі пластичності пдсПЯ гіпоталамуса за таких умов експерименту.

Ключові слова: прищлуночкове ядро, гіпоталамус, присередні дрібноклітинні суб'ядра, фотоперіод, тривале освітлення, постійна темрява, мелатонін, фотоперіод.

Contact Information:

Ihor Fedoriak – Postgraduate Student, Department of Medical Biology and Genetic of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: www.igorfed1987@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2462-8264>

Roman Bulyk – MD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Medical Biology and Genetic of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: bulyk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-534X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57509776400>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-4122-2017>

Контактна інформація:

Федоряк Ігор Вікторович – аспірант кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: www.igorfed1987@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2462-8264>

Булик Роман Євгенович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: bulyk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-534X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57509776400>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-4122-2017>



Received for editorial office on 25/04/2025

Signed for printing on 20/06/2025

УДК: 611.6.019:599.731.112]-053.13/.31
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.23

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ЕМБРІОГЕНЕЗ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ ЛЮДИНИ ТА МИШІ ЛАБОРАТОРНОЇ

**К. А. Владиченко, О. В. Цигикало,
О. В. Сметанюк**

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Вивчення гістотопографії та морфоархітекτονіки онтогенетичних перетворень нижніх сечових шляхів людини та миші лабораторної в порівняльному аспекті є актуальним для розвитку симультанних морфологічних наукових напрямків – тканинної інженерії, молекулярної медицини та реконструктивної ксенотрансплантології.

Мета роботи. З'ясувати основні закономірності та хронологічну послідовність пренатального онтогенезу органів і структур нижніх сечових шляхів людини та миші лабораторної.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено на 14 серіях послідовних гістологічних зрізів препаратів зародків і передплідів людини та 15 серіях гістологічних зрізів препаратів зародків і передплідів миші лабораторної. Застосовано комплекс методів морфологічного дослідження (антропометрія, морфометрія, мікроскопія, тривимірне комп'ютерне реконструювання, статистичний аналіз). Для зіставлення періодів пренатального розвитку людини та миші лабораторної використано періодизацію за стадіями Карнегі (CS).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів ISSN 1727-4338 <https://www.bsmtu.edu.ua> Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т. 21, № 3 (81) 28 Оригінальні дослідження на тваринах» (2001 р.), ICH GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказу МОЗ України № 616 від 03.08.2012 р.

Робота виконувалась в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини». Державний реєстраційний номер: 0121U110121. Терміни виконання: 01.2021-12.2025.

Результати. В обох видів на стадії CS11 в мезодермі алантоїса виявлені осередки кровотворення. Під час подальших стадій CS12-14 епітелій, який його вистилає, стає багатошаровим. У зародків людини та миші лабораторної до стадії розвитку CS23 спостерігаються процеси атрофії алантоїса, який трансформується в клітинний тяж, і разом із редукованим залишком жовткового мішка розміщується серед структур пупкового канатика. Під час морфологічного аналізу особливостей розвитку сечового міхура миші лабораторної визначали співвідношення товщини його оболонок за допомогою морфометрії гістологічних препаратів, а також на 3D-реконструкціях серійних послідовних зрізів нижніх сечових шляхів. Встановлено, що від стадії розвитку CS17 до CS23 у миші лабораторної розміри сечового міхура зростають у 12 разів. На стадії CS23 всі відділи сечового міхура миші лабораторної демонструють розвинену м'язову оболонку, в якій можна розрізнити однонаправлені пучки м'язових волокон, що свідчить про початок формування м'язових шарів і, зокрема м'яза-випорожнювача міхура.

Висновки. 1. Порівняння закономірностей морфогенезу нижніх сечових шляхів у людини і миші лабораторної з застосуванням шкали періодів пренатального розвитку Карнегі демонструє подібність стадійних онтогенетичних перетворень, але на мікроскопічному рівні виявлено відмінності, які свідчать про менш диференційований м'яз-випорожнювач міхура і відносно швидший час становлення дефінітивної будови сечового міхура. 2. У зародків людини та миші лабораторної на стадії CS23 структури сечового міхура набувають ознак дефінітивного органа. 3. Загальні тенденції диференціювання м'язової оболонки сечового міхура миші лабораторної мають хвилюподібний характер: процес починається з краніальної частини закладки сечового міхура та спрямовується в каудальному напрямку. 4. Співвідношення шарів стінки сечового міхура миші лабораторної на CS17 становило: 55% – власна пластинка слизової оболонки, 5% – її епітеліальна пластинка (уротелій), 5% – адвентиційна (або серозна) оболонка, 35% – м'язова оболонка. На стадії CS23 спостерігається зменшення відносної товщини адвентиційної (або серозної) оболонки та збільшення м'язової оболонки сечового міхура до 70% відносно його стінки.

Ключові слова: порівняльна анатомія, порівняльна ембріологія, вікова анатомія, морфометрія, реконструювання, сечостатева система, сечовий міхур, миша лабораторна, людина.

Вступ

Дослідження порівняльної морфології людини і ссавців – лабораторних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях, має вагомe значення для удосконалення діагностичних і лікувальних заходів клінічної медицини. Інтерполяція отриманих даних наукових досліджень на організм людини є дієвою методологією

наукового пошуку. Внаслідок розвитку нових напрямків тканинної інженерії та молекулярної медицини у науковців є запит на проведення порівняльних морфологічних досліджень з впровадженням новітніх методик [1-5].

Онтогенез сечостатевої системи ссавців характеризується складними структурно-функціональними перетвореннями спільних джерел, які є зачатками сечової

та репродуктивної систем, що знаходяться в тісних синтопічних зв'язках. Процес ускладнений завдяки генетичному та гормональному диморфізму. Екзогенні та ендогенні фактори можуть несприятливо впливати на процеси проліферації та диференціації тканин ембріона. Моделювання вроджених вад людини та миші описано Rasouly H. M. et al. [6]. Зазначається, що морфогенез сечостатевої системи та тазових органів тісно пов'язаний, що може пояснити виникнення комбінованих вад. Дослідники вказують, що порівняння та моделювання онтогенетичних перетворень сечостатевої системи людини та миші є складним та має значні розбіжності джерел закладки та термінів структурних перетворень. Поглиблення знань щодо закономірностей онтогенетичних перетворень структур сечостатевої системи людини та миші дозволить удосконалити можливості їх порівняльного аналізу, надасть морфологічне підґрунтя для кращого розуміння експериментальних моделей та покращить ранню діагностику вад розвитку [7-15].

Створення та розвиток загальнодоступного проекту молекулярної анатомії сечостатевої сфери миші – GUDMAP, дозволяє поглибити знання про експресію генів під час морфогенезу сечостатевої системи миші. Використання методів 3D візуалізації, стандартизація дослідження за стадіями розвитку, ідентифікація експресії генів та типу клітин за допомогою сучасних специфічних маркерів виводить морфологічні дослідження на якісно новий рівень [16-19].

Вивчення гістотопографії та морфоархітекτονіки онтогенетичних перетворень нижніх сечових шляхів

людини та миші лабораторної в порівняльному аспекті є актуальним для розвитку симультанних морфологічних наукових напрямків – тканинної інженерії, молекулярної медицини та реконструктивної ксенотрансплантології [20, 21].

Мета дослідження з'ясувати основні закономірності та хронологічну послідовність пренатального онтогенезу органів і структур нижніх сечових шляхів людини та миші лабораторної.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведено на 14 серіях послідовних гістологічних зрізів препаратів зародків і передплідів людини віком від 4-го до 11-го тижнів внутрішньоутробного розвитку (ВУР) та 15 серіях гістологічних зрізів препаратів зародків і передплідів миші лабораторної. Матеріал використано із колекції кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету. Застосовано комплекс методів морфологічного дослідження (антропометрія, морфометрія, мікроскопія, тривимірне комп'ютерне реконструювання, статистичний аналіз). Для зіставлення періодів пренатального розвитку людини та миші лабораторної використано періодизацію за стадіями Карнегі [14].

У таблиці представлено морфометричні показники для порівняння стадій розвитку ембріонів людини та миші лабораторної. Для визначення стадії використовується гестаційний вік і тім'яно-куприкова довжина (ТКД) ембріонів людини та миші (таблиця).

Таблиця

Відповідність ембріонального розвитку людини та миші згідно стадій Карнегі

Стадія Карнегі (CS)	Людина		Миші	
	Дні	ТКД, мм	Дні	ТКД, мм
CS11	29	3.2	10	3.5
CS12	30	3.9	10.5	4.2
CS13	32	4.9	11	5.5
CS14	34	6.5	11.5	6.5
CS15	36	7.8	12	8
CS16	39	9.6	12.5	9
CS17	41	12.2	13	10
CS18	44	14.9	13.5	11
CS19	46	18.2	14	11.5
CS20	49	20.7	14.5	12.5
CS21	51	22.9	15	13
CS22	54	25.5	15.5	14.5
CS23	56	28.8	16	15.5

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua> Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т. 21, № 3 (81) 28 Оригінальні дослідження на тваринах» (2001 р.), ICH GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за

участю людини (1964-2008 рр.), директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказу МОЗ України № 616 від 03.08.2012 р.

Робота виконувалась в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини». Державний реєстраційний номер: 0121U110121. Терміни виконання: 01.2021-12.2025.

Результати та їх обговорення

На нашому матеріалі алантоїс у зародків людини та миші лабораторної спостерігався у вигляді невеликого виросту із задньої стінки жовткового мішка, який надалі інтегрувався в амніотичну ніжку у складі пуповини. В обох видів на стадії ВУР CS 11 в мезодермі цього провізорного органа виявлені осередки кровотворення у вигляді первинних капілярів з еритробластиками у їх просвіті. У 4-тижневих зародків людини процеси формування судин в алантоїсі вже добре визначаються (рис. 1). Маючи

початкові розміри в середньому 10,0 мкм у довжину та овальну форму на поперечному розрізі, він швидко росте у довжину. У зародків миші на CS10 розмір алантоїса становить в середньому 80,0 мкм в довжину і 20,0 мкм в ширину. На стадії CS11 спостерігається сформована порожнина алантоїса (рис. 2). Під час подальших стадій CS12-14 епітелій, який його вистилає, стає багат шаровим, відмічається збільшення щільності клітин, що може бути пов'язано зі зростаючими функціональними запитами, які висуваються до цієї структури.

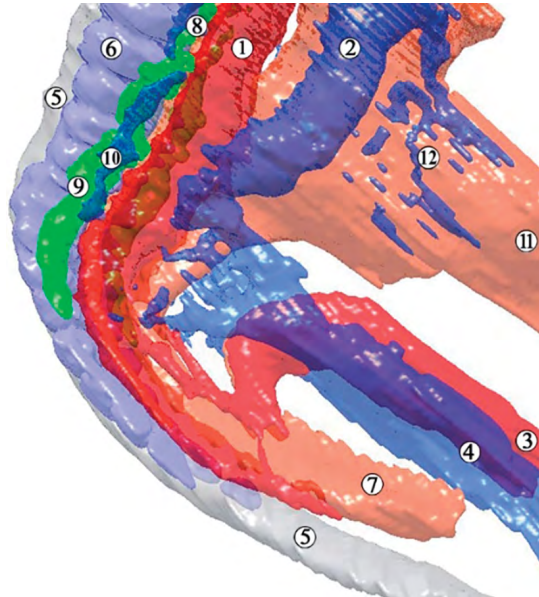


Рис. 1. 3D-реконструкція зародка людини CS12 (4-й тиждень ВУР). Ліва верхньо-бічна проекція. 3б. х60: 1 – права дорсальна аорта; 2 – права задня кардинальна вена; 3 – пупкова артерія; 4 – пупкова вена; 5 – нервова трубка; 6 – склеротомі; 7 – клоака; 8 – пронефрос; 9 – правий мезонефрос; 10 – права мезонефральна протока; 11 – жовтково-кишкова протока; 12 – жовткові вени.

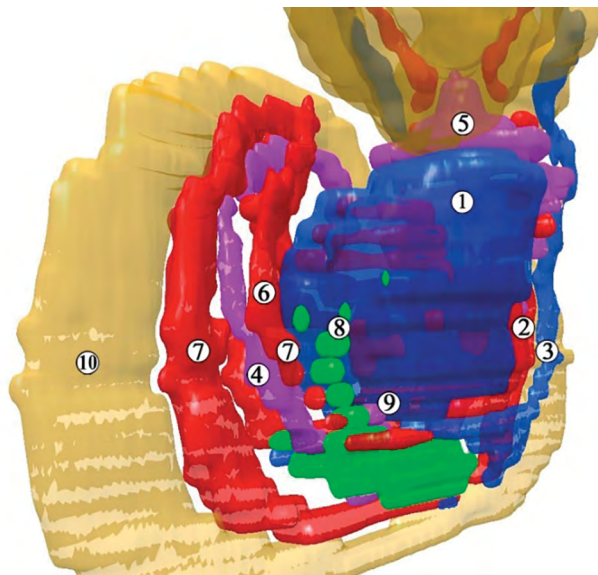


Рис. 2. 3D-реконструкція зародка миші білої CS11. Ліва предньо-бічна проекція. 3б. х60: 1 – серце; 2 – ліва дорсальна аорта; 3 – ліва передня кардинальна вена; 4 – задня кишка; 5 – стомодеум та алотка; 6 – пупкова вена; 7 – ліва пупкова артерія; 8 – алантоїс; 9 – жовткова протока; 10 – нервова трубка.

Особливості синтопії алантоїса на стадії CS16 ембріонів людини (кінець 5-го тижня ВУР) та миші лабораторної (12-й день ВУР) характеризуються його розміщенням між пупковими артеріями, причому його каудальна частина сполучається із сечостатевою пазухою, яка ще остаточно не відокремилась від зачатка прямої кишки (рис. 3). Вну-

трішній найбільший діаметр алантоїса у зародків людини становить $43,0 \pm 0,9$ мкм, а у зародків миші лабораторної $9,0 \pm 0,9$ мкм. На цьому етапі ВУР стінка алантоїса утворена ущільненою мезенхімою, тоді як його внутрішня порожнина вистелена епітелієм, який характеризується ще низьким ступенем диференціації (рис. 4).

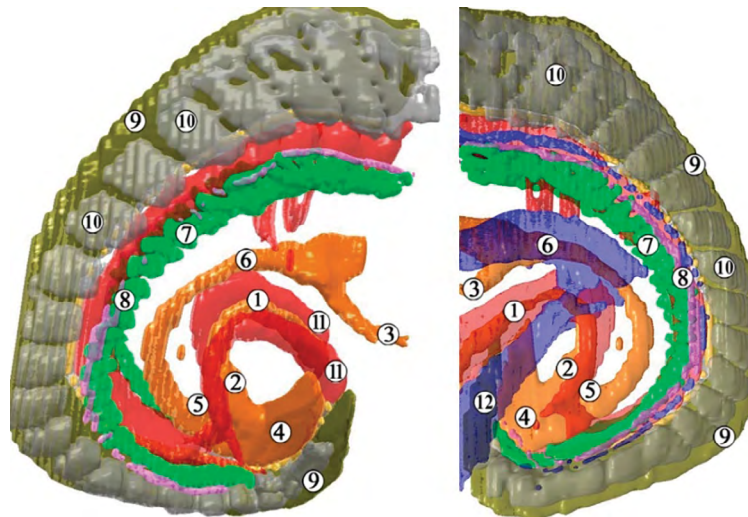


Рис. 3. Тривимірна комп'ютерна реконструкція структур нижньої частини тіла зародка людини 5,0 мм ТКД (кінець 4-го тижня ВУР). Ліва передньо-бічна проекція. 3б. х40:

1 – протока алантоїса; 2 – зачаток сечового міхура; 3 – жовткова протока; 4 – клоака; 5 – сечово-прямокишкова перегородка; 6 – середня кишка; 7 – мезонефральні каналіці та клубочки; 8 – мезонефральна протока; 9 – нервова трубка; 10 – спинномозкові вузли; 11 – пупкові артерії; 12 – пупкова вена.



Рис. 3. Сагітальний гістологічний зріз 5-тижневого зародка людини (CS16, 8,5 мм ТКД).

Забарвлення гематоксиліном і еозиним. Фотографія мікропрепарата. 3б. х60:

1 – нейроектодерма зачатка головного мозку; 2 – нижньощелепний відросток першої зябрової дуги; 3 – серце; 4 – печінка; 5 – бронхолегеневий зачаток; 6 – передня кишка; 7 – гонада; 8 – пронефрос; 9 – мезонефрос; 10 – зачаток хребтового стовпа; 11 – аорта; 12 – матка; 13 – алантоїс; 14 – пупкова артерія; 15 – пупкова вена.

У зародків людини та миші лабораторної до стадії розвитку CS23 спостерігаються процеси атрофії алантоїса, який трансформується в клітинний тяж, і разом із редукованим залишком жовткового мішка розміщується серед структур пупкового канатика (рис. 4). У той же час, проксимальний відділ алантоїса бере участь у формуванні сечового міхура. На даній стадії ВУР останній чітко спостерігається у вигляді порожнистої структури, яка зливається з вентральною частиною клоаки і простягається до рудимента алантоїса. У стінці сечового міхура у зародків людини та миші лабораторної визначаються зачатки оболонок: зовнішня серозна або адвентиційна оболонка, м'язова оболонка і внутрішня слизова оболонка з розвинутою власною пластинкою, яка містить кровоносні судини, і вистелена перехідним епітелієм (рис. 5).

Під час морфологічного аналізу особливостей розвитку сечового міхура миші лабораторної визначали

співвідношення товщини його оболонок за допомогою морфометрії гістологічних препаратів, а також на 3D-реконструкціях серійних послідовних зрізів нижніх сечових шляхів. Встановлено, що від стадії розвитку CS17 до CS23 у миші лабораторної розміри сечового міхура зростають у 12 разів. Співвідношення шарів стінки сечового міхура миші лабораторної на CS17 становило: 55% – власна пластинка слизової оболонки, 5% – її епітеліальна пластинка (уротелій), 5% – адвентиційна (або серозна) оболонка, 35% – м'язова оболонка. Відносна товщина уротелію сечового міхура залишалась у цілому постійною впродовж всіх наступних стадій ВУР. На стадії CS23 спостерігається зменшення відносної товщини адвентиційної (або серозної) оболонки та збільшення м'язової оболонки сечового міхура до 70% відносно його стінки.

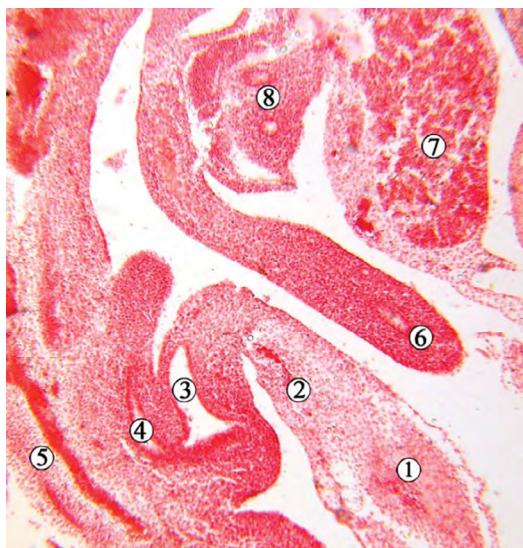


Рис. 4. Парасагітальний гістологічний зріз зародка миші лабораторної CS21. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фотографія мікропрепарата. 36. х60:

1 – пупкова вена у складі пупкового канатика; 2 – атрофований алантоїс; 3 – порожнина сечового міхура; 4 – Вольфова протока; 5 – зачаток хребтового стовпа; 6 – задня кишка; 7- печінка; 8 – середня кишка.

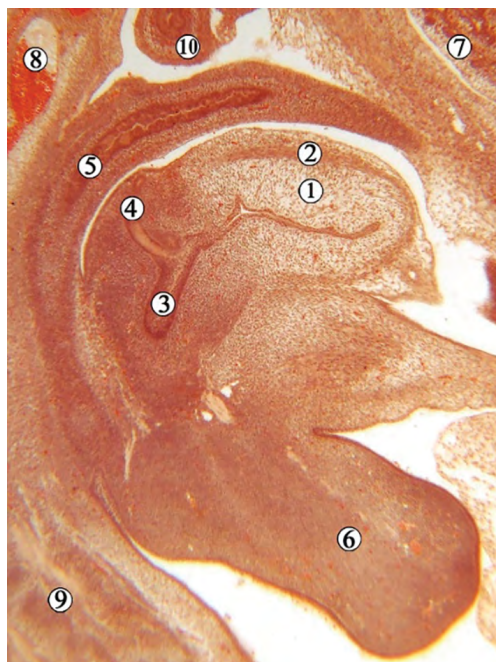


Рис. 5. Сагітальний гістологічний зріз зародка миші лабораторної CS23. Забарвлення борним карміном. Фотографія мікропрепарату. 36. х80:

1 – мезенхіма стінки сечового міхура (зачаток підслизової основи слизової оболонки); 2 – м'язова оболонка сечового міхура; 3 – сечостатева пазуха; 4 – Вольфова протока; 5 – зачаток прямої кишки; 6 – зачаток печеристого тіла статевого члена; 7 – печінка; 8 – аорта; 9 – хребтовий стовп; 10 – середня кишка.

Спостерігаються особливості проліферації та диференціації м'язової оболонки сечового міхура миші лабораторної, які характеризуються хвилеподібним процесом, який починається з краніальної частини закладки органа (зародки CS17) та спрямовується в каудальному напрямку (зародки CS19). Під час стадії CS21 розвиток гладких міоцитів збільшує загальну товщину м'язової оболонки. На стадії CS23 всі відділи сечового міхура миші лабораторної демонструють розвинену м'язову оболонку, в якій можна розрізнити однонаправлені пучки м'язових волокон, що свідчить про початок формування м'язових шарів і, зокрема м'яза-випорожнювача міхура.

Обговорення

Використання лабораторної миші як моделі для вивчення особливостей онтогенетичних процесів ссавців, зокрема, внутрішньоутробний розвиток нижніх сечових шляхів, має як переваги, так і деякі обмеження. Хоча миші мають значний ступінь подібності як джерел закладки, так і особливостей розвитку і топографо-анатомічних перетворень структур нижніх сечових шляхів з людиною, відмінності щодо їх хронології та морфологічних характеристик вимагають ретельної оцінки вірогідності цієї порівняльної моделі. З'ясування та стандартизація оцінки цих розбіжностей є важливою

для визначення релевантності результатів досліджень миші лабораторної для екстраполяції на людину [22, 23].

Морфологічно нижні сечові шляхи у миші демонструють значні варіації розмірів, порівняно з аналогічними структурами людини. Наприклад, у той час як сечовий міхур людини у постнатальному періоді має ємність 100-200 мл сечі, сечовий міхур миші лабораторної значно менший, зазвичай близько 0,2-0,3 мл. Ця невідповідність вимагає особливої уваги в екстраполяції даних дослідження моделей лабораторної миші на морфологію людини та може призвести до неадекватної оцінки результатів дослідження [6, 11, 12].

Часові кластери морфогенезу нижніх сечовивідних шляхів проходять швидше у миші лабораторної, що зумовлено значно коротшими термінами її пренатального розвитку, на відміну від людини. Тому для порівняння закономірностей онтогенезу цих видів важливою є стандартизація морфометричних показників за допомогою стадіювання розвитку ембріонів людини та миші лабораторної [11].

Нижні сечові шляхи у миші лабораторної розвиваються з проміжної мезодерми та мають більш спрощену структурну організацію порівняно з людиною. Анатомічні та функціональні характеристики сечового міхура миші лабораторної схожі за джерелами закладки та стадіями онтогенетичних перетворень, але за своєю морфологічною організацією поступаються складністю у порівнянні з людиною. Вважається, що внаслідок того, що у миші лабораторної менш диференційований м'яз-випорожнювач міхура і відносно швидший період утворення дефінітивного сечового міхура, кількість аномалій розвитку нижніх сечових шляхів менша, ніж у людини [24]. Ці морфометричні відмінності мають значний вплив на типи уроджених аномалій, які можуть виникнути. Наприклад, у людини найбільш поширеними є подвоєння сечоводів та аномалії їх внутрішньостінкової частини, що пов'язано з порушенням процесів міграції та злиття мезонефральних проток. У лабораторної миші частота цих аномалій значно нижча, ймовірно внаслідок меншої тривалості ВУР, а отже, і дії несприятливих факторів під час органогенезу [3, 4, 8].

Вичерпні знання щодо розвитку сечових шляхів у людини і миші лабораторної не тільки розширює науково обґрунтовану уяву про морфогенез, але й сприяє розробці інноваційних підходів до діагностики та лікування аномалій розвитку сечових шляхів, інтеграції сучасних фундаментальних знань в клінічну практику. Порівняльний аналіз закономірностей пренатального розвитку нижніх сечових шляхів людини та миші лабораторної виявляє як значну подібність, так і певні від-

мінності. Ранній морфогенез нижніх сечових шляхів людини і лабораторної миші, які охоплюють сечовий міхур, уретру та нижню частину сечоводів ілюструє збереження фундаментальних аспектів, таких як диференціація мезенхімальних тканин у м'язових і епітеліальних компонентах сечового міхура. Незважаючи на те, що онтогенез людини і лабораторної миші демонструють подібні стадії ембріонального розвитку нижніх сечових шляхів, часові кластери та ультраструктурні особливості мають відмінності.

Висновки

1. Порівняння закономірностей морфогенезу нижніх сечових шляхів у людини і миші лабораторної з застосуванням шкали періодів пренатального розвитку Карнегі демонструє подібність стадійних онтогенетичних перетворень, але на мікроскопічному рівні виявлено відмінності, які свідчать про менш диференційований м'яз-випорожнювач міхура і відносно швидший час становлення дефінітивної будови сечового міхура.

2. У зародків людини та миші лабораторної на стадії CS23 структури сечового міхура набувають ознак дефінітивного органу.

3. Загальні тенденції диференціювання м'язової оболонки сечового міхура миші лабораторної мають хвилеподібний характер: процес починається з краніальної частини закладки сечового міхура та спрямовується в каудальному напрямку.

4. Співвідношення шарів стінки сечового міхура миші лабораторної на CS17 становило: 55% – власна пластинка слизової оболонки, 5% – її епітеліальна пластинка (уротелій), 5% – адвентиційна (або серозна) оболонка, 35% – м'язова оболонка. На стадії CS23 спостерігається зменшення відносної товщини адвентиційної (або серозної) оболонки та збільшення м'язової оболонки сечового міхура до 70% відносно його стінки.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення синтопічної морфоархітекtonіки сечостатевої системи людини та миші лабораторної з урахуванням генетичного та гормонального диморфізму може виявити нові закономірності онтогенезу. Покращення розуміння характеристик морфогенетичних стадій онтогенезу сечового міхура людини та лабораторної миші сприятиме розвитку регенеративної медицини.

Конфлікт інтересів. Фактичний та потенціальний конфлікт інтересів щодо даної публікації відсутній.

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

Література:

1. Erculiani M, Trovalusci E, Zanatta C, De Lorenzis MS, Filippi E, Bracalente G, et al. First trimester lower abdominal cysts as early predictor of anorectal malformations. *J Ultrasound*. 2023;26(2):543-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40477-022-00744-6>. PMID: 36562956; PMCID: PMC10247645.
2. Runck LA, Method A, Bischoff A, Levitt M, Pena A, Collins MH, et al. Defining the molecular pathologies in cloaca malformation: similarities between mouse and human. *Dis Model Mech*. 2014;7(4):483-93. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.014530>. PMID: 24524909; PMCID: PMC3974458.
3. Thomas DFM. The embryology of persistent cloaca and urogenital sinus malformations. *Asian J Androl*. 2020;22(2):124-8. DOI: https://doi.org/10.4103/aja.aja_72_19. PMID: 31322137; PMCID: PMC7155797.
4. Miyake Y, Lane GJ, Yamataka A. Embryology and anatomy of anorectal malformations. *Semin Pediatr Surg*. 2022;31(6):151226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2022.151226>. PMID: 36417783.

5. Staack A, Donjacour AA, Brody J, Cunha GR, Carroll P. Mouse urogenital development: a practical approach. *Differentiation*. 2003;71(7):402-13. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.2003.7107004.x>. PMID: 12969333.
6. Rasouly HM, Lu W. Lower urinary tract development and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2013;5(3):307-42. DOI: <https://doi.org/10.1002/wsbm.1212>. PMID: 23408557; PMCID: PMC3627353.
7. Jaskowak D, Nunez R, Ramachandran R, Alhajjar E, Yin J, Guidoboni G, et al. Mathematical modeling of the lower urinary tract: A review. *Neurourol Urodyn*. 2022;41(6):1305-15. DOI: <https://doi.org/10.1002/nau.24995>. PMID: 35753055; PMCID: PMC9891477.
8. Fong J, De Beritto T. Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract. *Neoreviews*. 2024;25(2): e78-e87. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.25-2-e78>. PMID: 38296785.
9. Schlindwein X, Werneburg I. Comparative embryogenesis in ungulate domesticated species. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2022;338(8):495-504. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.b.23172>. PMID: 35915572.
10. Liu G, Liu X, Shen J, Sinclair A, Baskin L, Cunha GR. Contrasting mechanisms of penile urethral formation in mouse and human. *Differentiation*. 2018;101:46-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2018.05.001>. PMID: 29859371.
11. Fox JG, Quimby FW, Newcomer CE, Davisson MT, Barthold SW, Smith AL, editors. *The Mouse in Biomedical Research*. 2 ed. Elsevier; 2007. Volume I: History, Wild Mice, and Genetics. Chapter 10. Kaufman M. Mouse Embryology Research Techniques and a Comparison of Embryonic Development between Mouse and Man. 165-210. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-012369454-6/50022-4>
12. Mole MA, Weberling A, Zernicka-Goetz M. Comparative analysis of human and mouse development: From zygote to pre-gastrulation. *Curr Top Dev Biol*. 2020;136:113-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2019.10.002>. PMID: 31959285.
13. Baskin L, Sinclair A, Derpinghaus A, Cao M, Li Y, Overland M, et al. Estrogens and development of the mouse and human external genitalia. *Differentiation*. 2021;118:82-106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2020.09.004>. PMID: 33092894; PMCID: PMC8012406.
14. Hall MI, Rodriguez-Sosa JR, Plochocki JH. Reorganization of mammalian body wall patterning with cloacal septation. *Sci Rep*. 2017;7(1):9182. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09359-y>. PMID: 28835612; PMCID: PMC5569103.
15. Булик РС, Попелюк О-МВ, Мельник ВВ, Проняєв ДВ. Сучасні уявлення про закладку та ембріогенез сечовидільних органів. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022;26(2):328-34. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(2\)-27](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-27)
16. Matsumaru D, Murashima A, Fukushima J, Senda S, Matsushita S, Nakagata N, et al. Systematic stereoscopic analyses for cloacal development: The origin of anorectal malformations. *Sci Rep*. 2015;5:13943. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep13943>. PMID: 26354024; PMCID: PMC4564729.
17. Baldock RA, Armit C. eHistology image and annotation data from the Kaufman Atlas of Mouse Development. *Gigascience*. 2018;7(2): gix131. DOI: <https://doi.org/10.1093/gigascience/gix131>. PMID: 29272399; PMCID: PMC5827353.
18. Flierman S, Tijsterman M, Rousian M, de Bakker BS. Discrepancies in Embryonic Staging: Towards a Gold Standard. *Life (Basel)*. 2023;13(5):1084. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13051084>. PMID: 37240729; PMCID: PMC1022295.
19. Elmore SA, Kavari SL, Hoenerhoff MJ, Mahler B, Scott BE, Yabe K, et al. Histology Atlas of the Developing Mouse Urinary System With Emphasis on Prenatal Days E10.5-E18.5. *Toxicol Pathol*. 2019;47(7):865-86. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623319873871>. PMID: 31599209; PMCID: PMC6814567.
20. Zhang D, Sun F, Yao H, Wang D, Bao X, Wang J, et al. Generation of Urothelial Cells from Mouse-Induced Pluripotent Stem Cells. *Int J Stem Cells*. 2022;15(4):347-58. DOI: <https://doi.org/10.15283/ijsc21250>. PMID: 35769056; PMCID: PMC9705153.
21. Georgas KM, Armstrong J, Keast JR, Larkins CE, McHugh KM, Southard-Smith EM, et al. An illustrated anatomical ontology of the developing mouse lower urogenital tract. *Development*. 2015;142(10):1893-908. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.117903>. PMID: 25968320; PMCID: PMC4440924.
22. Cunha GR, Baskin L. Development of human male and female urogenital tracts. *Differentiation*. 2018;103:1-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2018.09.002>. PMID: 30262219.
23. Carter AM. Animal models of human pregnancy and placentation: alternatives to the mouse. *Reproduction*. 2020;160(6): R129-R143. DOI: <https://doi.org/10.1530/rep-20-0354>. PMID: 33112767.
24. Hudalla H, Karenberg K, Kuon RJ, Poschl J, Tschada R, Frommhold D. LPS-induced maternal inflammation promotes fetal leukocyte recruitment and prenatal organ infiltration in mice. *Pediatr Res*. 2018;84(5):757-64. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0030-z>. PMID: 30135596.

COMPARATIVE EMBRYOGENESIS OF THE LOWER URINARY TRACT OF HUMAN AND LABORATORY MOUSE

K. A. Vladychenko, O. V. Tsyhykalo, O. V. Smetaniuk

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

Summary.

The study of the histotopography and morphoarchitectonics of ontogenetic transformations of the lower urinary tract in humans and laboratory mice from a comparative perspective is of significant relevance for the advancement of concurrent morphological disciplines – namely, tissue engineering, molecular medicine, and reconstructive xenotransplantation.

Aim of the study. To identify the principal patterns and chronological sequence of prenatal ontogenesis of the organs and structures of the lower urinary tract in humans and laboratory mice.

Material and methods. The investigation was conducted using 14 series of consecutive histological sections from human embryos and fetuses, and 15 series from laboratory mouse embryos and fetuses. A comprehensive array of morphological research techniques was employed, including anthropometry, morphometry, light microscopy, three-dimensional computer reconstruction, and statistical analysis. The Carnegie staging system (CS) was used to synchronize and compare the periods of prenatal development in humans and laboratory mice. The research was conducted in accordance with the main provisions of the Resolution of the First National Congress on Bioethics «General Ethical Principles of Experiments ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua> Clinical and Experimental Pathology. 2022. Vol. 21, No. 3 (81) 28 Original research on animals» (2001), ICH GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human

Rights and Biomedicine (dated 04.04.1997) and on the protection of vertebrate animals used in experiments and other scientific purposes (dated 18.03.1986), the World Medical Association's Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), EEC Directive No. 609 (dated 24 November 1986), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 616 dated 3 August 2012. The work was carried out as part of the initiative research work of the Department of Histology, Cytology and Embryology of the Bukovinian State Medical University 'Structural and functional features of tissues and organs in ontogenesis, patterns of variant, constitutional, sex-age and comparative morphology of humans'. State registration number: 0121U110121. Terms of implementation: 01.2021-12.2025.

Results. In both species, hematopoietic foci were identified within the mesoderm of the allantois at Carnegie Stage 11. During stages CS12-14, the allantoic epithelium transitioned to a multilayered structure. In both human and laboratory mouse embryos, progressive atrophy of the allantois was observed up to CS23. The allantois transformed into a cellular cord, which, along with the regressed yolk sac remnant, was localized within the umbilical cord structures. In the laboratory mouse, morphometric analysis of histological specimens and 3D reconstructions of serial sections of the lower urinary tract was used to evaluate the relative thickness of the bladder wall layers. It was found that between stages CS17 and CS23, the urinary bladder of the laboratory mouse increased in size by approximately 12-fold. By stage CS23, all compartments of the murine bladder exhibited a well-developed muscular coat, characterized by unidirectional muscle fiber bundles, indicative of the initiation of distinct muscle layer formation, specifically the development of the detrusor muscle.

Conclusions. 1. Comparative analysis of morphogenesis in the lower urinary tract of humans and laboratory mice using the Carnegie staging system revealed similar ontogenetic transformation stages; however, microscopic examination showed differences, notably a less differentiated detrusor muscle and a relatively accelerated formation of the definitive bladder structure in mice. 2. By stage CS23, the urinary bladder in both human and laboratory mouse embryos exhibits features characteristic of a definitive organ. 3. The differentiation of the muscular layer in the murine bladder follows a wave-like pattern, initiating at the cranial end of the bladder primordium and progressing caudally. 4. At CS17, the proportional composition of the mouse bladder wall was as follows: 55% lamina propria of the mucosa, 5% urothelium, 5% adventitial (or serosal) layer, and 35% muscular coat. By CS23, a marked increase in the relative thickness of the muscular coat was observed (up to 70%), accompanied by a decrease in the adventitial (or serosal) layer thickness.

Key words: Comparative Anatomy; Comparative Embryology; Age Anatomy; Morphometry; Reconstruction; Urogenital System; Bladder; Laboratory Mouse; Human.

Контактна інформація:

Владиченко Костянтин Анатолійович – к. мед. н., асистент кафедри загальної хірургії та урології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: vladychenko75@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58690822200>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AIA-5103-2022>

Цигикало Олександр Віталійович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології і ембріології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

Сметанюк Олексій Васильович – доктор філософії, асистент кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету (Чернівці, Україна)

e-mail: smataniuk.oleksii@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8985-2650>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57448533900>

Contact Information:

Kostiantyn Vladychenko – Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of General surgery and Urology, Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: vladychenko75@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58690822200>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AIA-5103-2022>

Olexandr Tsyhykalo – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

Oleksii Smetaniuk – PhD, Assistant of the Department of Medical Biology and Genetics, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: smataniuk.oleksii@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8985-2650>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57448533900>



Надійшло до редакції 11.04.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

UDC: 591.471:616.33-092:663.8

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.24

INFLUENCE OF ENERGY DRINKS
ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE
OF THE STOMACHF. Oripov¹, N. Yusupova¹, S. Davlatov²Samarkand State Medical University¹

(Samarkand, Uzbekistan),

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino²

(Bukhara, Uzbekistan)

Summary

The World Health Organization (WHO) has warned that «...the high consumption of energy drinks among young people and its long-term consequences are being ignored by scientists and the public, ...» noting that this may lead to serious consequences potentially result in future challenges for the health care system. In this context, conducting research aimed at developing and enhancing the principles of prevention, diagnosis and treatment of diseases associated with functional and organic disorders of the stomach remains one of the urgent priorities of modern medicine.

The purpose was to evaluate the morphofunctional changes of the stomach under the influence of energy drinks.

Materials and methods. The study was conducted on the stomachs of male albino rats aged 36 weeks. The experimental animals were divided into two groups. The control group comprised six male rats. The experimental (main) group included 23 animals exposed to an energy drink for periods of 4, 8, and 12 weeks. The energy drink (ED) was administered intragastrically via a plastic tube once daily at a dose of 10 mg/kg of body weight for the specified durations..

Results and discussions. After 4 weeks of ED exposure, the mean gastric wall thickness was 34.89 ± 0.52 (rms); the mucosal thickness was 17.57 ± 0.32 ; the submucosal layer measured 5.83 ± 0.11 ; and the combined thickness of the muscular and serous layers was 11.49 ± 0.16 . The density of glandular distribution within the mucosal layer was 12.32 ± 0.26 . Following 12 weeks of ED administration, the total thickness of the gastric wall measured 33.99 ± 0.30 ; mucosal thickness was 16.47 ± 0.29 ; submucosal thickness was 5.80 ± 0.14 ; and the muscular and serous layers combined measured 11.12 ± 0.32 . The glandular density within the mucosa was 10.71 ± 0.24 . Thus, chronic exposure to energy drinks during 12 weeks resulted in histological features characteristic of chronic gastritis, including congestion of small blood vessels in the mucosa and submucosa of stomach, lymphocytic infiltration, and atrophy of the mucosal glands.

Conclusions. Chronic exposure to an energy drink over a 12-week period resulted in morphological changes consistent with chronic gastritis, including congestion of the small blood vessels of the mucosa and submucosa, lymphocytic infiltration, and atrophy of mucosal glands.

Keywords: Enzyme immunoassay, immunohistochemistry, morphometry, morphology, CD3, CD20, pepsinogen, serum, rat, stomach

Introduction

Manufacturers of energy drinks claim that their products contain natural ingredients that enhance energy levels, improve concentration and mental performance, and are harmless to health [1-3]. Simultaneously, the global medical community expresses concern regarding the adverse effects frequently associated with the consumption of such beverages. Energy drinks contain pharmacologically active ingredients, and comprehensive information regarding their composition and production is available in the literature [4-6]. The World Health Organization (2014) stated that «...the high consumption of energy drinks among young people and their long-term consequences are being ignored by scientists and the public, ...» warning that this may lead to serious consequences and potentially result in future problems for health care systems [7].

In recent years, the consumption of energy drinks has increased markedly, prompting concern among medical professionals and public health authorities. These beverages, which contain elevated concentrations of caffeine, sugar, and other stimulants, are gaining popularity particularly among young and active people [8,9]. However, the lack of robust scientific data regarding their impact on human health underscores the necessity for research aimed at assessing their effects on various organ systems, including the gastrointestinal tract [10,11].

Of note, 20 of 82 calls to the National Poison Center of New Zealand between February 2005 and December

2009 were related to nausea, vomiting, and abdominal pain associated with energy drink consumption. The inhibitory effect of caffeine on gastric mucosal secretion is considered one of the key factors contributing to gastric mucosal injury [12]. In this context, studies aimed at the development and refinement of strategies for the prevention, diagnosis, and treatment of diseases associated with functional and structural disorders of the stomach represent a pressing issue in contemporary medicine.

Experimental studies in animal models, such as rats, provide essential data on morphofunctional alterations in the gastric wall resulting from exposure to energy drinks. Investigation of structural and functional changes in the stomach may aid in identifying potential pathologies associated with prolonged intake of such beverages. This is particularly relevant given increasing concerns about possible adverse effects, including gastritis and peptic ulcer disease [13,14].

Furthermore, elucidation of morphofunctional alterations in the gastric wall may contribute to the development of guidelines for the safe consumption of energy drinks and inform public perception regarding their health risks. Research in this domain may also assist health care professionals in educating patients about the potential consequences of excessive consumption of such products and contribute to the prevention of gastrointestinal disorders [15, 16, 17].

Thus, the investigation of morphofunctional changes in the gastric wall in rats subjected to experimental exposure

to energy drinks constitutes an important topic of scientific inquiry. Such studies not only expand current knowledge regarding the biological effects of these beverages but may also serve as a foundation for future clinical research and the development of effective strategies for the prevention of diseases associated with their consumption.

The purpose was to evaluate the morphofunctional changes of the stomach under the influence of energy drinks.

Materials and methods. Diagnosis at the nosologic level is complicated by the fact that the clinical manifestations of various gastrointestinal tract diseases are masked by common symptoms. As gastrointestinal diseases do not exhibit

a symptom complex characteristic of a distinct clinical variant, the diagnostic process must first exclude organic pathologies with similar symptomatology. This necessitates the application of specific morphological, experimental, laboratory, and instrumental methods in accordance with established diagnostic algorithms to achieve diagnostic accuracy.

The stomachs of male rats aged 36 weeks were selected as the object of study. The experimental animals were allocated into two groups. The control group included six male albino rats. The main group consisted of 23 experimental animals exposed to energy drinks over periods of 4, 8, and 12 weeks. Animals in both groups were maintained under identical vivarium conditions. The distribution of animals by groups is presented in Table No. 1.

Table 1

Distribution of animals of control and main groups.

Age of animals	Control group		
36 weeks	6		
36 weeks	Main group		
	Those who received ED for 4 weeks	Those who received ED for 8 weeks	Those who received ED for 12 weeks
	8	7	8
Total	29		

To extrapolate the findings of experimental research to human physiology, the age of the animals was taken into consideration and corresponding recalculations were performed. The majority of experimental studies are conducted on small mammals, primarily laboratory albino rats, due to their favorable maintenance requirements. Additionally, these animals are characterized by a short gestation period and high reproductive capacity. The average lifespan of rats is approximately two years. In studies aimed at establishing proportional age correlations between humans and laboratory rats in postnatal ontogeny, a coefficient of 1.7 has been adopted, whereby a rat age of 120 days is considered equivalent to late adolescence in humans, i.e., 17 years (204 months): X (human age in months) = $1.7 \times$ rat age (in days). Accordingly, the ratio of human life in months to rat life in days is 1.7 ($K = 1.7$). Based on the biological age correlation between humans and white laboratory rats, 1 day of rat life corresponds to 52 days of human life. The correlation of animal age with human age in this study was as follows: 36-week-old (252-day-old) rats corresponded to a human age of 36 years. Taking into account the duration of the experimental period, the age coverage within the study was broader. Specifically, considering that 36-week-old rats aged an additional 12 weeks during the experiment, the corresponding human age range extended from 36 to 48 years.

The experiment conducted on these animals was carried out in accordance with the regulations established by the Research Ethics Committee (Resolution No. 1/9-1854 of the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan). The animals included in the study were housed in individual plastic cages under controlled environmental conditions with relative humidity maintained at 70% and ambient temperature at 24 ± 1 °C. A standard 12-hour light/dark cycle was maintained throughout the experiment. All animals had unrestricted access to water and standard rodent chow in pellet form.

In this study, a widely consumed, locally manufactured energy drink available on the market of the Republic of Uzbekistan was used. The animals in the control group received an intragastric administration of 7.5 mL of saline solution once daily for 4, 8, and 12 weeks. The experimental group received the energy drink (ED) intragastrically for the same time periods via plastic gavage tubes. Each rat in the experimental group was administered 10 mL/kg of body weight of ED once daily through a probe. The dosage was determined based on the Paget and Barnes conversion table for rats and corresponds to the equivalent human dose [10]. The energy drink contained caffeine, taurine, glucuronolactone, sugars and other carbohydrates, food coloring agents, flavorings, vitamins, inositol, niacin, herbal supplements, and other ingredients [9].

On the final day of the experiment, the animals were fasted overnight. At 8:00 a.m., following anesthesia via intramuscular injection of a 2% xylazine solution at a dose of 0.2 mL/kg, blood samples were collected directly from the heart for laboratory analysis. The animals were euthanized by transection of the abdominal aorta. The abdominal cavity was opened, and internal organs were harvested in full compliance with established bioethical protocols. The stomach was excised by opening along the greater curvature, rinsed with cold physiological saline, and photographed. Macroscopic examination of the gastric mucosa was performed. Each specimen was labeled and placed in a plastic container filled with 10% neutral buffered formalin, suspended in whole form for fixation. Entire fixed specimens were embedded in paraffin in accordance with standard histological procedures.

For the purpose of evaluating general morphology and morphometric parameters of the structural components of the stomach, tissue sections obtained from paraffin blocks using a microtome were stained with hematoxylin and eosin. Each specimen was processed using the above methods.

Microscopic examination and photodocumentation were performed using a Leica light microscope equipped with a special camera. Morphometric analysis of the gastric wall structures was conducted using an ocular micrometer and a reticle eyepiece containing a grid with 256 intersection points. A magnification of $\times 40$ was applied to assess the density of glandular distribution within the mucosa. Additionally, the thickness of the mucosal, submucosal, muscular, and serosal layers was measured separately. The collected data were subjected to statistical processing and the results were analyzed.

The immunohistochemical study initially employed tissue-specific antibodies for the determination of histogenetic type. CD3, a T-lymphocyte activation antigen, was used to assess receptor expression on the cell membrane. CD20, a B-lymphocyte antigen, is a protein functioning as a coreceptor of immunoglobulin within the cytoplasm of the cells. The results obtained were evaluated according to the ALLRED scoring system, which determines the proportion of receptor-positive cells and the intensity of receptor expression after immunostaining. These parameters are combined to assign a score ranging from 0 to 3. A score of 0 corresponds to negative expression, 1 point indicates low positive expression (10-30%), 2 points reflects medium positive expression (30-60%), and 3 points signifies high positive expression (60-100%).

In order to determine morphofunctional changes in the stomach, an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed on blood samples collected from the experimental animals. For this purpose, blood samples were left at room temperature for 30 minutes and then centrifuged at 4000 rpm for 15 minutes. Following centrifugation, the serum was extracted and stored at -20°C until analysis. The immunologic evaluation included measurements of pepsinogen I (PG1), pepsinogen II (PG2), and the oncomarker CA 74-2 using commercially available enzyme immunoassay kits produced in the Russian Federation. The measurable concentration range for PG1 was 0-200 $\mu\text{g/L}$, for PG2 was 0-50 $\mu\text{g/L}$, and for CA 74-2 was 0-200 U/mL.

In recent years, a number of studies have been conducted in various countries with the aim of replacing invasive methods, such as endoscopy, with more effective and simplified noninvasive approaches for the screening of gastric diseases, including gastric and duodenal ulcers, gastroesophageal reflux disease, atrophic gastritis, and other gastric pathologies.

Pepsinogens, which are proenzymes of pepsin, mediate the initial and most critical stage of the digestive process by catalyzing the breakdown of proteins into amino acids. The normal concentration of PG1 in rat serum is generally within the range of 9-11 $\mu\text{g/L}$ (ng/mL). It is known that the concentration of pepsinogens in peripheral blood is a reliable diagnostic marker reflecting the morphofunctional state of the gastric mucosa, thus enabling a noninvasive alternative to gastric mucosal biopsy. Therefore, noninvasive diagnostics play an important role in the early detection and prevention of gastric cancer. Malignant neoplasms of the gastrointestinal tract remain among the most prevalent forms of cancer worldwide. The application of specific antigen CA 74-2 for the early diagnosis of gastric cancer or precancerous alterations in the gastric mucosa under

experimental exposure to energy drinks is of significant clinical relevance for timely therapeutic intervention in this pathology.

Results and discussion.

Morphometric alterations in the gastric wall of 36-week-old rats in the experimental group following administration of ED for 4, 8, and 12 weeks were as follows: after 4 weeks of ED exposure, the mean thickness of the gastric wall was 34.89 ± 0.52 (rms units); the mucosal layer measured 17.57 ± 0.32 , the submucosal layer 5.83 ± 0.11 , and the combined thickness of the muscular and serosal layers was 11.49 ± 0.16 . The density of mucosal gland distribution was 12.32 ± 0.26 (Figure 1).

In experimental animals receiving ED for 8 weeks, the total thickness of the gastric wall was 34.91 ± 0.51 , the mucosal layer 17.30 ± 0.22 , the submucosal layer 6.30 ± 0.23 , and the muscular-serosal layers 11.30 ± 0.22 . The density of mucosal glands was 11.19 ± 0.26 (Figure 1). In animals exposed to ED for 12 weeks, the total gastric wall thickness was 33.99 ± 0.30 , the mucosa measured 16.47 ± 0.29 , the submucosa 5.80 ± 0.14 , and the muscular-serosal layers 11.12 ± 0.32 . The mucosal gland density was 10.71 ± 0.24 (Figure 1).

Comparison of the morphometric parameters of the gastric wall layers between the experimental and control groups demonstrated the following: in animals receiving ED for 4 weeks, the total gastric wall thickness decreased by 33%, mucosal layer thickness by 44%, submucosal layer by 31%, and muscular-serosal layers by 8.5%, compared to controls. The density of mucosal glands decreased by 32.5% (Figure 1).

In experimental animals chronically exposed to ED for 12 weeks, the total thickness of the gastric wall showed a 36% reduction relative to controls, representing the most marked change among the groups. Mucosal thickness was reduced by 47%, submucosal thickness by 31%, and muscular-serosal layers by 11.5%. The density of mucosal glands decreased by 41%. The most significant alterations resulting from chronic ED exposure were characterized by pronounced thinning of the mucosal and submucosal layers and a marked decrease in mucosal gland density (Figure 1).

In rats exposed ED for 12 weeks, the degree of morphometric alterations in the mucosa and its glands, as well as in the submucosal and muscular-serosal layers, was greater than in those receiving ED for 4 or 8 weeks. Morphologic analysis revealed that the mucous and submucous membranes of the gastric wall exhibited fully engorged small blood vessels, inflammatory signs, and lymphocytic infiltration. Atrophy of the gastric mucosal glands was observed, with histological features consistent with chronic gastritis (Figures 2 and 3).

Analysis of morphometric indices of the gastric wall demonstrated that experimental animals receiving ED for 4 and 8 weeks exhibited significant adverse alterations, which were more pronounced with chronic exposure (12 weeks). These changes were primarily manifested by thinning of the gastric mucosa and a reduction in the density of mucosal gland distribution. Immunohistochemical examination revealed negative staining for CD3 and CD20 in the gastric mucosa of control group animals (Figures 3A and 3B).

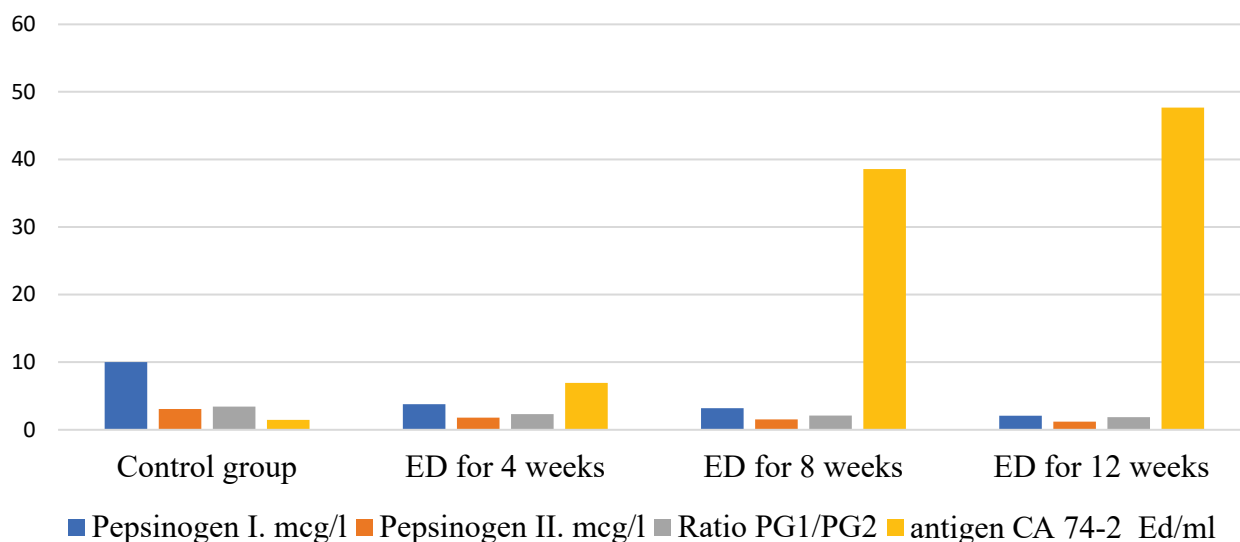


Figure 1. Comparative morphometric indices of gastric wall of 36-week experimental and control groups of animals

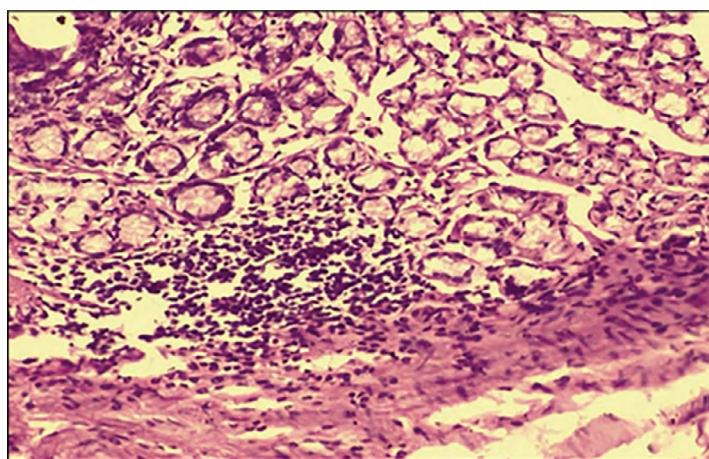
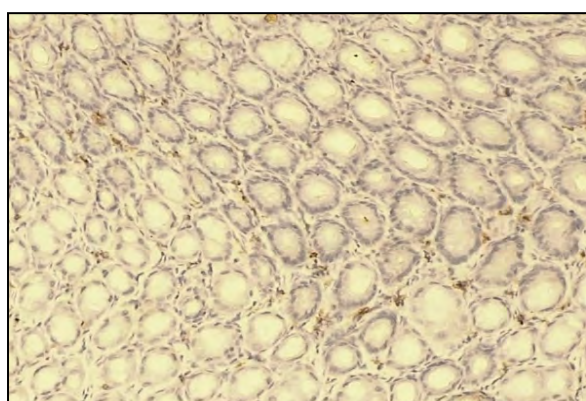
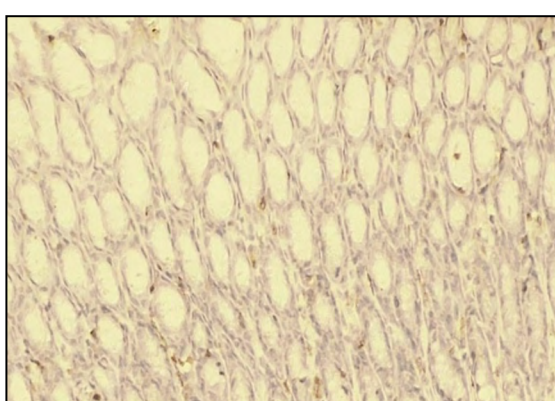


Figure 2. Histologic microdissection: foci of inflammation and lymphocytic infiltration in the gastric wall of rats treated with ED for 12 weeks. H-E staining. Col. 10. S40.



A.



B.

Figure 3. CD20 (A) and CD3 (B) negative reagent reactions in rat gastric mucosa. Dye: DAB-chromogen. S10 x S40.

In 36-week-old rats consuming ED for 4 weeks, CD20 expression was weakly positive, as evaluated by the ALLRED scoring system, with a score of 1 point. CD20 expression reflects the presence of lymphocytes at various stages of maturation, including lymphocytic immunoblasts, B lymphocytes, and plasma cells (Figure 4A). The gastric mucosa in rats is lined

by columnar epithelium forming gastric fossae, at the base of which the gastric glands open. Immunohistochemical staining for CD3 in rats exposed to ED for 1 month revealed a weakly positive reaction localized to the lymphoid infiltrate of the gastric glands. This expression was also assigned a score of 1 point by the ALLRED method (Figure 4B).

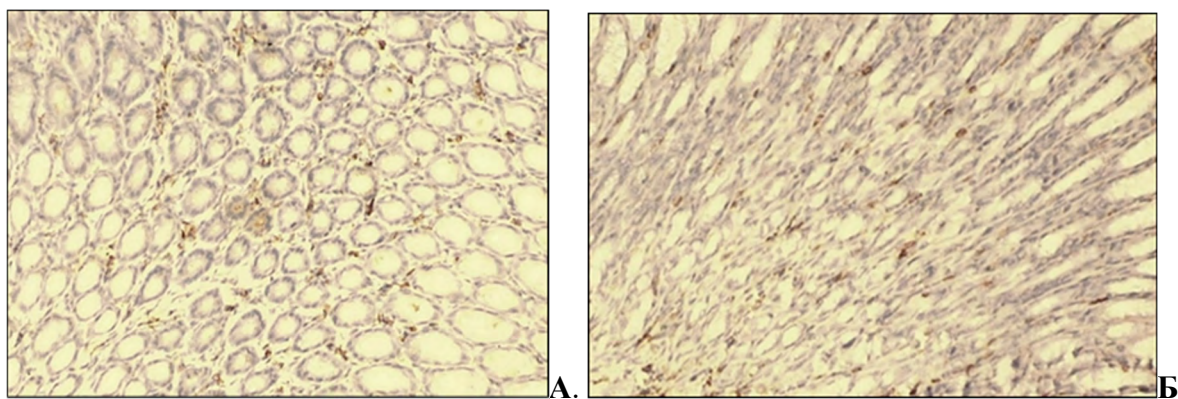


Figure 4. A. CD20 expression in the gastric mucosa in the form of small clusters; B. expression of T-lymphocytes with light CD3 marker in the gastric mucosa of 9-month-old rats treated with energy drinks for 1 month. Staining: DAB-chromogen. S. 10. S.40.

In 9-month-old rats of the main group consuming ED for 3 months, immunohistochemical examination of the gastric wall revealed foci of lymphoid tissue infiltration characterized by strong expression of the CD20 marker; however, primary follicles did not develop into secondary follicles. Moderate positivity for the CD20 marker was detected in certain areas of the gastric glands (Figure 5A).

Partial expression of T lymphocytes, as identified by the CD3 marker, was noted within the lymphoid infiltrate of the gastric glands. Low positivity was observed in 30% of rats, and moderate positivity in 70% (Figure 5B). The marker expression was primarily localized to partially atrophied gastric glands, mucosal and submucosal layers, as well as to inflammatory foci.

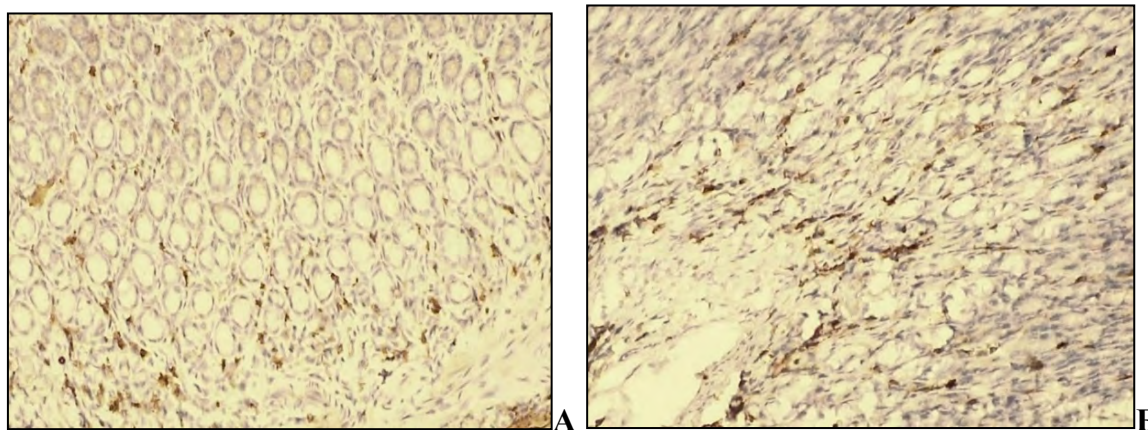


Figure 5. Moderate expression of CD20 marker (A) and CD3 marker (B) in primary lymphoid follicles of gastric mucosa in 9-month-old rats treated with energy drinks for 3 months. Staining: DAB chromogen. S10 × S 40.

Immunohistochemical analysis demonstrated that in 9-month-old rats administered energy drinks for one month, CD20 and CD3 marker expression throughout the mucous membrane exhibited a weak positive reaction, which was scored as 1 point using the ALLRED method. In rats exposed to ED for 3 months, CD20 expression showed a moderate positive reaction within atrophied mucous glands and lymphoid tissue of the submucosal layer, appearing as lymphocyte aggregates. These results corresponded to scores of 1 point in 30% and 2 points in 70% of animals, respectively, based on the ALLRED scoring system. CD3 expression was predominantly detected in lymphoid infiltrates of the gastric mucosal glands, areas of submucosal atrophy, and inflammatory sites.

To evaluate the morphofunctional status of the gastric wall under the influence of energy drink administration, blood levels of PG1, PG2, the PG1/PG2 ratio, and the concentration of the CA74-2 antigen were measured in 36-week-old rats from the experimental group. In rats exposed to ED for 4 weeks, PG1 concentration was

$3.78 \pm 0.35 \mu\text{g/L}$, PG2 concentration was $1.69 \pm 0.21 \mu\text{g/L}$, the PG1/PG2 ratio was 2.31 ± 0.32 , and the specific antigen CA74-2 level was $6.91 \pm 4.75 \text{ IU/mL}$ (Figure 6).

After 8 weeks of exposure, PG1 concentration was $3.19 \pm 0.33 \mu\text{g/L}$, PG2 concentration was $1.52 \pm 0.12 \mu\text{g/L}$, with a PG1/PG2 ratio of 2.10 ± 0.17 . The concentration of CA74-2 antigen increased to $38.75 \pm 30.97 \text{ IU/mL}$ (Figure 6).

In 36-week-old animals exposed for 12 weeks, PG1 concentration decreased further to $2.07 \pm 0.18 \mu\text{g/L}$, PG2 concentration to $1.18 \pm 0.12 \mu\text{g/L}$, with a PG1/PG2 ratio of 1.86 ± 0.21 . The CA74-2 antigen level increased to $47.67 \pm 42.81 \text{ IU/mL}$ (Figure 6).

As a result of ED consumption in experimental animals for 4 and 8 weeks, a moderate decrease in serum levels of PG1, PG2, and the PG1/PG2 ratio was observed, while the concentration of the specific antigen CA 74-2 increased 19-fold following 8 weeks of intake. With prolonged exposure (12 weeks), a marked decrease in PG1 and PG2 levels was noted, accompanied by a 23.5-fold increase in CA 74-2 antigen concentration (Figure 6).

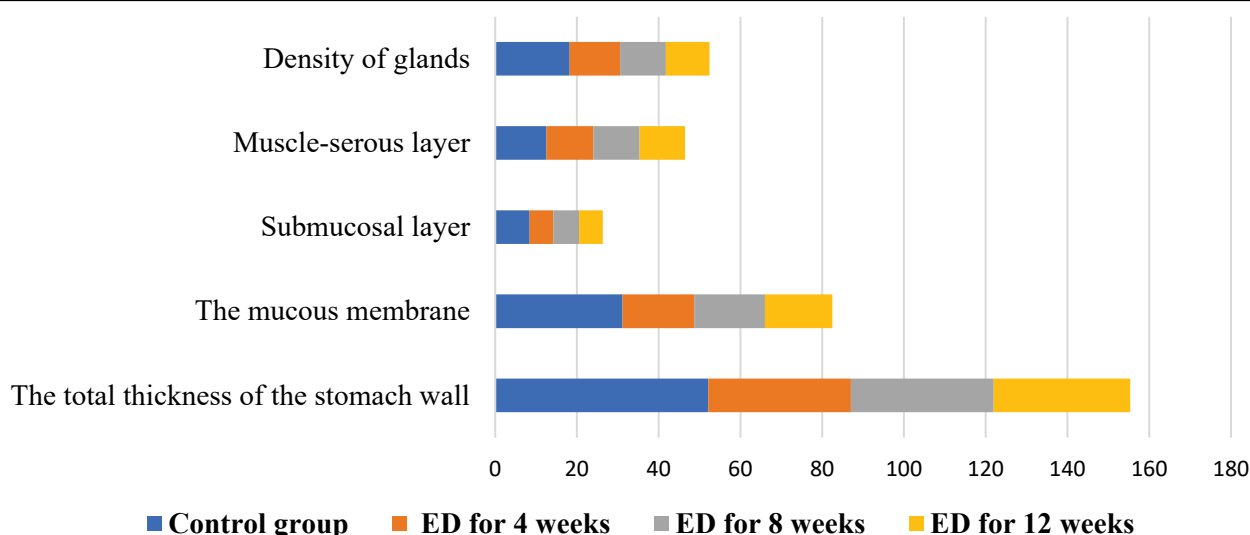


Figure 6. Comparative analysis of the ratio of PG1, PG2, PG1/PG2 and the amount of CA 74-2 in 36-week-old rats of the control and experimental groups who consumed an energy drink for different periods of time.

Assessment of the morphofunctional state of the gastric mucosa demonstrated a significant decline in PG1, PG2, and the PG1/PG2 ratio, alongside a sharp elevation in CA 74-2 levels after chronic ED consumption for 12 weeks. A progressive decrease in serum PG1 concentration is indicative of structural damage to the fundic glands, which contain a high proportion of main cells responsible for PG1 secretion. A pronounced reduction in PG2 levels suggests injury to the cervical glands of the fundus. Accordingly, following 4 and 8 weeks of exposure, PG2 production appears to be temporarily maintained in a compensatory state depending on the extent of mucosal injury. Alteration of the PG1/PG2 ratio reflects the severity of morphological disruption and the functional integrity of the gastric mucosa and its glands. As inflammation of the gastric mucosa progresses, metaplastic transformation of epithelial cells may occur, potentially leading to the development of atrophic gastritis. This is corroborated by the observed increase in CA 74-2 antigen levels in the blood following prolonged ED exposure.

The data obtained from morphometric evaluation of the gastric wall, immunohistochemical findings, and laboratory analyses collectively indicate that the deleterious effects of

energy drink consumption are directly correlated with both the administered dose and duration of intake.

Conclusions. In experimental animals, exposure to the energy drink for 4 and 8 weeks resulted in pronounced alterations in the morphological and morphometric characteristics of the gastric wall. Chronic administration for 12 weeks induced more advanced morphological changes consistent with chronic gastritis and inflammation, manifested by vascular congestion in the mucosal and submucosal layers, lymphocytic infiltration, and glandular atrophy within the gastric mucosa. Immunohistochemical analysis of gastric mucosal samples from animals administered the energy drink for 3 months revealed CD20 and CD3 positivity in 70% of cases, indicating the presence of inflammatory infiltrates and glandular atrophy within the mucosa and submucosa, consistent with a chronic pathological process. A reduction in pepsinogen 1.2 amount (79%) suggests structural impairment of the fundic glands. A marked elevation in cancer marker CA 74-2 levels reflects epithelial cell metaplasia. These findings collectively represent features of gastric mucosal atrophy and chronic gastritis.

References:

1. Trofimov NS, Kutya SA, Kriventsov MA, Moroz GA, Gafarova EA, Ennanov EK, i dr. Vliyanie energeticheskikh napitkov na zdorov'e cheloveka [Energy drinks and their impact to the human health]. Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny. 2019;9(3):75-82. (in Russian)
2. Naumov AV, Ovsyannikova EG, Saroyants LV. Vliyanie energeticheskikh gapitkov na zdorov'e cheloveka [The impact of energy drinks on human health. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy]. Prikaspiyskiy vestnik meditsiny i farmatsii. 2023;4(2):6-18. DOI: <https://doi.org/10.29039/2712-8164-2023-2-6-18> (in Russian)
3. Abdirasulova TA, Eshiev AM, Zulpueva AA. Vliyanie energeticheskikh napitkov na tverdye tkani zubov [The effect of energy drinks on the hard tissues of teeth]. Mezhdunarodnyy zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk. 2023;10(1):50-3. DOI: <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2023-10-1-50-53> (in Russian)
4. Nadeem IM, Shanmugaraj A, Sakha S, Horner NS, Ayeni OR, Khan M. Energy drinks and their adverse health effects: a systematic review and meta-analysis. Sports Health. 2021;13(3):265-77. DOI: <https://doi.org/10.1177/1941738120949181>. PMID: 33211984; PMCID: PMC8083152.
5. Costantino A, Maiese A, Lazzari J, Casula C, Turillazzi E, Frati P, et al. The dark side of energy drinks: a comprehensive review of their impact on the human body. Nutrients. 2023;15(18):3922. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15183922>. PMID: 37764707; PMCID: PMC10535526.
6. Higgins JP, Babu K, Deuster PA, Shearer J. Energy drinks: A contemporary issues paper. Current sports medicine reports. 2018;17(2):65-72. DOI: <https://doi.org/10.1249/jsr.0000000000000454>. PMID: 29420350.
7. Pennington N, Johnson M, Delaney E, Blankenship MB. Energy drinks: a new health hazard for adolescents. The Journal of School Nursing. 2010;26(5):352-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/1059840510374188>. PMID: 20538866.

8. Verster JC, Benson S, Johnson SJ, Alford C, Godefroy SB, Scholey A. Alcohol mixed with energy drink (AMED): A critical review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2018;33(2): e2650. DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.2650>. PMID: 29417616; PMCID: PMC5901036.
9. Nowak D, Goslinski M, Nowatowska K. The effect of acute consumption of energy drinks on blood pressure, heart rate and blood glucose in the group of young adults. *International journal of environmental research and public health*. 2018;15(3):544. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15030544>. PMID: 29562659; PMCID: PMC5877089.
10. Gutierrez-Hellin J, Varillas-Delgado D. Energy drinks and sports performance, cardiovascular risk, and genetic associations; future prospects. *Nutrients*. 2021;13(3):715. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13030715>. PMID: 33668219; PMCID: PMC7995988.
11. Bleich SN, Vercammen KA. The negative impact of sugar-sweetened beverages on children's health: an update of the literature. *BMC obesity*. 2018;5:6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40608-017-0178-9>. PMID: 29484192; PMCID: PMC5819237.
12. Ali A, Wham C, Wolber F, Dickens M, O'Keefe K, Thunders M, et al. The highs and lows of caffeine intake in New Zealand children. *Journal of caffeine and adenosine research*. 2018;8(3):86-98. DOI: <https://doi.org/10.1089/caff.2017.0035>
13. Patrick ME, Griffin J, Huntley ED, Maggs JL. Energy drinks and binge drinking predict college students' sleep quantity, quality, and tiredness. *Behav sleep med*. 2018;16(1):92-105. DOI: <https://doi.org/10.1080/15402002.2016.1173554>. PMID: 27183506; PMCID: PMC5435568.
14. Vercammen KA, Koma JW, Bleich SN. Trends in energy drink consumption among US adolescents and adults, 2003-2016. *American journal of preventive medicine*. 2019;56(6):827-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.12.007>. PMID: 31005465.
15. Fagerberg P. Negative consequences of low energy availability in natural male bodybuilding: A review. *J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018;28(4):385-402. doi: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2016-0332>. PMID: 28530498.
16. Patrick ME, Terry-McElrath YM, Evans-Polce RJ, Schulenberg JE. Negative alcohol-related consequences experienced by young adults in the past 12 months: Differences by college attendance, living situation, binge drinking, and sex. *Addict Behav*. 2020;105:106320. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106320>. PMID: 32007832; PMCID: PMC7050368.
17. Shruti VC, Perez-Guevara F, Elizalde-Martinez I, Kutralam-Muniasamy G. First study of its kind on the microplastic contamination of soft drinks, cold tea and energy drinks-Future research and environmental considerations. *Sci Total Environ*. 2020;726:138580. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138580>. PMID: 32315857.

ВПЛИВ ЕНЕРГЕТИЧНИХ НАПОЇВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ШЛУНКА

Оріпов Фірдас Суратович¹, Юсупова Наргіза Абдікодировна¹, Давлатов Салім Сулаймонович²

Самаркандський державний медичний університет¹ (м. Самарканд, Узбекистан),

Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно² (м. Бухара, Узбекистан)

Резюме.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) попередила, що «...високе споживання енергетичних напоїв серед молоді та його довгострокові наслідки ігноруються вченими та громадськістю...», зазначивши, що це може призвести до серйозних наслідків, які потенційно можуть створити проблеми для системи охорони здоров'я в майбутньому. У цьому контексті проведення досліджень, спрямованих на розробку та вдосконалення принципів профілактики, діагностики та лікування захворювань, пов'язаних з функціональними та органічними розладами шлунку, залишається одним із нагальних пріоритетів сучасної медицини.

Метою дослідження було оцінити морфологічні та функціональні зміни шлунка під впливом енергетичних напоїв.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося на шлунках самців шурів-альбіносів віком 36 тижнів. Експериментальних тварин було розділено на дві групи. Контрольна група складалася з шести самців шурів. Експериментальна (основна) група включала 23 тварин, які отримували енергетичний напій протягом 4, 8 та 12 тижнів. Енергетичний напій (ЕН) вводили внутрішньошлунково через пластикову трубку один раз на день у дозі 10 мг/кг маси тіла протягом зазначеного періоду.

Результати та обговорення. Після 4 тижнів впливу ЕД середня товщина стінки шлунка становила $34,89 \pm 0,52$ (rms); товщина слизової оболонки становила $17,57 \pm 0,32$; товщина підслизового шару становила $5,83 \pm 0,11$; а сукупна товщина м'язового та серозного шарів становила $11,49 \pm 0,16$. Щільність розподілу залоз у слизовому шарі становила $12,32 \pm 0,26$. Після 12 тижнів прийому ЕД загальна товщина стінки шлунка становила $33,99 \pm 0,30$; товщина слизової оболонки становила $16,47 \pm 0,29$; товщина підслизової оболонки становила $5,80 \pm 0,14$; а сумарна товщина м'язового та серозного шарів становила $11,12 \pm 0,32$. Щільність залоз у слизовій оболонці становила $10,71 \pm 0,24$. Таким чином, хронічне вживання енергетичних напоїв протягом 12 тижнів призвело до гістологічних ознак, характерних для хронічного гастриту, включаючи застій у дрібних кровоносних судинах слизової оболонки та підслизової оболонки шлунка, лімфоцитарну інфільтрацію та атрофію залоз слизової оболонки.

Висновки. Хронічне вживання енергетичного напою протягом 12 тижнів призвело до морфологічних змін, характерних для хронічного гастриту, включаючи застій у дрібних кровоносних судинах слизової оболонки та підслизової оболонки, лімфоцитарну інфільтрацію та атрофію залоз слизової оболонки.

Ключові слова: імуноферментний аналіз, імуногістохімія, морфометрія, морфологія, CD3, CD20, пепсиноген, сироватка, шур, шлунок.

Contact information:

Firdavs Oripov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology at Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan).

e-mail: firdavs_oripov@sammu.uz

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57219432856>

Nargiza Yusupova – PhD, Assistant Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan).

e-mail: yusupova_nargiza@sammi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8023-5878>

Контактна інформація:

Оріпов Фірдас Суратович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гістології Самаркандського державного медичного університету (м. Самарканд, Узбекистан).

e-mail: firdavs_oripov@sammu.uz

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57219432856>

Юсупова Наргіза Абдікодировна – PhD, асистент кафедри клінічної лабораторної діагностики Самаркандського державного медичного університету (м. Самарканд, Узбекистан).

e-mail: yusupova_nargiza@sammi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8023-5878>

Salim Davlatov – DSc, professor of the Department of Faculty and Hospital Surgery. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino. Bukhara, Uzbekistan.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>

Давлатов Салім Сулаймонович – доктор медичних наук, професор кафедри факультетської та госпітальної хірургії Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно. (м. Бухара, Узбекистан).

e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>



Received for editorial office on 27/04/2025
Signed for printing on 20/06/2025

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 613.95-053.32:579.61+615.33

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.25

Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України»
(м. Київ, Україна)

СУЧАСНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ
ВИКОРИСТАННЯ BIFIDOBACTERIUM
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
(ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Резюме

Біфідобактерії є членами кишкової мікробіоти людини, а деякі штами здатні чинити оздоровчий вплив. Наразі існують добре задокументовані наукові докази ефективності препаратів, що містять біфідобактерії, при деяких кишкових та позакишкових патологіях. Відомі пробіотичні властивості *Bifidobacterium* утилізувати олігосахариди людського молока. У цьому літературному огляді ми зосередимося на потенційній ролі біфідобактерій як членів кишкової мікробіоти людини для засвоєння олігосахаридів грудного молока при харчуванні передчасно народжених дітей. Проведено аналіз досліджень, що порівнювали вплив пробіотиків з та без *Bifidobacterium* на кишечник передчасно народжених немовлят з малою масою при народженні, на некротизуючий ентероколіт, пізній сепсис та смертність. Результати літературного огляду надають непрямі докази того, що пробіотики, які містять *B. infantis*, можуть бути більш корисними для передчасно народжених дітей. Ці результати допоможуть спрямувати майбутні дослідження та клінічну практику щодо використання *Bifidobacterium* як пробіотика у передчасно народжених дітей.

Ключові слова: мікробна колонізація, передчасно народжені діти, *bifidobacteria*.

Недоношені діти, особливо з терміном гестації <32 тижнів і масою тіла при народженні <1500 г, є вразливою групою населення зі значним ризиком захворюваності та смертності. Некротизуючий ентероколіт (НЕК) дуже поширений (5-10% випадків) серед дуже недоношених дітей, з рівнем смертності 20-30% і високою захворюваністю серед тих, хто вижив, включаючи синдром короткої кишки, захворювання печінки, пов'язані з парентеральним харчуванням, і затримку нейрокогнітивного розвитку.

Існує велика кількість літератури про застосування пробіотиків у госпіталізованих передчасно народжених дітей, з особливим акцентом на профілактиці НЕК. Щонайменше 85 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) було проведено для оцінки застосування пробіотиків у недоношених дітей для профілактики захворювань, пов'язаних з недоношеністю, а в останні роки ці дані були проаналізовані в ряді систематичних оглядів з мета-аналізами. Більшість РКД, що проводяться у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), визначають сепсис як один з основних показників результату. Тобто, передчасно народжені діти (ПНД) схильні до НЕК, пізнього сепсису (ПС) та ризику смертності.

Одним із провідних факторів ризику розвитку НЕК та сепсису у недоношених новонароджених є порушений склад мікрофлори кишечника [1]. Тому припустимо, що покращення клінічних результатів по відновленню фізіологічної колонізації кишечника у ПНД можливо за допомогою пробіотиків.

Пробіотики – це живі мікроорганізми, які при введенні в достатній кількості можуть мати позитивний вплив на організм людини. Систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) і нерандомізованих досліджень показали, що прийом пробіотиків знижує ризик НЕК ($\geq$ стадії II), ПС і смертності у недоношених дітей [2]. У систематичному огляді та мережевому мета-аналізі досліджень, спрямованих на визначення впливу одно- та мультиштамових пробіо-

тичних препаратів на результати лікування недоношених новонароджених з малою масою тіла, були виявлені помірні та високі докази переваги комбінацій 1 або більше *Lactobacillus* spp та 1 або більше *Bifidobacterium* spp порівняно з лікуванням одним або кількома штамами пробіотиків. Комбінації *Bacillus* spp і *Enterococcus* spp та 1 або більше *Bifidobacterium* spp і *Streptococcus salivarius* subsp *thermophilus* можуть призвести до найбільшого зниження розвитку НЕК. Але зазначено, що необхідні подальші дослідження [2].

Переваги пробіотиків пов'язані з їх здатністю покращувати кишковий бар'єр, модулювати імунну систему та послаблювати дисбактеріоз кишечника [1]. Доведено, що пробіотики зменшують відносну кількість патогенних мікроорганізмів у кишечнику різними шляхами, включаючи блокування рецепторів та конкуренцію за поживні речовини [3].

У період раннього розвитку людини бактерії, що належать до роду *Bifidobacterium*, відіграють важливу роль. Так, *Bifidobacterium* вважається важливим кишковим симбіонтом, особливо в дитячому віці, та вважається чемпіоном-колонізатором кишечника завдяки своїм властивостям споживати олігосахариди людського молока (ОГМ) [4]. *Bifidobacterium* сприяє дозріванню вродженої імунної відповіді та покращує протизапальні властивості завдяки виробленню метаболіту триптофану, індол-3-молочної кислоти (ІМК) [5].

Проведений аналіз літератури показав, що прийом пробіотиків значно знижує ризик розвитку НЕК $\geq$ II стадії, впливає на тривалість життя та смертності від усіх причин у передчасно народжених дітей. У Мета-аналізі декількох РКД, які використовували пробіотики, що містять *Bifidobacterium*, показані ще більш сприятливі результати, особливо щодо профілактики НЕК ($\geq$ стадії II). Ці результати є непрямим доказом того, що пробіотики, які містять *B. infantis*, можуть бути більш корисними для ПНД, ніж ті, що не містять *B. infantis* [6].

Нещодавнє нерандомізоване дослідження Tobias et al. за участю 483 немовлят з надзвичайно малою масою тіла при народженні (НММТ) підтвердили попередні висновки [7]. Прийом *Bifidobacterium* асоціювався зі значним зниженням НЕК ($\geq$ стадії II) та смертності, пов'язаної з НЕК. У групі, яка приймала *B. infantis*, спостерігалось зниження НЕК ($\geq$ стадії II) на 73% порівняно з групою, яка не приймала *B. infantis* (скориговане ВР – 0,27; 95% ДІ – 0,094-0,614; $p < 0,01$).

Проспективне дослідження Nguyen et al. оцінювало вплив прийому *Bifidobacterium* на мікробіоту кишечника, нозокоміальну резистентність до антибіотиків та запалення кишечника у недоношених дітей з терміном гестації < 32 тижнів та/або масою при народженні < 1500 г [8]. Немовлята, які отримували *Bifidobacterium*, мали нижчий рівень запалення кишечника після коригування інших клінічних змінних за допомогою багатовимірного моделювання. На противагу цьому, Kochjancic et al. повідомили, що прийом пробіотиків (*B. infantis* і *Lactobacillus acidophilus*) не знижував ризик НВК у новонароджених з протоковою вродженою вадою серця (ВПС) [9]. Відсутність переваг пробіотиків може бути пов'язана з невеликим розміром вибірки ($n = 15$) і ретроспективним дизайном дослідження, відсутністю збігу НЕК і протокової ВПС, а також тим фактом, що більшість немовлят народилися в термін.

Обговорення фізіологічних характеристик *Bifidobacterium* є важливим, оскільки пробіотичні ефекти залежать від виду та штаму. Ward et al. та LoCascio et al. повідомили, що з огляду на складну структуру, ОГМ не можуть метаболізуватися новонародженою дитиною або більшістю бактерій у кишечнику немовляти, оскільки їм бракує необхідних для цього ферментів [10]. Показано, що *B. infantis* росте *in vitro*, використовуючи ОГМ як єдине джерело вуглецю, досягаючи клітинної щільності в 3 рази більшої, ніж *B. longum subsp. longum*, *B. breve*, *B. bifidum* та *B. adolescentis*. Низький рівень рН є критично важливим фактором у запобіганні інвазії та розмноженню шкідливих бактерій у кишечнику немовляти – процесу, відомого як резистентність до колонізації. Отже, було показано, що *Bifidobacterium* росте *in vitro*, використовуючи ОГМ.

Henrick та ін. свідчили, що прийом *B. infantis* значно знижував рН фекалій у немовлят на грудному вигодовуванні порівняно з контролем [11]. Underwood та ін. повідомили, що метаболізм ОГМ *Bifidobacterium* призводить до утворення коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), таких як ацетат, які відіграють важливу роль у харчуванні, кишкового та імунного розвитку, сприяють прямому зв'язуванню з клітинами кишечника, а також стимулюють протизапальну дію / інгібують вивільнення прозапальних цитокінів клітинами кишечника [12].

Meng et al. довели, що *B. infantis* сприяє підтримці цілісності кишкового бар'єру через індол-3-молочну кислоту, метаболіт триптофану, та може захищати епітелій кишечника шляхом активації рецептора арилового водню, що може додатково сприяти імунній функції кишечника [5]. Окрім своєї ролі в кишечнику, КЛЖК, що виробляються *Bifidobacterium*, можуть потрапляти в кровообіг і безпосередньо впливати на жирову тканину, легені, мозок і печінку, викликаючи загальні сприятливі метаболічні ефекти. Дослідження на тваринах,

проведені Bergmann et al., показали, що *Bifidobacterium* може потенційно захищати від надмірного запалення кишечника, яке бере участь у патогенезі НЕК у ПНД [6].

Враховуючи те, що пробіотики є живими організмами, основним питанням, яке викликає занепокоєння, є ризик сепсису, спричиненого вживанням пробіотика. Незважаючи на те, що повідомлень про випадки бактеріємії, спричиненої біфідобактеріями, небагато, заспокоює той факт, що в жодному з РКД, в яких використовувалися пробіотики, не повідомлялося про сепсис, пов'язаний з прийомом пробіотиків. Однак, поточні докази є обмеженими для оцінки ризику пробіотичного сепсису [6].

У 2007 році Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA) присвоїло статус кваліфікованої презумпції безпеки (QPS) бактеріальному виду *B. longum*, який включає підвид *infantis*, вказуючи на те, що ця таксономічна група не викликає занепокоєння щодо безпеки [13]. Статус QPS, який поширюється на всі штами *Bifidobacterium*, вказує на те, що жоден з них не був пов'язаний з клінічними захворюваннями людини. Однак це не повинно призводити до самозаспокоєння, і постійний мікробіологічний нагляд є важливим для виявлення та лікування сепсису, який може виникнути внаслідок застосування пробіотичного організму.

Вже опублікований перший систематичний огляд, пов'язаний з *B. infantis* у недоношених дітей [6]. Представлений систематизований огляд групи авторів Vamsi K Batta, Shripada C Rao, Sanjay K Patole «*Bifidobacterium infantis* as a probiotic in preterm infants: a systematic review and meta-analysis» [6] розглядав конкретне питання порівняння прийому пробіотиків, що містять *Bifidobacterium*, з пробіотиками, що не містять *Bifidobacterium* у ПНД. Він мав дві підгрупи: Підгрупа А: Пробіотики, що містять *B. infantis*, порівняно з плацебо/без пробіотиків; Підгрупа В: Пробіотики, що не містять *B. infantis*, порівняно з плацебо/без пробіотиків.

Було включено 67 РКД ($n = 14\,606$), з яких у 16 застосовували пробіотики, що містять *Bifidobacterium* (підгрупа А), а в 51 РКД – ні (підгрупа В). Мета-аналіз усіх РКД показав, що пробіотики знижують ризик розвитку НЕК, ПС і смертності. Мета-аналіз підгруп продемонстрував більше зниження частоти виникнення НЕК у підгрупі А, ніж у підгрупі В [(відносний ризик у підгрупі А: 0,38; 95% ДІ, 0,27-0,55) проти (0,67; 95% ДІ, 0,55-0,81) у підгрупі В; значення p для різниці між підгрупами: 0,01]. Це також один з найбільших систематичних оглядів пробіотиків у ПНД, що включав 14606 передчасно народжених дітей, що близько до мережевого метааналізу та на 3800 дітей більше, ніж у Кокранівському огляді [14].

Авторами були відібрані РКД, в яких оцінювали пробіотики для профілактики захворюваності або смертності у недоношених дітей (гестаційний вік < 37 тижнів) та/або немовлят з малою масою при народженні (< 2500 г). Включені дослідження, в яких брали участь доношені немовлята. Нерандомізовані дослідження, описові огляди, систематичні огляди, звіти про випадки, листи, редакційні статті та коментарі були виключені, але були прочитані для виявлення потенційно придатних досліджень.

У проаналізованих дослідженнях оцінювали ентérale застосування будь-якого пробіотика, розпочате протягом першого тижня життя і продовжене протягом

принаймні одного тижня, порівняно з плацебо або відсутністю лікування. Виключено дослідження, в яких використовували пребіотики або синбіотики (тобто комбінацію пребіотика з пробіотиком).

Оцінювалися результати: 1) НЕК $\geq$ стадії II (модифіковані критерії Белла); 2) ПС зі встановленим збудником із крові, спинномозкової рідини або зазвичай стерильного простору тіла після 48 годин після народження; 3) смертність від усіх причин.

Оскільки, були деякі обмеження, оскільки лише 16 РКД використовували пробіотики, що містять *Bifidobacterium*, а решта 51 РКД використовували пробіотик, який не містить *B. infantis*, це призвело до значної розбіжності в кількості учасників між двома групами. Крім того, жодне з включених РКД не використовувало *Bifidobacterium* як єдиний пробіотик. Натомість використовували суміш пробіотичних організмів зі змінними дозами *B. infantis*. Таким чином, спостережувані переваги не можуть бути однозначно віднесені до *B. infantis*. Однак, його результати допоможуть спрямувати дослідження щодо використання *Bifidobacterium* як пробіотика у передчасно народжених дітей.

Отже, систематичний огляд РКД надає непрямі докази того, що позитивний вплив на профілактику НЕК є більш вираженим, якщо *Bifidobacterium* є компонентом пробіотичного продукту, порівняно з дослідженнями, в яких *Bifidobacterium* не є компонентом. Однак, враховуючи обмеженість доказової бази, для підтвердження користі та безпеки *B. infantis* у недоношених дітей необхідні адекватні РКД з достатнім рівнем потужності. Такі РКД можуть порівнювати *Bifidobacterium* з плацебо або *Bifidobacterium* як компонент мультиштамового пробіотичного продукту з таким же мультиштамовим пробіотиком, але без *B. infantis*.

Таким чином,

- У великих систематичних оглядах і мета-аналізах було продемонстровано, що призначення пробіотиків передчасно народженим дітям значно знижує ризик розвитку НЕК, сепсису і смерті.

- Мета-аналізи не виявили значних побічних ефектів або проблем з безпекою, хоча рідкісні випадки сепсису, пов'язані з прийомом пробіотиків, були задокументовані в окремих звітах про випадки сепсису.

- Встановлені непрямі докази позитивного впливу на профілактику НЕК з більш вираженим ефектом, якщо *Bifidobacterium* є компонентом пробіотичного продукту, порівняно з дослідженнями, в яких *Bifidobacterium* не є компонентом.

- Для пробіотиків у вразливих групах населення, таких як недоношені діти, рекомендуються суворі стандарти виробництва.

- Необхідна стандартизована комплексна звітність з безпеки в усіх дослідженнях пробіотичних інтервенцій, а також фінансування для проведення довгострокових досліджень.

- Ризики та переваги застосування пробіотиків повинні бути розглянуті як для конкретної популяції, так і для окремих пацієнтів, а нормативно-правова база повинна забезпечити їх реалізацію.

- Необхідно негайно оприлюднити додаткову інформацію про цей летальний випадок, щоб медичні працівники та дослідники могли вчитися на цьому досвіді і продовжувати надавати оптимальну допомогу пацієнтам на основі доказової медицини.

Джерело фінансування. Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Сандоз Україна».

Конфлікт інтересів. Автори статті співпрацюють з ТОВ «Сандоз Україна».

BB-12® є зареєстрованою торговою маркою Chr. Hansen, Данія

Перед застосуванням дієтичної добавки необхідно проконсультуватись з лікарем та ознайомитися з листком-вкладишем. Ви можете повідомити ТОВ «Сандоз Україна», імпортера в Україні, що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача, про небажані явища та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки: +380 44 4952866 (вартість дзвінків згідно з тарифами Вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, patient.safety.ukraine@sandoz.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літера Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Література:

1. Lee CC, Feng Y, Yeh YM, Lien R, Chen CL, Zhou YL, et al. Gut Dysbiosis, Bacterial Colonization and Translocation, and Neonatal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants. *Front Microbiol.* 2021;12:746111. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.746111>. PMID: 34690993; PMCID: PMC8529156.
2. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B; McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2020;159(2):467-80. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.096>. PMID: 32592699; PMCID: PMC8014956.
3. Underwood MA. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2019;54(3):405-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.08.055>. PMID: 30241961.
4. Meng D, Sommella E, Salviati E, Campiglia P, Ganguli K, Djebali K, et al. Indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, secreted by *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* is anti-inflammatory in the immature intestine. *Pediatr Res.* 2020;88(2):209-17. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0740-x>. PMID: 31945773; PMCID: PMC7363505.
5. Batta VK, Rao SC, Patole SK. *Bifidobacterium infantis* as a probiotic in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res.* 2023;94(6):1887-905. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02716-w>. PMID: 37460707; PMCID: PMC10665187.
6. Tobias J, Olyaei A, Laraway B, Jordan BK, Dickinson SL, Golzarri-Arroyo L, et al. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* EVC001 Administration Is Associated with a Significant Reduction in the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2022;244:64-71.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.12.070>. PMID: 35032555; PMCID: PMC10289059.

7. Nguyen M, Holdbrooks H, Mishra P, Abrantes MA, Eskew S, Garma M, et al. Impact of Probiotic B. infantis EVC001 Feeding in Premature Infants on the Gut Microbiome, Nosocomially Acquired Antibiotic Resistance, and Enteric Inflammation. *Front Pediatr.* 2021;9:618009. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.618009>. PMID: 33665175; PMCID: PMC7921802.
8. Kocjancic L, Buhner C, Berger F, Boos V. Effect of a Dual-Strain Probiotic on Necrotizing Enterocolitis in Neonates with Ductal-Dependent Congenital Heart Disease: A Retrospective Cohort Study. *Neonatology.* 2020;117(5):569-76. DOI: <https://doi.org/10.1159/000508831>. PMID: 32781449.
9. Locascio RG, Ninonuevo MR, Kronewitter SR, Freeman SL, German JB, Lebrilla CB, et al. A versatile and scalable strategy for glycoprofiling bifidobacterial consumption of human milk oligosaccharides. *Microb Biotechnol.* 2009;2(3):333-42. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2008.00072.x>. PMID: 21261928; PMCID: PMC3815754.
10. Henrick BM, Hutton AA, Palumbo MC, Casaburi G, Mitchell RD, Underwood MA, et al. Elevated Fecal pH Indicates a Profound Change in the Breastfed Infant Gut Microbiome Due to Reduction of Bifidobacterium over the Past Century. *mSphere.* 2018;3(2):e00041-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/msphere.00041-18>. PMID: 29564397; PMCID: PMC5853487.
11. Underwood MA, Arriola J, Gerber CW, Kaveti A, Kalanetra KM, Kananurak A, et al. Bifidobacterium longum subsp. infantis in experimental necrotizing enterocolitis: alterations in inflammation, innate immune response, and the microbiota. *Pediatr Res.* 2014;76(4):326-33. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.102>. PMID: 25000347; PMCID: PMC4167942.
12. Barlow S, Chesson A, Collins JD, Dybing E, Flynn A, Fruijtier-Polloth C, et al. Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. *EFSA J.* 2007;587:1-16. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2007.587>
13. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;7(7): CD005496. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005496.pub6>. PMID: 37493095; PMCID: PMC10370900.

MODERN RATIONALE FOR THE USE OF BIFIDOBACTERIUM INFANTIS IN PRETERM INFANTS (LITERATURE REVIEW)

T. Znamenska, O. Vorobiova

SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary.

Bifidobacteria are members of the human intestinal microbiota, and some strains can have health-promoting effects. There is now well-documented scientific evidence of the effectiveness of products containing bifidobacteria in treating certain intestinal and extraintestinal pathologies. The probiotic properties of Bifidobacterium to utilise human milk oligosaccharides are known. In this literature review, we will focus on the potential role of bifidobacteria as members of the human intestinal microbiota for the absorption of breast milk oligosaccharides in the nutrition of preterm infants. Studies comparing the effect of probiotics with and without Bifidobacterium on the gut of preterm infants with low birth weight, necrotising enterocolitis, late sepsis and mortality were analysed. The results of the literary review provide indirect evidence that probiotics containing B. infantis may be more beneficial for preterm infants. These findings will help guide future research and clinical practice on the use of Bifidobacterium as a probiotic in preterm infants.

Keywords: Microbial Colonisation, Preterm Infants, Bifidobacteria.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступниця директора з перинатальної медицини ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», завідувачка відділу неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація неонатологів України» (м. Київ, Україна)

e-mail: tkznamenska@gmail.com

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

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

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

Воробйова Ольга Володимирівна – д.мед.н., професор, провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ, Україна)

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Contact Information:

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

e-mail: tkznamenska@gmail.com

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

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

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

Olga Vorobiova – DM, Professor, Leading Researcher of the Department of Neonatology SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57209369240>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>



Надійшло до редакції 08.05.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

UDC: 618.3-06:616.379-008.64-092:612.018(048.8)
DOI: 0.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.26

M. Khara, I. Korda, O. Kulyanda,
T. Podilska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine
(Ternopil, Ukraine)

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF INSULIN RESISTANCE IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: A LITERATURE REVIEW

Summary

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a significant metabolic disorder characterized by impaired insulin sensitivity during pregnancy. This review explores the key pathophysiological mechanisms of insulin resistance in GDM, including dysfunction of insulin signaling pathways (IRS/PI3K/Akt), activation of inflammatory cascades (JNK, SOCS), and the role of adipokines (leptin, adiponectin, resistin). Hormonal factors such as placental lactogen, estrogens, progesterone, and thyroid hormones, which influence metabolic homeostasis and contribute to insulin resistance, are also discussed. Special attention is given to the link between adipokine imbalances, impaired lipolysis, elevated free fatty acids, and microangiopathy. The heterogeneity of GDM and its increasing burden necessitate further research to enhance understanding and management.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus (GDM); Insulin Resistance; Insulin-Signaling Pathways (IRS/PI3K/Akt); Adipokines (Leptin, Adiponectin, Resistin); Placental Lactogen (hPL).

1. Introduction

Gestational diabetes mellitus is defined as hyperglycemia first detected during pregnancy with glucose concentrations lower than those of manifest diabetes. Approximately 14% of pregnant women worldwide are affected, though prevalence varies based on risk factors, screening methods, and diagnostic criteria [1]. The incidence of GDM is rising alongside increasing obesity and type 2 diabetes (T2D). Between 30% and 70% of GDM cases are diagnosed early (before 20 weeks of gestation), and early-onset GDM is associated with worse pregnancy outcomes compared to late-onset GDM (diagnosed at 24-28 weeks) [1].

GDM increases the risk of adverse maternal and fetal outcomes, including premature rupture of membranes (PROM), preterm labor, postpartum hemorrhage, low birth weight, macrosomia, and fetal distress [2]. A prospective cohort study of 694 pregnant women reported higher rates of gestational hypertension, PROM, and intrauterine and postpartum bleeding in GDM cases [3]. Polyhydramnios, often multifactorial, is linked to maternal glycemic disturbances. Excess maternal glucose transfer through the placenta leads to fetal hyperglycemia and hyperosmolar diuresis, increasing urine output, amniotic fluid volume, and risks of PROM and preterm birth [4].

GDM poses both short- and long-term health risks. Short-term fetal complications include macrosomia, shoulder dystocia, birth trauma, neonatal hypoglycemia, increased neonatal intensive care unit (NICU) admissions, and hyperbilirubinemia [5,6]. Long-term risks include a higher prevalence of obesity and cardiometabolic disorders in offspring during childhood and adulthood [5].

Insulin resistance, exacerbated by pregnancy-related hormonal changes, is the central pathophysiological feature of GDM. Given the global diabetes epidemic, the heterogeneity of GDM, and advancements in medical technology, further investigation into its mechanisms is essential.

2. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in GDM

2.1. Adaptation of Insulin Signaling Pathways

During normal pregnancy, insulin sensitivity decreases physiologically to ensure adequate glucose supply to the fetus. However, dysregulation of metabolic pathways and signaling cascades can lead to excessive insulin resistance, contributing to gestational diabetes mellitus. The key pathways involved in insulin resistance include:

- **IRS/PI3K/Akt Pathway:** Reduced activity of insulin receptor substrates (IRS-1/IRS-2) impairs phosphorylation and activation of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and protein kinase B (Akt), reducing glucose uptake by cells [7].
- **JNK and SOCS Signaling:** Chronic inflammation in GDM activates c-Jun N-terminal kinase (JNK) and increases the levels of suppressors of cytokine signaling (SOCS), both of which inhibit insulin signaling [8].

The **PI3K/Akt pathway** regulates essential cellular processes, such as glucose homeostasis, lipid metabolism, protein synthesis, and cell proliferation. Dysregulation of this pathway contributes to obesity, type 2 diabetes (T2D), and GDM. Its proper function is critical for maintaining metabolic balance and energy homeostasis.

Tight regulation of the PI3K/Akt pathway ensures cellular homeostasis through several mechanisms:

- **RTK Activation:** Receptor tyrosine kinases (RTKs), transmembrane proteins, bind ligands (e.g., hormones and growth factors). This binding induces autophosphorylation, initiating downstream signaling cascades, including PI3K/Akt activation [8].
- **PI3K Activation:** RTKs activate PI3Ks, lipid kinases that phosphorylate phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) to generate phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3). PIP3 recruits pleckstrin homology (PH) domain-containing proteins, including Akt, to the cell membrane, where it acts as a second messenger [8].
- **Akt Activation:** Akt is activated through phosphorylation at two critical sites, Thr308 by phosphoinositide-dependent kinase 1 (PDK1) and Ser473 by

the mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2). This activation is crucial for the downstream effects of Akt, including the inhibition of glycogen synthase kinase-3 β (GSK3 β), stabilization of β -catenin, and modulation of extracellular matrix synthesis [8].

- **Negative Regulation by PTEN:** PTEN, a lipid phosphatase, antagonizes PI3K signaling by dephosphorylating PIP3, preventing excessive activation of the PI3K/Akt pathway [8].

- **Negative Feedback Loops:** SOCS and IRS proteins inhibit upstream signaling components, protecting the pathway from overactivation. SOCS modulate cytokine signaling through the JAK/STAT pathway, while IRS proteins mediate insulin and growth factor signaling, ensuring dynamic regulation in response to extracellular stimuli [8].

- In GDM, chronic inflammation exacerbates JNK activation and SOCS expression, further disrupting insulin signaling and contributing to insulin resistance [8].

2.2 Role of Adipokines

Adipokine imbalances, including leptin, adiponectin, and resistin, contribute to insulin resistance in gestational diabetes mellitus (GDM). Reduced adiponectin levels in pregnant women correlate with increased insulin resistance, while impaired lipolysis and lipotoxicity drive hyperproduction of free fatty acids (FFAs) [9]. Leptin, adiponectin, and resistin, primarily secreted by adipose tissue, exhibit pro- and anti-inflammatory properties and influence chronic inflammation, metabolic homeostasis, and tumorigenesis [9].

Leptin is crucial in immune regulation, cell proliferation, and growth factor-related effects. However, its primary function is modulating energy expenditure via hypothalamic hunger suppression. In obesity, leptin sensitivity may be impaired, leading to its overproduction [9]. Adiponectin, in contrast, enhances insulin sensitivity, regulates lipid metabolism, inhibits cell growth, and increases following weight loss. Resistin, secreted by adipose tissue macrophages, induces insulin resistance at high concentrations and contributes to hyperglycemia, adipocyte proliferation, and obesity [9].

Leptin upregulates matrix metalloproteinases 2 and 9 and is a tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in endothelial cells, promoting extracellular matrix remodeling and atherosclerosis, potentially contributing to vascular calcification [10]. Adiponectin negatively correlates with lipid levels, correcting glucose and lipid homeostasis disturbances, reducing inflammation, and enhancing insulin sensitivity. Resistin significantly affects insulin function and promotes adipocyte proliferation, further exacerbating obesity [10].

Serum levels of resistin, leptin, and FFAs are significantly higher in patients with type 2 diabetes (T2D) compared to healthy individuals. Additionally, resistin and leptin levels are elevated in individuals with microangiopathy. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) and glycated hemoglobin (HbA1c) is markedly increased in T2D and microangiopathy patients. Resistin and leptin positively correlate with FFAs and HOMA-IR, while adiponectin

negatively correlates with these parameters but positively with high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Resistin also positively correlates with leptin but negatively with adiponectin, reinforcing the association between these adipokines and insulin resistance, T2D, and microvascular complications [10].

3. Hormonal Factors Influencing Insulin Resistance

3.1 Role of Placental Hormones

Human placental lactogen (hPL) significantly influences glucose metabolism by stimulating lipolysis and increasing circulating FFAs, which inhibit peripheral glucose uptake and exacerbate insulin resistance [11]. hPL is a potent stimulator of pancreatic β -cell proliferation during pregnancy, likely via prolactin receptor activation. It also inhibits β -cell apoptosis through Akt phosphorylation and protects against glucolipotoxicity via the Janus kinase-2/signal transducer and activator of transcription-5 (JAK2/STAT5) pathway and anti-apoptotic Bcl-XL expression [11]. Preclinical studies suggest hPL facilitates maternal β -cell adaptation, potentially preventing insulin resistance [11]. However, clinical studies reveal inconsistencies: no clear association exists between hPL levels and GDM. In type 1 diabetes (T1D), hPL levels are lower in early pregnancy (possibly reflecting delayed placental development) and higher in late pregnancy (potentially due to increased placental mass). Limited data exist for other metabolic conditions. hPL levels positively correlate with placental and birth weight in diabetic pregnancies, but its relationship with maternal metabolism remains complex and unresolved, warranting further investigation for diagnostic and prognostic utility [12].

3.2 Steroid Hormones in Insulin Resistance Development

Estrogen and progesterone influence insulin resistance via the IRS1/PI3K pathway and GLUT4 expression regulation. Early pregnancy increases insulin sensitivity to enhance adipocyte glucose uptake, preparing for later energy demands [13]. However, as pregnancy progresses, surges in estrogen and progesterone promote insulin resistance [14]. Progesterone may exert toxic effects on β -cells through oxidative stress-induced apoptosis, while abnormal steroid hormone levels (e.g., estradiol and progesterone) in GDM correlate with insulin resistance onset and progression [15]. Steroid metabolites also regulate fat distribution and muscle mass [15]. Altered insulin signaling disrupts GLUT4 translocation, reducing glucose uptake by 54% in GDM compared to normal pregnancy [13]. Rising progesterone levels from the first to third trimester suppress PI3K by downregulating IRS-1, inhibiting GLUT4-mediated glucose transport [17]. High estrogen concentrations further diminish insulin activity [17]. Human placental growth hormone (hPGH) and pituitary growth hormone exhibit diabetogenic effects, contributing to hyperinsulinemia, reduced glucose uptake, impaired glycogen synthesis, and diminished insulin suppression of hepatic gluconeogenesis [18]. In the third trimester, elevated cortisol, TNF- α , and cytokines further disrupt insulin signaling, inducing resistance [19]. Pre-existing insulin resistance and β -cell dysfunction may heighten postgestational diabetic complication risks.

3.3 Role of Thyroid Hormones

Monitoring thyroid hormone levels during pregnancy is critical, as thyroid dysfunction is the second most common endocrine disorder after GDM [20]. Human chorionic gonadotropin (hCG) in early pregnancy increases thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) secretion by 50%, reducing thyroid-stimulating hormone (TSH) levels [21]. Thyroid hormones impair glucose uptake by affecting GLUT4 expression, with insulin resistance negatively correlating with T4 and positively with T3 [21]. Thyroid disorders are linked to increased metabolic syndrome and diabetes risks [21]. Both hypothyroidism and hyperthyroidism contribute to diabetes via complex pathophysiological mechanisms. Thyroid hormones regulate energy expenditure, enhance glucose and fatty acid oxidation in muscle and liver, stimulate adipose tissue lipolysis, and support healthy body weight, suggesting a protective role against diabetes [22]. A negative correlation between T4 and HOMA-IR indicates that low T4 reduces tissue insulin sensitivity, accelerating insulin resistance [23]. Thyroid hormones regulate glucose homeostasis via direct effects on pancreatic cells, GLUT4 expression in muscle and adipose tissue, and hepatic gluconeogenesis/glycogenolysis enzyme genes (e.g., glucose-6-phosphatase, phosphoenolpyruvate carboxykinase [PEPCK], pyruvate carboxylase) [24].

The negative T4-insulin and positive T3-insulin correlation may reflect placental transport of iodothyronines to the fetus and increased type 2 iodothyronine deiodinase activity, converting T4 to T3, mainly when T4 is low. Placental deiodinase expression further reduces maternal T4 and elevates T3, though the precise mechanisms remain unclear [24]. Serum T3 levels are higher in GDM patients than controls, within the euthyroid range [25]. In euthyroid pregnant women with insulin resistance, an inverse correlation exists between T4 and glycated hemoglobin, suggesting reduced T4 lowers peripheral insulin sensitivity, impairing glucose utilization and contributing to hyperglycemia and hyperinsulinemia [24]. These interrelationships may explain T3 and T4 correlations with insulin resistance.

4. Conclusions

1. Reduced insulin receptor substrates (IRS-1/IRS-2) activity disrupts PI3K/Akt phosphorylation, impairing glucose uptake. Chronic inflammation further inhibits insulin signaling via c-Jun N-terminal kinase (JNK) activation and increased suppressors of cytokine signaling (SOCS) levels.

2. Imbalances in adipokines, particularly decreased adiponectin, contribute to insulin resistance. Impaired lipolysis and elevated free fatty acids (FFAs) also exacerbate metabolic dysfunction.

3. Placental lactogen stimulates lipolysis, raising FFA levels and reducing glucose uptake by peripheral tissues. Estrogens, progesterone, and thyroid hormones influence insulin resistance through IRS1/PI3K signaling and GLUT4 regulation.

4. Altered thyroid hormone levels during pregnancy impact GLUT4 expression, impairing glucose uptake. Increased insulin resistance is associated with lower T4 and higher T3 levels.

5. The development of insulin resistance in GDM results from disrupted PI3K/Akt signaling, JNK activation, SOCS upregulation, adipokine imbalance, and hormonal modulation, highlighting the complex interplay of metabolic and endocrine factors.

5. Clinical Implications and Future Perspectives

Understanding the pathophysiology of insulin resistance in gestational diabetes mellitus (GDM) is crucial for developing effective therapeutic approaches and improving clinical outcomes. Future research should focus on early detection by identifying genetic and epigenetic markers, enabling timely preventive interventions. Considering individual metabolic characteristics, genetic predisposition, and environmental factors, a personalized treatment approach could enhance therapeutic effectiveness. An important direction is the exploration of innovative therapeutic strategies, including using antioxidants and anti-inflammatory agents to reduce insulin resistance, oxidative stress, and inflammation. Long-term follow-up of maternal and offspring health remains essential, as GDM increases the risk of type 2 diabetes in mothers and affects the metabolic health of offspring. Emphasizing preventive measures during pregnancy and the postpartum period is critical to curbing the rising prevalence of diabetes and its associated complications.

Conflict of Interest. The authors declare that there are no actual or potential conflicts of interest related to the preparation and publication of this article.

Funding. This work was not supported by any external funding sources.

References:

1. Sweeting A, Hannah W, Backman H, Catalano P, Feghali M, Herman WH, et al. Epidemiology and management of gestational diabetes. *Lancet*. 2024;404(10448):175-92. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00825-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00825-0). PMID: 38909620.
2. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9573. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17249573>. PMID: 33371325; PMCID: PMC7767324.
3. Muche AA, Olayemi OO, Gete YK. Effects of gestational diabetes mellitus on risk of adverse maternal outcomes: a prospective cohort study in Northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):73. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2759-8>. PMID: 32013909; PMCID: PMC6998275.
4. Parveen N, Hassan SU, Zahra A, Iqbal N, Batool A. Early-Onset of Gestational Diabetes vs. Late-Onset: Can We Revamp Pregnancy Outcomes? *Iran J Public Health*. 2022;51(5):1030-9. DOI: <https://doi.org/10.18502/ijph.v51i5.9418>. PMID: 36407740; PMCID: PMC9643226.
5. Murray SR, Reynolds RM. Short- and long-term outcomes of gestational diabetes and its treatment on fetal development. *Prenat Diagn*. 2020;40(9):1085-91. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.5768>. PMID: 32946125.
6. Karkia R, Giacchino T, Hii F, Bradshaw C, Ramadan G, Akolekar R. Gestational diabetes mellitus: relationship of adverse outcomes with severity of disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2024;37(1):2356031. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2024.2356031>. PMID: 38844413.

7. Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci.* 2018;14(11):1483-496. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.27173>. PMID: 30263000; PMCID: PMC6158718.
8. Shamsan E, Almezgagi M, Gamah M, Khan N, Qasem A, Chuanchuan L, et al. The role of PI3k/AKT signaling pathway in attenuating liver fibrosis: a comprehensive review. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1389329. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1389329>. PMID: 38590313; PMCID: PMC10999701.
9. Obi N, Jung AY, Maurer T, Huebner M, Johnson T, Behrens S, et al. Association of circulating leptin, adiponectin, and resistin concentrations with long-term breast cancer prognosis in a German patient cohort. *Sci Rep.* 2021;11(1):23526. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02958-w>. PMID: 34876619; PMCID: PMC8651788.
10. Wang LK, Wang H, Wu XL, Shi L, Yang RM, Wang YC. Relationships among resistin, adiponectin, and leptin and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2020;48(4):300060519870407. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060519870407>. PMID: 31891278; PMCID: PMC7607287.
11. Sibiak R, Jankowski M, Gutaj P, Mozdziak P, Kempisty B, Wender-Ozegowska E. Placental Lactogen as a Marker of Maternal Obesity, Diabetes, and Fetal Growth Abnormalities: Current Knowledge and Clinical Perspectives. *J Clin Med.* 2020;9(4):1142. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041142>. PMID: 32316284; PMCID: PMC7230810.
12. Rassie K, Giri R, Joham AE, Teede H, Mousa A. Human Placental Lactogen in Relation to Maternal Metabolic Health and Fetal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15621. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232415621>. PMID: 36555258; PMCID: PMC9779646.
13. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res.* 2019;2019:5320156. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/5320156>. PMID: 31828161; PMCID: PMC6885766.
14. Ying W, Fu W, Lee YS, Olefsky JM. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(2):81-90. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0286-3>. PMID: 31836875; PMCID: PMC8315273.
15. Yang N, Zhang W, Ji C, Ge J, Zhang X, Li M, et al. Metabolic alteration of circulating steroid hormones in women with gestational diabetes mellitus and the related risk factors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1196935. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1196935>. PMID: 37396163; PMCID: PMC10310992.
16. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>. PMID: 30373146; PMCID: PMC6274679.
17. Sharma R, Kopchick JJ, Puri V, Sharma VM. Effect of growth hormone on insulin signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;518:111038. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111038>. PMID: 32966863; PMCID: PMC7606590.
18. Ara I, Maqbool M, Gani I. Role of insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A literature review. *Chettinad Health City Med J.* 2022;11(2):69-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.24321/2278.2044.202218>
19. Zhang S, Wang Y, Zhou L, Yu Z, Gao A. IRF2BP2 attenuates gestational diabetes mellitus by activating AMPK signaling. *Trop J Pharm Res.* 2022;21(7):1459-65. DOI: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v21i7.15>
20. Modzelewski R, Stefanowicz-Rutkowska MM, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz EM. Gestational Diabetes Mellitus-Recent Literature Review. *J Clin Med.* 2022;11(19):5736. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11195736>. PMID: 36233604; PMCID: PMC9572242.
21. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019;40(3):789-824. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>. PMID: 30649221; PMCID: PMC6507635.
22. Alifu X, Chen Z, Zhuang Y, Chi P, Cheng H, Qiu Y, et al. Effects of thyroid hormones modify the association between pre-pregnancy obesity and GDM: evidence from a mediation analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1428023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1428023>. PMID: 39345886; PMCID: PMC11427249.
23. Kim HK, Song J. Hypothyroidism and Diabetes-Related Dementia: Focused on Neuronal Dysfunction, Insulin Resistance, and Dyslipidemia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):2982. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23062982>. PMID: 35328405; PMCID: PMC8952212.
24. Abbas W, Elmugabil A, Rayis DA, Adam I, Hamdan HZ. Thyroid functions and insulin resistance in pregnant Sudanese women. *BMC Endocr Disord.* 2024;24(1):200. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01739-6>. PMID: 39334080; PMCID: PMC11428568.
25. Rawal S, Tsai MY, Hinkle SN, Zhu Y, Bao W, Lin Y, et al. A Longitudinal Study of Thyroid Markers Across Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(7):2447-56. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02442>. PMID: 29889229; PMCID: PMC6276672.

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ГЕСТАЦІЙНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

М. Р. Хара, І. В. Корда, О. О. Кулянда, Т. І. Подільська

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

Резюме.

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) є значним метаболічним порушенням, що розвивається внаслідок порушення інсулінової чутливості під час вагітності. У цьому огляді розглянуто ключові патофізіологічні механізми інсулінорезистентності при ГЦД, включаючи дисфункцію сигнальних шляхів інсуліну (IRS/PI3K/Akt), активацію запальних каскадів (JNK, SOCS) та роль адипокінів (лептину, адипонектину, резистину). Обговорюються гормональні фактори, такі як плацентарний лактоген, естрогени, прогестерон та тиреоїдні гормони, що впливають на метаболічний гомеостаз і сприяють розвитку інсулінорезистентності. Особлива увага приділена зв'язку між адипокіновим дисбалансом, порушенням ліполізу, підвищеним рівнем вільних жирних кислот та мікроангіопатією. Гетерогенна природа ГЦД та актуалізація проблеми у зв'язку з тенденцією до зростання обумовлюють необхідність подальших досліджень для удосконалення підходів до його розуміння та лікування.

Ключові слова: гестаційний цукровий діабет (ГЦД); інсулінорезистентність; шляхи передачі інсулінового сигналу (IRS/PI3K/Akt); адипокіни (лептин, адипонектин, резистин); плацентарний лактоген (hPL).

Contact Information:

Maria Khara – Doctor of Medicine, PhD, MD, Professor, Professor Department of Pathological physiology, Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

e-mail: khara@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6028-9876>

Researcher ID: <http://www.researcherid.comGAA-0751-2022>

Scopus Author ID: 57188962640

Inna Korda – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Faculty for Foreign Students, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, (Ternopil, Ukraine).

e-mail: kordai@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2224-3308>

Researcher ID: <http://www.researcherid.comACM-8832-2022>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59524656100&origin=resultslist>

Olena Kulianda – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

e-mail: kulyanda_olol@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2096-4890>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/CZE-9149-2022>

Scopus Author ID: <http://www.scopus.com/inward/authorDetails.url?authorID=56046647700&partnerID=MN8TOARS>

Tetiana Podilska – Medical intern, Ternopil Regional Clinical Hospital, Municipal Non-Profit Enterprise of the Ternopil Regional Council (Ternopil, Ukraine).

e-mail: podilskatetiana200401@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2028-4656>

Контактна інформація:

Хара Марія Романівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: khara@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6028-9876>

Researcher ID: <http://www.researcherid.comGAA-0751-2022>

Scopus Author ID: 57188962640

Корда Інна Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри акушерства та гінекології № 2, факультету іноземних студентів, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: kordai@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2224-3308>

Researcher ID: <http://www.researcherid.comACM-8832-2022>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59524656100&origin=resultslist>

Кулянда Олена Олегівна – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: kulyanda_olol@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2096-4890>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/CZE-9149-2022>

Scopus Author ID: <http://www.scopus.com/inward/authorDetails.url?authorID=56046647700&partnerID=MN8TOARS>

Подільська Тетяна Ігорівна – лікар-інтерн, КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: podilskatetiana200401@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2028-4656>



Received for editorial office on 16/04/2025
Signed for printing on 20/06/2025

УДК 613.888.151.7-025.14:615-049.5
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.27

ПІДХОДИ ДО ВДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ВІДПУСКУ КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ З АПТЕКИ

К. О. Калько¹, О. Ф. Шкондіна²,
М. Б. Гайнюк³, М. В. Савохіна⁴,
М. В. Зарічкова⁴, Ю. В. Тимченко⁴,
О. С. Шничака⁴

Приватний вищий навчальний заклад «Медико-
природничий університет»¹
(м. Миколаїв, Україна), Вінницький національний
медичний університет ім. М. І. Пирогова²
(м. Вінниця, Україна),
Івано-Франківський національний медичний
університет³
(м. Івано-Франківськ, Україна), Національний
фармацевтичний університет⁴
(м. Харків, Україна)

Резюме

Фармацевтичне консультування є важливою складовою ефективною діяльністю будь якого аптечного закладу, а комбіновані оральні контрацептиви (КОК) відносять до лікарських засобів задля забезпечення способу життя. Саме тому розробка ефективних підходів щодо фармацевтичної опіки при відпуску КОК з аптеки є актуальним та затребуваним для фармацевтичної галузі України.

Метою даної роботи був аналіз фармакобезпеки прийому КОК, особливостей їх сумісного застосування з іншими лікарськими засобами та розробка ключових підходів до фармацевтичного консультування при відпуску КОК з аптеки.

Матеріали та методи. Проведений аналіз здійснено із залученням платформи PubMed використовуючи такі пошукові терміни: *combined oral contraceptives, effectiveness, safety, contraindications to use, drug interactions, pharmaceutical care*. Пошук літературних джерел був обмежений часовим діапазоном з 2016 по 2025 рік із залученням джерел українською, англійською та норвежською мовами.

Результати та обговорення. Головний біль, нудота, запаморочення та болючість грудей належать до найбільш частих можливих побічних ефектів прийому КОК, тоді як артеріальна або венозна тромбоемболія – є рідкісними, але більш серйозними. Менш дослідженими та висвітленими на сьогодні є побічні ефекти КОК, які пов'язані з довгостроковими ризиками від прийому цих препаратів. Це обумовлено тим, що тривале застосування КОК жінками репродуктивного віку може призвести до метаболічних змін та порушенню ендокринного середовища організму, так зокрема фізіологічного бактеріального складу кишечника, що в подальшому знаходить своє відображення на психологічному стані пацієнтки та може проявлятися психологічними розладами. Особливу увагу слід приділяти поєднаному застосуванню КОК та психотропних лікарських засобів, оскільки останні за частотою характеризуються постійним прийомом.

Висновки. Проведений нами аналіз може бути використаний для розробки ключових підходів до фармацевтичного консультування при відпуску КОК з аптеки.

Ключові слова: комбіновані оральні контрацептиви, ефективність, фармакобезпека, сумісне застосування, фармацевтична опіка.

Вступ

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) відносяться до «лікарських засобів для забезпечення способу життя» [1]. Простіше кажучи – це лікарські засоби, які за власним бажанням приймають люди, які не є хворими. Це безумовно стосується застосування КОК з метою попередження непланової вагітності тобто для контрацепції.

На нашу думку, одним із ефективних шляхів поліпшення демографічної, а з часом і соціально-економічної ситуації в Україні, що нині значною мірою ускладнена військовими діями, є збільшення чисельності населення через зростання рівня народжуваності. Звичайно, не можна «заставити» жінок народжувати та взагалі відмовитися від будь яких методів контрацепції, оскільки саме оцінка можливості забезпечення певного рівня життя для майбутньої дитини у сім'ї відіграє

ключову роль в прийнятті рішення щодо її розширення. Тому повторюючись, ми розуміємо ключові фактори впливу на даний процес, однак все таки закликаємо до «небоязні» народжувати заради збереження життя на планеті та нашої держави і національності українців як таких.

Виходячи із всього вищевказаного, колектив авторів ні в якому разі ні нівелює групу КОК, як лікарські засоби, що впливають на репродуктивну систему, але в більшій мірі акцентує увагу на можливості їх застосування першочергово не як засобів контрацепції (особливо враховуючи ситуацію з дітонародженням в нашій державі), а саме з метою полегшення передменструальних дисфоричних розладів; лікування дисменореї, менорагії, ендометріозу, синдрому полікістозних яєчників, акне; лікування та корекції тяжких менструальних та міжменструальних кровотеч; «на-

лагодження» менструального циклу та ін. [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Також слід враховувати і профіль безпеки КОК, який на сьогодні навіть для препаратів, які представлені гестагенним компонентом IV покоління, не позбавлений побічних ефектів та протипоказів [9, 10, 11, 12]. За результатами попереднього проведеного нами опитування щодо обізнаності відвідувачів та спеціалістів фармації аптеки, що відпускають КОК, щодо їх можливих побічних ефектів встановлено недостатній рівень поінформованості – як самих відвідувачів, так і спеціалістів фармації, що здійснюють їх реалізацію [13].

На сьогодні в Україні КОК відносяться до рецептурних лікарських засобів, які відпускаються з аптеки за призначенням лікаря. Однак, навіть враховуючи вище зазначене, має місце фармацевтична опіка зі сторони спеціаліста фармації при їх відпуску з аптеки. Це обумовлює доцільність надання якісної фармацевтичної опіки з донесенням до кінцевого споживача можливих побічних ефектів, протипоказів, варіантів фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії з іншими препаратами при одночасному прийомі при відпуску цих препаратів з аптеки.

Метою даної роботи є аналіз фармакобезпеки прийому КОК, особливостей їх сумісного застосування з іншими лікарськими засобами та розробка ключових підходів до фармацевтичного консультування при їх відпуску з аптеки.

Матеріали та методи

Розробка підходів до вдосконалення фармацевтичної опіки при відпуску КОК була проведена на основі проведеного аналізу першочергово щодо статусу цих препаратів, можливих побічних ефектів та протипоказань до застосування та особливо варіантів міжлікарської взаємодії на фармакокінетичному та фармакодинамічному рівні при їх сумісному використанні з іншими препаратами та ін. Проведений аналіз здійснено із залученням платформи PubMed використовуючи такі пошукові терміни: combined oral contraceptives, effectiveness, safety, contraindications to use, drug interactions, pharmaceutical care.

Пошук літературних джерел був обмежений часовим діапазоном з 2016 по 2025 рік із залученням джерел українською, англійською та норвежською мовами.

Результати та їх обговорення

В Україні усі зареєстровані КОК відносяться до препаратів рецептурного відпуску. Це передбачає, що ключовими пунктами фармацевтичної опіки при відпуску цих лікарських засобів з аптеки має бути ознайомлення відвідувачів з інформацією щодо:

- можливих побічних ефектів КОК;
- протипоказань для застосування КОК;
- можливої взаємодії КОК з іншими препаратами, їжею та алкоголем;
- способу застосування КОК та рекомендованих доз;

➤ терміну придатності препарату та умов його зберігання.

Що стосується найбільш поширених та загально-відомих побічних ефектів від прийому КОК, а саме – головного болю, нудоти, запаморочення та болючості грудей, а також рідкісних, але більш серйозних ризиків, зокрема артеріальної або венозної тромбоемболії, то ці ефекти на сьогодні є добре вивченими та гарно висвітленими у науковій літературі [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. Однак, незважаючи на тисячі досліджень присвячених фармакобезпеці КОК, остаточної відповіді щодо довгострокових ризиків для здоров'я, пов'язаних із прийомом цих препаратів, не встановлено. Саме тому нами було проаналізовано та наводиться саме більш рідкісні випадки проявів тих чи інших побічних ефектів від застосування КОК, що буде особливо актуальним в розрізі фармацевтичного консультування відвідувачів аптеки, оскільки враховує більш рідкісні індивідуальні клінічні обставини кожної особи.

На сьогодні вже добре відомим є той факт, що тривале застосування гормональних контрацептивів жінками репродуктивного віку може призвести до метаболічних змін, які можуть сприяти зміні багатьох біохімічних параметрів. Так, зокрема у дослідженні Begum A et al. встановлено, що рівень глюкози в сироватці крові натще у пацієнок, що приймали КОК, був підвищеним ($p < 0,001$) порівняно з жінками, які не застосовували гормональну контрацепцію, тоді як вміст магнію ($p < 0,001$) навпаки [22].

Введення в організм екзогенних статевих гормонів, що містяться в КОК, може спричинити порушення нормального ендогенного середовища людини і, у свою чергу фізіологічного бактеріального складу кишечника. За результатами нещодавніх досліджень встановлено, що КОК мають здатність змінювати нормальний склад кишкової мікробіоти та проникність шлунково-кишкового тракту, що може спричинити як пов'язані, так і непов'язані з кишечником ускладнення. Так, зокрема зміни складу кишкового мікробіому потенційно можуть бути причиною погіршення психічного здоров'я, проявляючись такими симптомами як тривога, депресія та психіатричні розлади [23]. В іншому дослідженні, опублікованому Ciarcea J. et al. встановлено, що на тлі прийому КОК спостерігалось посилення симптомів депресії, тривоги та розладів харчової поведінки [24]. Крім того, обсерваційні дані даного огляду свідчили про те, що жінки, які приймають КОК, можуть бути більш схильні до вживання рецептурних психотропних препаратів. Окрім того, були відзначені спроби самогубства або здійснення самогубства. Також було виявлено, що прогестинові гормональні контрацептиви можуть становити вищий психіатричний ризик, ніж комбіновані форми [24]. Водночас результати іншого когортного дослідження, проведеного Lundin C et al., на вибірці жінок ($n = 739\,585$) віком 15-25 років у 2010-2017 роках, які не мали психіатричного діагнозу, досвіду застосування антидепресантів або протипоказань до КОК, ідентифікованих через Шведський реєстр рецептурних лікарських засобів, не підтвердили зв'язку між використанням КОК та розвитком депресії [25].

На сьогодні не однозначними є результати щодо впливу КОК на когнітивні процеси та функцію пам'яті. Однак, за результатами останніх досліджень не виявлено жодних доказів відносно того, що використання КОК негативно впливає на вербальну пам'ять, – навпаки, користувачі КОК показали кращі результати, ніж жінки з природним циклом у фолікулярній фазі [26]. Висновками даного дослідження є те, що жінки, які добре переносять КОК, не повинні турбуватися щодо потенційно негативного впливу цих препаратів на пам'ять.

Сучасні дані свідчать про те, що тривале застосування КОК може пригнічувати маркери резерву яєчників, включаючи антимюллерів гормон та кількість антральних фолікулів, що може негативно вплинути на реакцію яєчників та вихід ооцитів у пацієток, які проходять планову кріоконсервацію ооцитів для збереження майбутнього репродуктивного потенціалу. Припинення прийому КОК може покращити результати стимуляції яєчників, хоча ідеальна тривалість припинення невідома [27].

Натомість, в іншому сучасному дослідженні Farina S. et al. було встановлено онкопротекторну дію КОК щодо профілактики раку яєчників – одного з найбільш летальних гінекологічних новоутворень, розвиток якого асоціюється з гормональним дисбалансом, хронічним запаленням, оксидативним стресом, а також чинниками способу життя, такими як ожиріння, нездорове харчування та вплив забруднювачів довкілля. Згідно результатів даного дослідження [28] встановлено, що КОК відносяться до захисних факторів попередження розвитку раку яєчників, які через механізм зменшення овуляторного циклу чинять онкопротекцію, особливо у жінок генетично схильних до ризиків розвитку раку яєчників.

У нещодавньому дослідженні встановлено, що використання КОК, які містять 30-40 мкг естрогену, було пов'язано зі збільшенням частоти оклюзії вен сітківки у пацієток, які їх приймали, у порівнянні з групою плацебо, хоча абсолютне збільшення було низьким. Збільшення частоти оклюзії артерій сітківки не спостерігалося [29]. Також слід пам'ятати, що контрацептиви, що містять естроген, підвищують ризик серцево-судинних подій у жінок з гіпертонією та у курців [30].

При відпуску КОК з аптеки жінкам у перименопаузі слід доводити до відома, що прийом КОК пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку гастропарезу [31].

Враховуючи, що від 20 до 70% елітних спортсменок застосовують КОК, доцільним є врахування специфіки їх використання серед загальної популяції відвідувачок аптек [32, 33]. Високий рівень прихильності до цього методу контрацепції засвідчує добру переносимість та позитивний вплив на фізичний стан спортсменок [34]. Зокрема, на тлі застосування КОК відзначено достовірне поліпшення якості сну ($p = 0,039$) та підвищення рівня фізичної готовності до тренувань ($p = 0,010$) порівняно з групою жінок, які не використовують КОК [35].

Питання взаємодії КОК з іншими лікарськими засобами займає чільне місце, оскільки ці препарати метабо-

лізуються за участю системи цитохрому Р450. Особливо це потрібно враховувати при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, які також проходять біотрансформацію за участю цієї системи, зокрема психотропними засобами.

Враховуючи те, що метаболізм КОК та психотропних препаратів є складним і часто невизначеним, на сьогодні виділяють два можливі варіанти міжлікарської взаємодії [36]. У першому випадку КОК діють як «ліки-жертви», тобто на їх активність впливають психотропні препарати при їх одночасному застосуванні; у другому випадку КОК діють як «злочинці», тобто самі впливають на активність психотропних препаратів [37].

Важливим аспектом є питання поєднаного застосування КОК для жінок, які приймають протиепілептичні лікарські засоби. Основною причиною частих фармакокінетичних взаємодій між протиепілептичними препаратами та гормональними контрацептивами є індукція печінкових ферментів, обумовлена протиепілептичними засобами, а також стимуляція процесів глюкуронізації естрогенів, що може призводити до зниження ефективності контрацептивів. До протиепілептичних препаратів із сильними або помірними індукторними властивостями належать: карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, примідон; до лікарських засобів із помірними або слабкими індукторними властивостями відносяться: ценобат, клобазам, ескарибазепін, фелбамат, окскарбазепін, руфінамід, ламотриджин [38]. Так, зокрема за дослідженнями McCloskey LR et al. встановлено, що прийом КОК знижує сироваткові концентрації ламотриджину та вальпроєвої кислоти. Встановлено, що середня концентрація ламотриджину в сироватці крові після прийому плацебо була на 84% вищою, ніж на тлі застосування КОК. Так, у жінки з епілепсією розвинулися судоми під час 21-денного прийому етинілестрадіолу, яких можна було уникнути шляхом продовження монофазного лікування КОК без періоду неактивної таблетки. Відповідно, за результатами даного дослідження, рекомендується вимірювати концентрацію ламотриджину в сироватці крові щонайменше після 7 днів прийому етинілестрадіолу до досягнення стабільного рівня [30].

В іншому дослідженні встановлено, що ламотриджин та карбамазепін «взаємно» підвищують ризик неефективної контрацепції шляхом індукування вироблення глобуліну, що зв'язує статеві гормони та відповідно знижує концентрацію вільного прогестину [39].

Чи взаємодіє топірамат з гормональними контрацептивами, є суперечливим питанням. Наразі вважається, що вплив препарату на етинілестрадіол залежить від дози, оскільки при застосуванні доз нижче 200 мг суттєвих змін рівня гормонів не було виявлено. Однак при вищих дозах (200-800 мг) було виявлено збільшення екскреції етинілестрадіолу на 15-33%, тоді як змін у фармакокінетиці норетиндрону не виявлено [40].

Щодо поєднаного застосування КОК та протиепілептичних лікарських засобів необхідні майбутні клінічні та фармакокінетичні дослідження, щоб дослідити безпеку та ефективність використання контрацептивів серед жінок, які приймають ці психотропні препарати.

За результатами дослідження Tanja Boehnke et al. [40], яке включало об'єднаний аналіз чотирьох великих проспективних багатонаціональних когортних досліджень, проведених у 13 європейських країнах та США, було оцінено безпеку КОК у жінок, яким уперше призначали ці препарати на тлі супутнього застосування психотропних засобів. Дроспіренон, порівняно з левоноргестрелом, продемонстрував нижчий ризик побічних реакцій при одночасному застосуванні з психотропними препаратами, тоді як інші прогестини не виявили достовірних відмінностей. Загалом неефективність контрацепції серед усіх досліджуваних протестагенів зустрічалася досить рідко.

При відпуску КОК також необхідно уточнити, чи приймає пацієнтка препарати звіробою, оскільки останні здатні індукувати ізоформу ферменту P450, а саме CYP3A4—основний печінковий фермент, який метаболізує етинілестрадіол [41]. Фармакокінетичні дослідження лікування звіробою у поєднанні з КОК свідчать про неоднозначність отриманих результатів, однак припускається слабка або помірна індукція біотрансформації КОК, що може проявитися підвищеним ризиком кровотечі та значно нижчою концентрацією гормонів, що відповідно теоретично ставить під загрозу їх ефективність [42].

Зазвичай у більшості випадків вважається, що лікарські засоби, які використовуються для лікування цукрового діабету типу II, не впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку комбінованих оральних контрацептивів. Однак, новітні результати нещодавніх досліджень показують, що деякі сучасні протидіабетичні препарати можуть спричинити неефективність КОК [43].

Поєднане застосування КОК та антибіотиків є найбільш частою комбінацією сумісного застосування в США [44]. Існує припущення, що антибіотики можуть зменшувати кількість кишкової мікрофлори, яка бере участь у гідролізі кон'югатів естрогенів, що порушує ентерогепатичну циркуляцію стероїдних гормонів

і може знижувати ефективність КОК. Проте, згідно з сучасними даними, антибіотики широкого спектру дії, які не є індукторами ферментів, не впливають на ефективність гормональної контрацепції, і достовірних доказів взаємодії між ними та КОК на сьогодні не виявлено. Не було виявлено значного зниження рівня етинілестрадіолу у плазмі при одночасному застосуванні КОК з ампіциліном, ципрофлоксацином, кларитроміцином, доксицикліном, метронідазолом, офлоксацином, рокситроміцином, темфлаксоцином і тетрацикліном [44].

За останніми результатами Robert Hermann et al., сумісне застосування антинеопластичного засобу кладрибіну з КОК, що використовується з метою фармакокорекції рецидивуючого розсіяного склерозу, не призводить до змін фармакокінетики естрогенового компоненту КОК на прикладі енілестрадіолу та протестагену (левоноргестрел). Тому не очікується, що супутнє застосування препарату кладрибін знизить ефективність КОК на основі етинілестрадіолу/левоноргестролу, як засобу контрацепції у жінок із розсіяним склерозом [45].

Важливим аспектом, що впливає на ефективність та безпечність застосування комбінованих оральних контрацептивів (КОК), є хронофармакологічний фактор. Час добового прийому препарату має значення для субстратного метаболізму, когнітивної функції та рівня фізичної активності у жінок, що підтверджено результатами рандомізованого клінічного дослідження [46]. Згідно із сучасними рекомендаціями, КОК слід приймати щоденно в один і той самий час, бажано у вечірній період, що сприяє зниженню ризику розвитку побічних реакцій і підвищує прихильність до терапії.

Проведений нами аналіз надає цінні реальні дані щодо фармакобезпеки прийому КОК, потенційної взаємодії з іншими лікарськими засобами та може бути використаний для розробки ключових підходів до фармацевтичного консультування при відпуску КОК з аптеки.

Література:

1. Ріттер ДМ, Флавер Р, Гендерсон Г, Лоук ЮГ, Мак'юен Д, Ранг ГП. Фармакологія за Рангом і Дейлом. Т 2. Київ: ВСВ «Медицина»; 2022. 342 с.
2. Smith CA, Gosnell E, Karatas TB, Deitelzweig C, Collins EMB, Yeung H. Hormonal Therapies for Acne: A Comprehensive Update for Dermatologists. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(1):45-59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01324-8>. PMID: 39751745; PMCID: PMC11785877.
3. Grandi G, Guariglia G, Facchinetti F. The role of combined oral contraceptives containing norgestimate for acne vulgaris treatment: a review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2023;28(3):184-91. DOI: <https://doi.org/10.1080/13625187.2023.2197539>. PMID: 37042197.
4. Carlini SV, Lanza di Scalea T, McNally ST, Lester J, Deligiannidis KM. Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Scoping Review. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2024;22(1):81-96. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.23021035>. PMID: 38694162; PMCID: PMC11058916.
5. Cantrell W, Easley L, Squitieri K. Steroids Used to Treat Acne Vulgaris: A Review of Efficacy, Safety, and Clinical Considerations. *J Drugs Dermatol*. 2024;23(6):404-9. DOI: <https://doi.org/10.36849/jdd.7846>. PMID: 38834219.
6. Ciccone N, Kovacheff MB, Frey BN. The pharmacotherapeutic management of premenstrual dysphoric disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(1):145-51. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2114345>. PMID: 35974667.
7. Selmi C, La Marca A. Oral hormonal therapy as treatment option for abnormal uterine bleeding. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2023;28(6):285-94. DOI: <https://doi.org/10.1080/13625187.2023.2270098>. PMID: 37955241.
8. Alesi S, Forslund M, Melin J, Romualdi D, Pena A, Tay CT, et al. Efficacy and safety of anti-androgens in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine*. 2023;63:102162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102162>. Erratum in: *EClinicalMedicine*. 2024;79:103009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103009>. PMID: 37583655; PMCID: PMC10424142.

9. Toziuk OYu, Kalko KO, Savokhina MV, Bukataru YuS, Kolesnik OV, Bondarev YeV, et al. Pharmaceutical safety of the use of combined oral contraceptives (literature review). *Clinical and experimental pathology*. 2024;23(3):47-52. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.3.89.2024.08>
10. Калько КО, Буденкова ГО, Березняков АВ, Халєєва ОЛ. Побічні ефекти комбінованих оральних контрацептивів: огляд літератури. *Лікарська справа*. 2024;1:58-65. DOI: <https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-06>
11. Li B, Xu X, Xu K, Ni J, Wang C, Zhang T. Comparative effectiveness and safety of different progestins in combined oral contraceptives: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-025-08050-2>. PMID: 40392265.
12. Chen H, Chun D, Lingineni K, Guzy S, Cristofaletti R, Hoechel J, et al. Development of breakthrough bleeding model of combined-oral contraceptives utilizing model-based meta-analysis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2024;13(11):2016-25. DOI: <https://doi.org/10.1002/psp4.13261>. PMID: 39551952; PMCID: PMC11578130.
13. Калько КО, Букадару ЮС, Гайнюк МБ, Буденкова ГО, Савахіна МВ, Перижняк АІ, та ін. Дослідження обізнаності відвідувачів аптеки та спеціалістів фармації щодо побічних ефектів комбінованих оральних контрацептивів та підходи до удосконалення фармацевтичної опіки при їх відпуску з аптеки. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2024;23(3):10-6. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.3.89.2024.02>
14. Genazzani AR, Fidecicchi T, Arduini D, Giannini A, Simoncini T. Hormonal and natural contraceptives: a review on efficacy and risks of different methods for an informed choice. *Gynecol Endocrinol*. 2023;39(1):2247093. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2247093>. PMID: 37599373.
15. Fadeyi O, Randhawa A, Shankar A, Garabetian C, Singh H, Topacio A. Thromboembolism Triggered by a Combination of Electronic Cigarettes and Oral Contraceptives: A Case Report and Review of Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2023;11:23247096231181072. DOI: <https://doi.org/10.1177/23247096231181072>. PMID: 37314028; PMCID: PMC10286531.
16. Smith DK, Thompson B, Keefer S, Haskell H. Combined Oral Contraceptives for Primary Dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 2024;109(6):515-6. PMID: 38905547.
17. Skeith L, Bates SM. Estrogen, progestin, and beyond: thrombotic risk and contraceptive choices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1):644-51. DOI: <https://doi.org/10.1182/hematology.2024000591>. PMID: 39644023; PMCID: PMC11665608.
18. de Barros VIPVL, de Oliveira ALML, do Nascimento DJ, Zlotnik E, Teruchkin MM, Marques MA, et al. Use of hormones and risk of venous thromboembolism. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2024;46: e-FPS02. DOI: <https://doi.org/10.61622/rbgo/2024fps02>. PMID: 38765519; PMCID: PMC11075397.
19. Kraft MZ, Rojczyk P, Weiss T, Derntl B, Kikinis Z, Croy I, et al. Symptoms of mental disorders and oral contraception use: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol*. 2024;72:101111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101111>. PMID: 37967755.
20. Barcellona D, Grandone E, Marongiu F. Hormones and thrombosis: the dark side of the moon. *Blood Transfus*. 2024;22(1):46-54. DOI: <https://doi.org/10.2450/bloodtransfus.535>. PMID: 37235737; PMCID: PMC10812887.
21. Vlesko G, Meznerics FA, Hegyi P, Teutsch B, Unicsovics M, Sipos Z, et al. Comparison of Combined Parenteral and Oral Hormonal Contraceptives: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Med*. 2024;13(2):575. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13020575>. PMID: 38276081; PMCID: PMC10816843.
22. Begum A, Nessa A, Wahed F, Suchi SS, Sadia S, Paul M, et al. Status of Fasting Serum Glucose and Serum Magnesium among Women Having Low Dose Oral Contraceptive Pill. *Mymensingh Med J*. 2025;34(2):319-23. PMID: 40160044.
23. Zim A, Bommarreddy A. Estrogen-Gut-Brain Axis: Examining the Role of Combined Oral Contraceptives on Mental Health Through Their Impact on the Gut Microbiome. *Cureus*. 2025;17(3): e81354. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.81354>. PMID: 40291231; PMCID: PMC12034237.
24. Ciarcia J, Huckins LM. Oral Contraceptives and the Risk of Psychiatric Side Effects: A Review. *Complex Psychiatry*. 2024;10(1-4):36-44. DOI: <https://doi.org/10.1159/000539515>. PMID: 39148498; PMCID: PMC11324216.
25. Lundin C, Wikman A, Lampa E, Bixo M, Gemzell-Danielsson K, Wikman P, et al. There is no association between combined oral hormonal contraceptives and depression: a Swedish register-based cohort study. *BJOG*. 2022;129(6):917-25. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17028>. PMID: 34837324.
26. Hochheim MC, Frokjaer VG, Larsen SV, Dam VH. Effect of combined oral contraceptive use on verbal memory function in healthy women. *Arch Womens Ment Health*. 2025. doi: <https://doi.org/10.1007/s00737-025-01592-z>. PMID: 40387905.
27. Tsai S, Pereira N. Bona fide diminished ovarian reserve or profound ovarian suppression by long-term oral contraceptive use? *BMJ Case Rep*. 2025;18(1): e262693. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2024-262693>. PMID: 39753279.
28. Farina S, Sabatelli A, Boccia S, Scambia G. Environment, lifestyle, and cancer in women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.70156>. PMID: 40277318.
29. Niazi S, Gnesin F, Jawad BN, Niazi Z, Lokkegaard E, Morch L, et al. Hormonal Contraception and Retinal Vascular Occlusion Risk. *Am J Ophthalmol*. 2025: S0002-9394(25)00261-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.05.027>. PMID: 40441504.
30. McCloskey LR, Wisner KL, Cattam MK, Betcher HK, Stika CS, Kiley JW. Contraception for Women With Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*. 2021;178(3):247-55. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20020154>. PMID: 33167674.
31. Khalil J, Hill H, Einstadter D, Fass R. Combined oral contraceptives are associated with increased risk of developing gastroparesis in pre-menopausal women. *Dig Liver Dis*. 2025;57(5):604-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2025.01.190>. PMID: 39894732.
32. Collomp K, Olivier A, Teulier C, Bonnigal J, Crepin N, Buisson C, et al. Hormonal and metabolic responses across phases of combined oral contraceptive use and menstrual cycle in young elite female athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00421-025-05745-x>. PMID: 40059245.
33. Wang Q, Hunter S, Lee RL, Chan SW. The effectiveness of a mobile application-based programme for rehabilitation after total hip or knee arthroplasty: A randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2023;140:104455. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2023.104455>. PMID: 36821950.

34. Ryall S, Ohrling H, Stellingwerff T, Black S, Reilly K, Thornton JS. Contraception Choice for Female Endurance Athletes: What's Sport Got to Do With It? A Cross-Sectional Survey. *Sports Med.* 2024;54(12):3181-97. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-024-02078-1>. PMID: 39217588; PMCID: PMC11608295.
35. Engseth TP, Osborne JO, Solli GS, Morseth B, Andersson EP, De Martin Topranin V, et al. Influence of menstrual- and hormonal contraceptive cycle on self-reported symptom severity and recovery measures across an annual season in female endurance athletes: The FENDURA project. *J Sports Sci.* 2025;43(2):151-61. DOI: <https://doi.org/10.1080/02640414.2024.2434347>. PMID: 39639446.
36. Berry-Bibee EN, Kim MJ, Simmons KB, Tepper NK, Riley HE, Pagano HP, et al. Drug interactions between hormonal contraceptives and psychotropic drugs: a systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):650-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.07.011>. PMID: 27444984; PMCID: PMC11283812.
37. Schoretsanitis G, Deligiannidis KM, Paulzen M, Spina E, de Leon J. Drug-drug interactions between psychotropic medications and oral contraceptives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(6):395-411. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2106214>. PMID: 35876180.
38. Reiter L, Nakken KO. Contraception for women taking antiepileptic drugs. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2016;136(1):32-4. Norwegian. DOI: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.14.1559>. PMID: 26757657.
39. Dutton C, Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:113-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(08\)00006-8](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)00006-8). PMID: 18929078.
40. Boehnke T, Franke C, Bauerfeind A, Heinemann K, Kolberg-Liedtke C, Koelkebeck K. Impact of progestin type on the risk of drug interactions between combined oral contraceptives and psychotropic drugs: A pooled analysis of real-world data. *Contraception.* 2025;144:110786. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2024.110786>. PMID: 39708942.
41. Hlengwa N, Muller CJF, Basson AK, Bowles S, Louw J, Awortwe C. Herbal supplements interactions with oral oestrogen-based contraceptive metabolism and transport. *Phytother Res.* 2020;34(7):1519-29. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.6623>. PMID: 32017271.
42. Berry-Bibee EN, Kim MJ, Tepper NK, Riley HE, Curtis KM. Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):668-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.07.010>. PMID: 27444983; PMCID: PMC11283811.
43. Panou T, Gouveri E, Gereade A, Tsikouras P, Papazoglou D, Papanas N. Contraception and Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2025;133(5):268-77. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-2561-9460>. PMID: 40101796.
44. Li L, Yang X, Tran D, Seo SK, Lu Y. Combined Oral Contraceptives As Victims of Drug Interactions. *Drug Metab Dispos.* 2023;51(6):718-32. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.122.000854>. PMID: 36963837; PMCID: PMC10197201.
45. Hermann R, Hellwig K, Gaikwad S, Galazka A, Bytyqi A, Jack D, et al. Effect of Cladribine Tablets on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive in Pre-Menopausal Women With Relapsing Multiple Sclerosis. *Clin Transl Sci.* 2025;18(4): e70204. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.70204>. PMID: 40170281; PMCID: PMC11961393.
46. Martin D, Bargh M, Pennington K. Effect of oral contraceptive consumption timing on substrate metabolism, cognition, and exercise performance in females: a randomised controlled trial. *Eur J Appl Physiol.* 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00421-025-05733-1>. PMID: 40029411.

APPROACHES TO IMPROVING PHARMACEUTICAL CARE WHEN DISPENSING COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES FROM THE PHARMACY

K. Kalko¹, O. Shkondina², M. Hainiuk³, M. Savokhina⁴, M. Zarichkova⁴, Yu. Tymchenko⁴, O. Shpychak⁴

**Private Higher Educational Institution «Medical and Natural Sciences University»¹
(Mykolaiv, Ukraine),
Vinnitsa National Medical University named Pirogov²
(Vinnitsa, Ukraine)
Ivano-Frankivsk National Medical University³
(Ivano-Frankivsk, Ukraine),
National Pharmaceutical University⁴
(Kharkiv, Ukraine)**

Summary.

Pharmaceutical counselling represents a critical component of effective pharmacy practice, particularly for lifestyle medications such as combined oral contraceptives (COCs). The development of optimized pharmaceutical care approaches for COC dispensing remains both relevant and necessary for the Ukrainian pharmaceutical sector.

The aim of this study was to analyse COC pharmacological safety profiles, examine co-administration considerations with other medications, and establish evidence-based pharmaceutical counselling protocols for community pharmacy settings.

Materials and methods of the study. We conducted a systematic literature analysis using the PubMed database with the following search parameters: combined oral contraceptives, effectiveness, safety, contraindications, drug interactions, and pharmaceutical care. The search was limited to publications from 2016 to 2025 in Ukrainian, English, and Norwegian languages.

Results and discussion. The most frequently reported adverse effects of COCs include headache, nausea, dizziness, and breast tenderness, while more severe complications such as arterial or venous thromboembolism occur less commonly. Current research inadequately addresses the long-term risks associated with COC use, particularly concerning metabolic alterations and disruptions to the body's endogenous environment. Of specific concern are the potential impacts on gut microbiota composition and subsequent psychological manifestations, which may develop with prolonged COC use in reproductive-aged women. Special consideration must be given to concomitant administration of COCs with psychotropic medications, given their typically chronic usage patterns.

Conclusions. These findings provide a foundation for developing standardized pharmaceutical counselling protocols for COC dispensing in community pharmacy practice.

Key words: Combined Oral Contraceptives; Efficacy, Pharmacological Safety; Co-administration, Pharmaceutical Care.

Контактна інформація:

Калько Катерина Олександрівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри медсестринства та громадського здоров'я Приватного вищого навчального закладу «Медико-природничого університету» (м. Миколаїв, Україна).

e-mail: ketrin27kalko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204394077>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/614526>

Шкондіна Олена Феліксівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри епідеміології Вінницького Національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: alenushkavaleria@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7719-2587>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204069049&origin=recordpage>

Гайнюк Мар'яна Богданівна – кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна).

e-mail: m.hainiuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0338-4997>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57410157400>

Савохіна Марина Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет (м. Харків, Україна)

e-mail: marinadoc10@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-9707>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58773773300>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HKN-4608-2023?edit=orcid-syncing>

Зарічкова Марія Володимирівна – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри організації, економіки та управління фармацією Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, Україна).

e-mail: zarichkova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7980-5669>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55177026200>

Тимченко Юрій Володимирович – кандидат медичних наук, асистент кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, Україна).

e-mail: utimcenko58@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-8815>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223282041>

Шпичак Олег Сергійович – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, Україна).

e-mail: shpychak.oleg@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57197796632>

Contact Information:

Kateryna Kalko – candidate of pharmaceutical sciences, PhD, associate professor of the Department of Nursing and Public Health, private higher educational institution «Medical and Natural Sciences University» (Mykolaiv, Ukraine).

e-mail: ketrin27kalko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204394077>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/614526>

Olena Shkondina – PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Vinnytsya Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: alenushkavaleria@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7719-2587>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204069049&origin=recordpage>

Mariana Hainiuk – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology of Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

e-mail: m.hainiuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0338-4997>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57410157400>

Maryna Savokhina – candidate of medical sciences, associate professor of Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-9707>

e-mail: marinadoc10@gmail.com

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58773773300>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HKN-4608-2023?edit=orcid-syncing>

Mariya Zarichkova – Doctor of Pharmaceutical Sciences. Professor of Department of Organization, Economics and Pharmacy Management The Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists (IATPS) is a structural unit of the National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine).

e-mail: zarichkova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7980-5669>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55177026200>

Yuriy Tymchenko – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National Pharmaceutical University (Kharkiv, Ukraine).

e-mail: utimcenko58@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-8815>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223282041>

Oleg Shpychak – Doctor of Pharmaceutical Sciences. Professor of Department of Pharmaceutical Technology, Standardization and Certification of Drugs The Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists (IATPS) is a structural unit of the National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine).

e-mail: shpychak.oleg@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57197796632>



Надійшло до редакції 25.04.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

УДК: 616.5-002:618.2/3

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.28

Т. В. Святенко¹, К. О. Калько²,
О. В. Геруш³, Є. А. Дудка³, М. І. Веля³

Дніпропетровський державний медичний університет¹

(м. Дніпро, Україна),

Приватний вищий навчальний заклад

«Медико-природничий університет»²

(м. Миколаїв, Україна),

Буковинський державний медичний університет

(м. Чернівці, Україна)³

АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ У ВАГІТНИХ: МОЖЛИВОСТІ СУЧАСНИХ БІОПРЕПАРАТІВ ТА ЇХ РОЛЬ В ПРЕВЕНЦІЇ ДЕРМАТО-РЕСПІРАТОРНОГО СИНДРОМУ У НАЩАДКІВ

Резюме

Особливо актуальним є розгляд можливостей застосування біопрепаратів з метою корекції atopічного дерматиту у вагітних, оскільки на сьогоднішні можливості системної терапії для вагітних і жінок, які годують груддю, обмежені через побоювання щодо побічних ефектів, які може мати ненароджена дитина.

Метою даної роботи було проаналізувати можливості сучасних біопрепаратів з позиції ефективності та безпеки їх застосування вагітними жінками з atopічним дерматитом та з'ясувати їх роль у превенції дермато-респіраторного синдрому у плода.

Матеріали та методи дослідження. Аналіз можливостей сучасних біопрепаратів в терапії atopічного дерматиту у вагітних та лактуючих жінок та їх роль в превенції дермато-респіраторного синдрому у плода проводили на основі пошуку літературних даних на платформі PubMed. Пошук було проведено за такими ключовими словами: *pregnant women, atopic dermatitis, biological preparations, monoclonal antibodies, dermato-respiratory syndrome* за період з 2020 по 2025 р.

Результати та обговорення. Патолофізіологія atopічного дерматиту є складною та багатофакторною. Вона включає генетичні порушення, дефект епідермального бар'єру, змінену імунну відповідь та порушення мікробного балансу шкіри. Новітні методи лікування спираються на дію специфічних молекул, зокрема моноклональних антитіл. Проведений аналітичний огляд дозволив визначити, що серед вищезазначених моноклональних препаратів, що застосовуються для лікування atopічного дерматиту на сьогоднішній день до прийому у вагітних та лактуючих є лише дупіумаб. Встановлено, що дупіумаб безпечний під час вагітності та перед зачаттям у жінок з atopічним дерматитом, без істотного підвищення ризику викидня або вроджених вад розвитку порівняно із загальною популяцією. Також, виявлено, що станом на січень 2025 року проводяться дослідження щодо можливостей застосування немоліумабу з метою лікування atopічного дерматиту у вагітних та лактуючих. Щодо інгібіторів Янус-кінази, то на сьогодні ці препарати вважаються суворо протипоказаними до застосування під час вагітності.

Висновки. Серед біопрепаратів, що застосовуються з метою фармакокорекції atopічного дерматиту у вагітних та лактуючих, на сьогоднішній день до застосування є лише дупіумаб. Встановлено, що у представлених аналітичних оглядах не висвітлено довгострокових наслідків впливу біопрепаратів на потомство, особливо це стосується неонатальної імунної системи, яка відіграє ключову роль в превенції респіраторного дистрес-синдрому у плода.

Ключові слова: atopічний дерматит, вагітність, біопрепарати, дермато-респіраторний синдром.

Вступ

Атопічний дерматит є поширеним імунологічним захворюванням шкіри дітей та особливо немовлят [1], а також найпоширенішим захворюванням шкіри у вагітних жінок [2]. Серед випадків atopічного дерматиту під час вагітності 80% – це нові прояви, тоді як 20% – це рецидиви або загострення вже існуючого захворювання [3], оскільки гормональні та імунологічні зміни під час вагітності можуть сприяти розвитку різних дерматозів. Що стосується дітей, то atopічні дерматити є одними із самих ранніх проявів atopії, яка «переростає» в дермато-респіраторний синдром [4]. Дермато-респіраторний синдром поєднує в собі бронхіальну астму з atopічним дерматитом або набряком Квінке, алергічним ринітом, алергічним кон'юнктивітом та інколи з гастроінтестинальною алергією. Встановлено, що у дітей із тяжким перебігом atopічного дерматиту до 12 років життя в 70% формується «атопічний марш», а ближче до 30 років життя у 20-70% випадків відбувається перехід харчової алергії, алергічного риніту, алергічного кон'юнктивіту, atopічного дерматиту в бронхіальну астму [5, 6, 7]. Все вище

вказане свідчить про важливість превенції дермато-респіраторного синдрому у нащадків, яке починається з терапії atopічного дерматиту у вагітної жінки. На сьогодні дуже важливим є запровадження ефективного та безпечного лікування вагітних жінок, особливо тим, у кого прослідковується atopічний дерматит середнього та тяжкого ступеня, де тягар є найбільшим.

Легкі форми atopічного дерматиту можна лікувати за допомогою пом'якшувальних засобів та топікальної терапії, наприклад кортикостероїдів для місцевого застосування, які мають сприятливий профіль безпеки [8]. Важкі форми atopічного дерматиту є складною патологією для лікування. Топікальна терапія, як правило, є недостатньою для контролю тяжких форм atopічного дерматиту. Коли місцева терапія не дає бажаних результатів, основою терапії важкого atopічного дерматиту традиційно є фототерапія або використання системних імуносупресантів. Проте, всі системні імунодепресанти мають значну потенційну токсичність, лікарську взаємодію та перелік протипоказань, що вимагає ретельного моніторингу при проведенні лікування [9]. Можливості системної терапії для вагітних

жінок обмежені через побоювання щодо побічних ефектів, які може мати ненароджена дитина. Рекомендується лише системна кортикостероїдна терапія atopічного дерматиту, як допоміжна під час вагітності та з тривалістю не довше 2-3 тижнів, віддаючи перевагу стероїдам з високим рівнем інактивації, щоб допомогти обмежити або навіть запобігти впливу системної терапії кортикостероїдами на плід [1]. Останні досягнення медицини та науки запровадили нові методи лікування за допомогою моноклональних антитіл [10, 11]. Цільові біопрепарати є привабливими варіантами лікування рефрактерних до місцевої терапії випадків atopічного дерматиту, з потенціалом для ефективного та безпечнішого лікування неконтрольованого atopічного дерматиту середнього та важкого ступню тяжкості [12, 13].

Мета роботи. Провести аналіз сучасних біопрепаратів з позиції ефективності та безпеки їх застосування вагітними та лактуючими жінками при atopічному дерматиті та з'ясувати їх роль у превенції дермато-респіраторного синдрому у плода.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз можливостей сучасних біопрепаратів в терапії atopічного дерматиту у вагітних та лактуючих жінок та їх роль в превенції дермато-респіраторного синдрому у плода проводили на основі пошуку літературних даних на платформі PubMed. Пошук було проведено за такими ключовими словами: pregnant women, atopіc dermatitis, biological preparations, monoclonal antibodies, dermatorespiratory syndrome за період з 2020 по 2025 р.

Результати та їх обговорення

Для розуміння фармакологічної дії біологічних препаратів в терапії atopічного дерматиту слід коротко охарактеризувати складний етіопатогенез даного хронічного запального захворювання шкіри [14, 15, 16]. Нещодавно було продемонстровано, що розвиток atopічного дерматиту обумовлений поєднанням факторів імунної дисрегуляції, генетичною схильністю, впливом навколишнього середовища та порушенням шкірного

бар'єру [17]. Дисфункція шкірного бар'єру може характеризуватися підвищеною транспідермальною втратою води, підвищеним рН шкіри або зменшеним рівнем керамідів, зволожувачів та структурних білків [18]. Зниження функції шкірного бар'єру спричиняє полегшене надходження алергенів через шкіру. Алергени, які є чужорідними (невласними) молекулами, елімінуються через імунні відповіді, а надмірні імунні відповіді викликають алергічні реакції [19]. Алергени, такі як алерген пилових кліщів, викликають імунні реакції 2 типу через протеазну активність [20].

Інші проблеми з функцією шкірного бар'єру включають аберантну експресію філагрину (білок, який зв'язує кератинові волокна в епідермісі) або надмірне використання мила, що також може збільшити проникність шкіри. Коли тучні клітини та базофіли стають сенсibiliзованими до антигенів навколишнього середовища, запускається реакція гіперчутливості, опосередкована імуноглобуліном Е типу I, з вивільненням цитокінів та активацією запалення, що часто викликає значне свербіж. Хронічний свербіж є ключовим симптомом atopічного дерматиту, який значно погіршує якість життя пацієнтів. Чухання у відповідь на свербіж порушує функцію шкірного бар'єру та посилює запалення. Хімічні медіатори, такі як гістамін, цитокіни та хемокіни, беруть участь у периферичному запаленні при atopічному дерматиті та викликають свербіж [21]. Розчісування уражень призводить до подальшого пошкодження шкірного бар'єру, що називається циклом свербіж-розчісування. Хронічно це може призвести до посилення запалення та ліхеніфікації (потовщення шкіри зі збільшенням видимості шкірних плям) [22, 23].

Щодо молекулярних механізмів розвитку запалення при atopічному дерматиті, то вплив різних зовнішніх подразників в atopічній шкірі призводить до підвищеної продукції та вивільнення інтерлейкіну IL-33, IL-25 та тимічного стромального лімфопоетину (TSLP) з епідермальних кератиноцитів. Активація вроджених лімфоїдних клітин 2 типу (ILC2) та Т-хелперів 2 (Th2) цими агентами викликає запалення 2 типу, що призводить до вироблення IL-4, IL-5, IL-13 та IL-31 (рис. 1) [24].

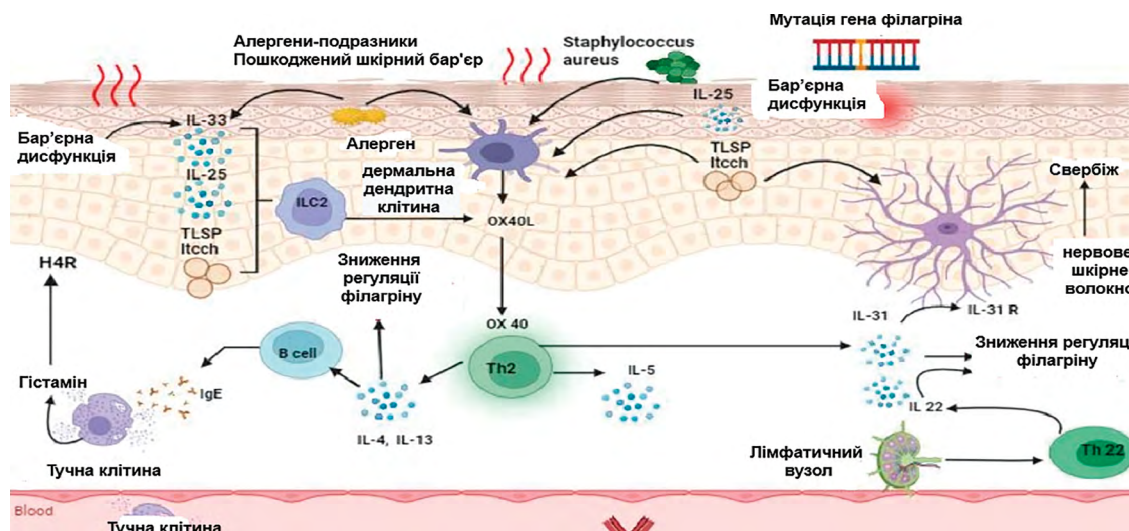


Рисунок 1. Патогенез atopічного дерматиту.

Примітки: IL-33 – інтерлейкін 33; IL-25 – інтерлейкін 25; IL-31 – інтерлейкін 31; IL-13 – інтерлейкін 13; IL-22 – інтерлейкін 22; IgE – імуноглобулін Е; Th2 – Т-хелпери тип клітин 2; Th22 – Т-хелпери тип клітин 22; ILC2 – вроджені лімфоїдні клітини групи 2; TSLP – тимічний стромальний лімфопоетин.

Імунні відповіді 2 типу призводять до алерген-специфічної індукції антитіл Ig E. Клітини Лангерганса та мастоцити експресують високоафінний рецептор IgE та вивільняють цитокіни та хімічні медіатори (наприклад, гістамін) шляхом зв'язування алерген-специфічного IgE для індукції запалення. Крім того, із запаленої шкіри виробляється хемокін, регульований активацією тимуса, що сприяє інфільтрації Th2-клітин у вогнище ураження. Th22-клітини продукують IL-22 після міграції до шкіри, ймовірно, через регуляцію активованими шкірними дендритними клітинами, що індукують епідермальний акантоз. Також повідомлялося про участь базофілів у запаленні та інфільтрацію інших субпопуляцій Т-клітин (Th1 та Th17-клітин) у вогнище ураження шкіри, але їхня роль у патогенезі залишається нез'ясованою [25].

Враховуючи, що найсильнішим предиктором atopічного дерматиту є спровокований сімейний анамнез, слід звернути увагу на генетичну складову, яка пов'язана з даною патологією та представлена філагіном та кластером цитокінів Th2 [26]. Фактично, поліморфізм генів, що корелює як із вродженим, так і з адаптивним імунітетом, пов'язаний із сигнальними шляхами Th2 [27].

Мікробіом шкіри є ще одним фактором, що має значення в етіопатогенезі atopічного дерматиту. Було показано, що під час загострень atopічного дерматиту колонізація *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) збільшувалася, тоді як *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) зменшувалася. Кількість *S. epidermidis* та видів *Streptococcus*, *Corynebacterium* та *Propionibacterium* збільшувалася під час фаз ремісії. Однак незрозуміло, чи є дисбактеріоз шкіри одним із симптомів, чи однією з основних причин atopічного дерматиту [28, 29].

IL-13 та IL-4, як було показано, є ключовими біомаркерами та відіграють вирішальну роль в етіопатогенезі даного захворювання. Біологічні препарати, включаючи моноклональні антитіла, характеризуються високою селективністю до специфічних молекулярних мішеней, таких як інтерлейкіни або їх рецептори [12].

На основі проведеного нами аналізу встановлено, що серед біологічних препаратів, які застосовуються для лікування atopічного дерматиту, використовують такі моноклональні антитіла, як: дупілумаб, тралокінумаб, лебрикізумаб, немолізумаб, омалізумаб, амлітелімаб та рокатинлімаб [30]. Моноклональні антитіла, які застосовуються в терапії atopічного дерматиту, мають здатність трансформувати лікування, націлюючись на специфічні медіатори, залучені в запальний шлях патогенезу atopії [31].

Препарат «Дупілумаб» – це людське моноклональне антитіло підкласу імуноглобуліну G 4 із підшкірним шляхом введення, спрямоване на альфа-рецептор IL-4, який відіграє вирішальну роль у сигнальних шляхах IL-4 та IL-13, що є ключовими цитокінами у розвитку atopічного дерматиту [32]. Дупілумаб діє як імуномодулятор, а не як імунодепресант, що робить його більш безпечним варіантом для лікування atopічного дерматиту під час вагітності [33].

На сьогодні проводиться обсерваційне ретроспективне когортне дослідження, що розглядає частоту несприятливих наслідків вагітності у жінок з atopічним дерматитом, які отримували дупілумаб під час гестаційного періоду порівняно з жінками з atopічним дерматитом, які

не отримували дупілумаб. Це дослідження планується завершити у 2027 році, результати якого будуть вагомим внеском для розуміння безпеки дупілумабу у вагітних та лактуючих жінок [34]. Але на сьогодні вже є добре відомим, що дупілумаб проникає через плацентарний бар'єр, особливо протягом 2-го та 3-го триместрів, створюючи потенційний вплив на плід, що розвивається. Також, враховуючи його тривалий період напіввиведення, дітям народженим матерями, які приймали терапію дупілумабом у II або III триместрі, протипоказом є використання живих вакцин до 6-місячного віку [35].

Проведений нами аналіз не дозволив встановити чи виділяється дупілумаб у грудне молоко, чи потрапляє системно після перорального прийому. За дослідженнями Di Lernia V. et al., виділення біологічних агентів у грудне молоко є мінімальним, за винятком перших 3 днів після введення препарату [35].

За результатами інших авторів дупілумаб можна використовувати під час годування груддю, оскільки дупілумаб є великою білковою молекулою з молекулярною масою близько 147000 Да, його кількість у молоці, ймовірно, буде дуже низькою. Препарат також, ймовірно, частково руйнується в шлунково-кишковому тракті немовляти, і всмоктування немовлям, ймовірно, мінімальне [36].

За результатами досліджень Sánchez-García V. et al., представлених у систематичному огляді та результатах мета-аналізу встановлено, що дупілумаб ймовірно є безпечним під час вагітності та перед зачаттям у жінок з atopічним дерматитом, без істотного підвищення ризику викидня або вроджених вад розвитку порівняно із загальною популяцією [2].

Широкого застосування в терапії atopічного дерматиту середнього та тяжкого ступеню на сьогодні знайшли також інші моноклональні антитіла – так, зокрема тралокінумаб є моноклональним антитілом, яке зв'язує IL-13 цитокін, тим самим пригнічуючи взаємодію з відповідними рецепторами. Тралокінумаб дозволений до використання у грудні 2021 року, дані щодо його дії та безпеки під час вагітності та лактації у жінок є обмеженими [37, 38].

За даними Katagiri R. et al., станом на січень 2025 року проводяться дослідження щодо можливостей застосування немолізумабу – гуманізованого моноклонального антитіла проти рецептора інтерлейкіну-31 A (IL-31RA) з метою лікування atopічного дерматиту у вагітних та лактуючих [39]. За результатами досліджень, на етапі доклінічного вивчення, що проведене на циномольтусових мавпах встановлено, що не відзначено токсичного впливу, пов'язаного з немолізумабом – як у самок, так і у потомства. Концентрація немолізумабу в плазмі матері була стабільною протягом усього періоду вагітності та поступово знижувалась після пологів. Концентрація в плазмі потомства була вищою, ніж у самок, та підтримувалась до запланованого розтину. Тобто було встановлено, що блокування передачі сигналу IL-31 при повторному введенні немолізумабу не мало негативного впливу на вагітність, пологи, грудне годування, а також, подальший постнатальний фізичний та функціональний розвиток у дослідних тварин [39].

До інших біопрепаратів, які широко використовуються для лікування atopічного дерматиту, відносяться інгібітори Янус-кінази (JAK) [4, 32]. Сімейство Янус-кіназ (JAK), що складається з JAK1, JAK2, JAK3 і тирозинкі-

нази 2 (ТΥΚ2) є класом цитоплазматичних тирозинкіназ [40]. JAK приєднуються до внутрішньоклітинної частини ланцюгів рецепторів цитокінів для генерації функціональної сигналізації комплексів і регулюють запальний процес через активацію внутрішньоцитоплазматичних факторів транскрипції, названих, як перетворювач сигналу та активатор транскрипції (STAT) [41, 42]. При активації білків STAT продукуються димери, які переміщуються в ядро та позитивно чи негативно регулюють експресію медіаторів запалення нижнього цільового гену, що свідчить про інгібування активності JAK і може бути більш ефективним, ніж націлювання на один цитокін. До пероральних інгібіторів JAK відносяться: аброцитиніб (JAK1), упадацитиніб (JAK1), барицитиніб (JAK 1/2) і тофацитиніб (JAK 1/3) [43]. Інгібітори JAK – новий клас системних препаратів для лікування atopічного дерматиту. Механізм дії інгібіторів Янус-кінази обумовлює їх таргетність та високоефективність наряду з більш сприятливим профілем безпеки, ніж традиційні системні засоби [44]. Загалом лікування atopічного дерматиту селективними інгібіторами JAK1 має швидкий початок дії починаючи з 2-го тижня при-

йому. Однак, на сьогоднішній день згідно оновлений європейських рекомендацій щодо лікування atopічної екземи [41] всі інгібітори JAK вважаються суворо протипоказаними під час вагітності. Також останні рекомендації пропонують витримати щонайменше 4 тижні після останньої дози будь-якого JAK-I до спроби зачаття.

Проведений аналітичний огляд дозволив встановити, що серед вищезазначених моноклональних препаратів, що застосовуються для лікування atopічного дерматиту на сьогодні дозволеним до застосування у вагітних та лактуючих жінок є лише дупілумаб.

Також, згідно проведеного огляду можна сформулювати такі рекомендації, що проведення імунізації живими вакцинами необхідно відкласти до 6-місячного віку для дітей, народжених від матерів, які отримували імуномодуючі біопрепарати під час вагітності та грудного вигодовування.

На сьогодні у представлених аналітичних оглядах не висвітлено довгострокових наслідків впливу біопрепаратів на потомство, особливо це стосується неонатальної імунної системи, яка відіграє ключову роль в превенції респіраторного дистрес-синдрому у дітей.

Література:

1. Valentini R, Shahriari M. Atopic dermatitis in women: special considerations in the childbearing years. *Int J Womens Dermatol*. 2024;10(2): e151. DOI: <https://doi.org/10.1097/jw9.000000000000151>. PMID: 38860232; PMCID: PMC11164005.
2. Sanchez-García V, De-Miguel-Balsa E, Ramos-Rincon JM, Belinchon-Romero I. Safety of Dupilumab Therapy for Atopic Dermatitis during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2025;105: adv41307. DOI: <https://doi.org/10.2340/actadv.v105.41307>. PMID: 39936607; PMCID: PMC11833180.
3. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Atopic Dermatitis: Fertility, Pregnancy, and Treatment Perspectives. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(1):55-66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00821-4>. PMID: 37904055.
4. Fayand A, Hentgen V, Posseme C, Picard C, Moguelet P, et al. Successful treatment of JAK1-associated inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(4):972-983. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.06.004>. PMID: 37343845.
5. Mrkic Kobal I, Plavec D, Vlasic Lončarić Z, Jerkovic I, Turkalj M. Atopic March or Atopic Multimorbidity-Overview of Current Research. *Medicina (Kaunas)*. 2023;60(1):21. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina60010021>. PMID: 38256282; PMCID: PMC10819021.
6. Geba GP, Li D, Xu M, Mohammadi K, Attre R, Ardeleanu M, et al. Attenuating the atopic march: Meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident allergic events. *J Allergy Clin Immunol*. 2023r;151(3):756-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.026>. PMID: 36084766.
7. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020;11:1907. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>. PMID: 32973790; PMCID: PMC7482645.
8. Keeling E, Smith CH, Woolf RT. The management of severe eczema in pregnancy. *Clin Med (Lond)*. 2025;25(1):100282. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinme.2024.100282>. PMID: 39733910; PMCID: PMC11782799.
9. Chu DK, Koplin JJ, Ahmed T, Islam N, Chang CL, Lowe AJ. How to Prevent Atopic Dermatitis (Eczema) in 2024: Theory and Evidence. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(7):1695-704. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.04.048>. PMID: 38703820.
10. Patel HA, Tran L, Karagenova R, Feldman SR. Monoclonal antibodies in phase II and III trials for moderate to severe atopic dermatitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2024;29(4):361-368. DOI: <https://doi.org/10.1080/14728214.2024.2416114>. PMID: 39389931.
11. L Ramos C, Namazy J. Monoclonal Antibodies (Biologics) for Allergic Rhinitis, Asthma, and Atopic Dermatitis During Pregnancy and Lactation. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(1):187-97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2022.07.001>. PMID: 36411004.
12. David E, Hawkins K, Shokrian N, Del Duca E, Guttman-Yassky E. Monoclonal antibodies for moderate-to-severe atopic dermatitis: a look at phase III and beyond. *Expert Opin Biol Ther*. 2024;24(6):471489. DOI: <https://doi.org/10.1080/14712598.2024.2368192>. PMID: 38888099.
13. Chun PIF, Lehman H. Current and Future Monoclonal Antibodies in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(2):208-19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08802-9>. PMID: 32617839.
14. De Benedetto A, Boguniewicz M, Ong PY, Chu DK, Schneider LC. Atopic Dermatitis (Eczema) Guidelines 2023: Highlights. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(11):2955-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.08.052>. PMID: 39251015.
15. Robinson L, Strowd LC. American Academy of Dermatology Guidelines for Managing Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1447:217-25. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-54513-9_18. PMID: 38724796.
16. Lapeere H, Speeckaert R, Baeck M, Dezfoulan B, Lambert J, Roquet-Gravy PP, et al. Belgian atopic dermatitis guidelines. *Acta Clin Belg*. 2024;79(1):62-74. DOI: <https://doi.org/10.1080/17843286.2023.2285576>. PMID: 37997950.
17. Missaoui S, Gaadi A, Oussama K, Adam Z, Bousfiha AA, Hali F. The primary mechanisms underlying atopic dermatitis. *Tunis Med*. 2025;103(1):65-72. DOI: <https://doi.org/10.62438/tunismed.v103i1.5220>. PMID: 39812196; PMCID: PMC11906244.
18. Zhang L, Zeng Y, Sun J. Progress of metabolomics in atopic dermatitis: a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023;21(3):229-36. DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.14960>. PMID: 36855837.
19. Holdrowicz AM, Wozniacka A. The Efficacy and Effectiveness of the Biological Treatment of Pruritus in the Course of Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2024;13(6):1754. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13061754>. PMID: 38541978; PMCID: PMC10971646.
20. Pontikas A, Antonatos C, Evangelou E, Vasilopoulos Y. Candidate Gene Association Studies in Atopic Dermatitis in Participants of European and Asian Ancestry: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1456. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14071456>. PMID: 37510360; PMCID: PMC10379179.

21. Bissonnette R, Agner T, Molin S, Guttman-Yassky E. Hand Eczema. Part 1: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2024; S0190-9622(24)02952-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.09.048>. PMID: 39374808.
22. Geng RSQ, Sibbald RG. Atopic Dermatitis: Clinical Aspects and Treatments. *Adv Skin Wound Care*. 2024;37(7):346-52. DOI: <https://doi.org/10.1097/asw.0000000000000161>. PMID: 38899816.
23. Gatmaitan JG, Lee JH. Challenges and Future Trends in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11380. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241411380>. PMID: 37511138; PMCID: PMC10380015.
24. Shirley SN, Watson AE, Yusuf N. Pathogenesis of Inflammation in Skin Disease: From Molecular Mechanisms to Pathology. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10152. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms251810152>. PMID: 39337637; PMCID: PMC11431851.
25. Ogulur I, Mitamura Y, Yazici D, Pat Y, Ardicli S, Li M, et al. Type 2 immunity in allergic diseases. *Cell Mol Immunol*. 2025;22(3):211-42. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01261-2>. PMID: 39962262; PMCID: PMC11868591.
26. Brown SJ, Elias MS, Bradley M. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12): adv00163. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-3513>. PMID: 32412647; PMCID: PMC9189740.
27. Loset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. *Dermatology*. 2019;235(5):355-64. DOI: <https://doi.org/10.1159/000500402>. PMID: 31203284.
28. Cetinarslan T, Kumper L, Folster-Holst R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis—an update. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1159404. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1159404>. PMID: 37654796; PMCID: PMC10467310.
29. Hulpusch C, Rohayem R, Reiger M, Traidl-Hoffmann C. Exploring the skin microbiome in atopic dermatitis pathogenesis and disease modification. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154(1):31-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.04.029>. PMID: 38761999.
30. Waligora-Dziwak K, Danczak-Pazdrowska A, Jenerowicz D. A Comprehensive Review of Biologics in Phase III and IV Clinical Trials for Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2024;13(14):4001. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13144001>. PMID: 39064040; PMCID: PMC11277805.
31. Schuler CF 4th, Tsoi LC, Billi AC, Harms PW, Weidinger S, Gudjonsson JE. Genetic and Immunological Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2024;144(5):954-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.10.019>. PMID: 38085213; PMCID: PMC11040454.
32. Sedeh FB, Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2022;102: adv00764. DOI: <https://doi.org/10.2340/actadv.102.2075>. PMID: 35818735; PMCID: PMC9574696.
33. Chopra CR, Sharma M, Gill MS, Del Balso V, Sakka N, Abu-Hilal M. Maternal, Fetal, and Labour Outcomes of Dupilumab Use for Atopic Dermatitis During Pregnancy: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2025;29(1):51-5. DOI: <https://doi.org/10.1177/12034754241290806>. PMID: 39428630; PMCID: PMC11829506.
34. An observational retrospective cohort study being conducted in women with atopic dermatitis (AD). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2023[update 2024 Oct 18; cited 2025 May 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/nct03936335>
35. Di Lernia V, Peccerillo F. Long-Term Follow-Up of Dupilumab Treatment During Conception, Pregnancy and Lactation. *Indian J Dermatol*. 2024;69(2):193-5. DOI: https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_447_23. PMID: 38841220; PMCID: PMC11149818.
36. Prabhu SS, Suvarna P. Biological agents in pregnancy and lactation – A rational approach. *J Skin Sex Transm Dis* 2019;1(2):54-60.
37. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021;184(3):437-49. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.19574>. PMID: 33000465; PMCID: PMC7986411.
38. Duggan S. Correction to: Tralokinumab: First Approval. *Drugs*. 2021;81(15):1811. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01598-8>. Erratum for: *Drugs*. 2021;81(14):1657-63. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01583-1>. PMID: 34533786; PMCID: PMC8549956.
39. Katagiri R, Matsuo S, Ikegami H, Kaneko A, Arima A, Chiba S, et al. Pre- and Postnatal Development Study of Nemolizumab, a Humanized Anti-Interleukin-31 Receptor A Monoclonal Antibody, in Cynomolgus Monkey. *Birth Defects Res*. 2025;117(2): e2442. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.2442>. PMID: 39868832.
40. Wang M, Gao X, Zhang L. Efficacy and safety of Janus kinase selective inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 2025;46(2):88-97. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2025.46.240113>
41. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Barbarot S, Bieber T, et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Living update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025 May 2. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.20639>. PMID: 40317496.
42. He Q, Xie X, Chen Q, Li W, Song Z, Wang X, et al. Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: an umbrella review of meta-analyses. *Front Immunol*. 2024;15:1342810. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1342810>. PMID: 38464512; PMCID: PMC10921355.
43. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int*. 2022;71(1):40-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.10.004>. PMID: 34815171.
44. Yoon S, Kim K, Shin K, Kim HS, Kim B, Kim MB, et al. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(1):52-61. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.19426>. PMID: 37597261.

ATOPIC DERMATITIS IN PREGNANT WOMEN: POSSIBILITIES OF MODERN BIOLOGICAL PREPARATIONS AND THEIR ROLE IN PREVENTION OF DERMATO-RESPIRATORY SYNDROME IN OFFSPRING

T. Sviatenko¹, K. Kalko², O. Gerush³, Ye. Dudka³, M. Velia³

**Dnipro State Medical University¹
(Dnipro, Ukraine),**

**Private Higher Educational Institution «Medical and Natural Sciences University»²
(Mykolaiv, Ukraine),**

**Bukovinian State Medical University³
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary.

It is especially relevant to consider the possibilities of using biological products to correct atopic dermatitis in pregnant women, since currently the possibilities of systemic therapy for pregnant and breastfeeding women are limited due to concerns about side effects that the unborn child may have.

The aim of this work was to analyze the possibilities of modern biological products from the standpoint of their effectiveness and safety in pregnant women with atopic dermatitis and to determine their role in the prevention of dermato-respiratory syndrome in the fetus.

Materials and methods of the study. Analysis of the possibilities of modern biological preparations in the treatment of atopic dermatitis in pregnant and lactating women and their role in the prevention of dermato-respiratory syndrome in the fetus was carried out based on a search of literature data on the PubMed platform. The search was conducted using the following key words: pregnant women, atopic dermatitis, biological preparations, monoclonal antibodies, dermato-respiratory syndrome for the period from 2020 to 2025.

Results and discussion. The pathophysiology of atopic dermatitis is complex and multifactorial. It includes genetic disorders, a defect in the epidermal barrier, an altered immune response, and a disruption of the skin's microbial balance. Newer treatments rely on the action of specific molecules, including monoclonal antibodies. The analytical review conducted allowed us to determine that among the above-mentioned monoclonal drugs used for the treatment of atopic dermatitis, only dupilumab is currently approved for use in pregnant and lactating women. Dupilumab was found to be safe during pregnancy and before conception in women with atopic dermatitis, with no significant increase in the risk of miscarriage or birth defects compared to the general population. It was also found that, as of January 2025, studies are underway to investigate the potential use of nemolizumab for the treatment of atopic dermatitis in pregnant and lactating women. As for Janus kinase inhibitors, these drugs are currently considered strictly contraindicated for use during pregnancy.

Conclusions. Among the biological products used for the purpose of pharmacocorrection of atopic dermatitis in pregnant and lactating women, only dupilumab is currently approved for use. It was found that the presented analytical reviews did not highlight the long-term consequences of the effects of biological products on offspring, especially regarding the neonatal immune system, which plays a key role in the prevention of respiratory distress syndrome in the fetus.

Key words: Atopic Dermatitis, Pregnancy, Biological Products, Dermato-Respiratory Syndrome.

Контактна інформація:

Святенко Тетяна Вікторівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна).

e-mail: Tatsvyatenko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4303-2937>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36144640100>

Калько Катерина Олександрівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри медсестринства та громадського здоров'я Приватного вищого навчального закладу «Медико-природничого університету» (м. Миколаїв, Україна).

e-mail: ketrin27kalko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204394077>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/614526>

Геруш Олег Васильович – кандидат фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: gerush.oleg@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55203615600>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-4360-2017>

Дудка Євгенія Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенблата, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: dudka.yevheniia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8301-500X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58097815500>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-8269-2017>

Веля Марія Іванівна – доктор філософії, асистент кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2241-3730>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57224579831>

Researcher ID: <https://www.researchgate.net/profile/Maria-Vela-26>

Contact Information:

Tetiana Sviatenko – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine).

e-mail: Tatsvyatenko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4303-2937>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36144640100>

Kateryna Kalko – candidate of pharmaceutical sciences, PhD, associate professor of the Department of Nursing and Public Health, private higher educational institution «Medical and Natural Sciences University» (Mykolaiv, Ukraine).

e-mail: ketrin27kalko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204394077>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/614526>

Oleg Gerush – candidate of pharmaceutical sciences, PhD, chief of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: gerush.oleg@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55203615600>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-4360-2017>

Yevheniia Dudka – candidate of medical sciences, associate professor of Department of Physiology Ya. D. Kirshenblat, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: dudka.yevheniia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8301-500X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58097815500>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-8269-2017>

Mariia Veliia – Ph.D (philosophiae doctor) Assistant of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: mariavel2308@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2241-3730>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57224579831>

Researcher ID: <https://www.researchgate.net/profile/Maria-Vela-26>



РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

УДК: 616.61-036.1-08:615.8

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.29

МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ТА ДИСКУСІЙНІ
ПИТАННЯ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ
У КОНТЕКСТІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**В. Безрук, Л. Ринжук, Т. Булик,
М. Гресько, О. Макарова**Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)**Резюме**

Реабілітація – комплекс заходів, яких потребує особа, яка зазнає або може зазнати обмеження повсякденного функціонування внаслідок стану здоров'я або старіння у взаємодії з її середовищем.

Хронічна хвороба нирок визначається, як аномалії структури або функції нирок, які присутні понад 3 місяців і мають наслідки для здоров'я. Хронічна хвороба нирок класифікується на основі причини, показником швидкості клуб очкової фільтрації ШКФ (G1–G5) та рівнем альбумінурії (A1–A3). Як у дитячій так і дорослій популяціях населення ХХН є ускладненням захворювань нирок, що мають рецидивуючий характер та хронічний перебіг.

Ерготерапія – процес відновлення, розвитку та/або підтримки навичок, необхідних для залучення пацієнта з обмеженнями повсякденного функціонування до активного життя та занять, які він (пацієнт) бажає, потребує або планує виконувати, а також модифікація заняттєвої активності пацієнта та/або адаптації. Фізична реабілітація, як різновид ерготерапії, у контексті ведення пацієнта (дитини чи дорослого) із хронічною хворобою нирок, є складовою комплексу медичних послуг поряд із медикаментозною і паліативною допомогою, у той же час даний напрямок має низку дискусійних питань та потребує методологічного супроводу.

У статті проаналізовано та узагальнено рекомендації закордонних та вітчизняних досліджень щодо немедикаментозної реабілітаційної допомоги у нефрологічній практиці із представленням методології задіяння у реабілітаційний план пацієнта комплексу фізичних реабілітаційних методик для пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

Наукове дослідження виконане в межах наукової тематики кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету та НДР на тему «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп». Державний реєстраційний номер: 0122U002245, термін виконання: 01.01.2022-31.12.2026 рр.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; діти; дорослі; реабілітаційна допомога; індивідуальний реабілітаційний план пацієнта; фізичні вправи; домашні фізичні вправи; інтрагемодіалізні вправи.

Реабілітація – комплекс заходів, яких потребує особа, яка зазнає або може зазнати обмеження повсякденного функціонування внаслідок стану здоров'я або старіння у взаємодії з її середовищем [1, 2]. Хронічна хвороба нирок (ХХН) визначається, як аномалії структури або функції нирок, які присутні понад 3 місяців і мають наслідки для здоров'я. ХХН класифікується на основі причини, показником швидкості клуб очкової фільтрації ШКФ (G1–G5) та рівнем альбумінурії (A1–A3). Як у дитячій так і дорослій популяціях населення ХХН є ускладненням захворювань нирок, що мають рецидивуючий характер та хронічний перебіг [3, 4].

Ерготерапія – процес відновлення, розвитку та/або підтримки навичок, необхідних для залучення пацієнта з обмеженнями повсякденного функціонування до активного повсякденного життя та занять, які він (пацієнт) бажає, потребує або планує виконувати, а також модифікація заняттєвої активності пацієнта та/або адаптації. Фізична реабілітація, як різновид ерготерапії, у контексті ведення пацієнта (дитини чи дорослого) із ХХН, є складовою комплексу медичних послуг поряд із медикаментозною і паліативною допомогою, у той же час даний напрямок має низку дискусійних питань та потребує методологічного супроводу [1, 2, 4-9].

У ході наукового дослідження проведено аналіз та узагальнення рекомендацій закордонних та вітчизняних досліджень щодо реабілітаційної допомоги у нефрологічній практиці із представленням методології засто-

сування комплексу фізичних реабілітаційних методик для пацієнтів із ХХН на рівні госпітального округу. Дослідження виконане в межах наукової тематики кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету та НДР на тему «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп». Державний реєстраційний номер: 0122U002245, термін виконання: 01.01.2022-31.12.2026 рр. Згідно мети дослідження використовувались наступні методи: бібліосемантичний, системного підходу, описового моделювання.

Фізична та реабілітаційна допомога – застосування комплексу реабілітаційних заходів, що передбачає медичну діагностику, лікування та профілактику; менеджмент реабілітації пацієнтів усіх вікових груп зі станами здоров'я, що призводять до обмежень повсякденного функціонування, обмежень життєдіяльності та їх коморбідних станів, та приділяє особливу увагу порушенням і зниженням активності особи з метою сприяння її фізичному і когнітивному функціонуванню (включаючи поведінку), участі (включаючи якість життя) і модифікації особистих факторів та факторів мікро- та макросередовища із застосуванням мультидисциплінарного підходу [1, 2].

Фізична терапія, як складова системи реабілітації в охороні здоров'я, набула значного розвитку у нормативно-правовому регулюванні. На сьогоднішній день реабілітаційна допомога у державі регламентується

низкою нормативних актів, що визначають правові, організаційні та економічні засади проведення реабілітації осіб (дитячого віку або дорослих) з обмеженнями повсякденного функціонування з метою досягнення та підтримання оптимального рівня функціонування їх у суспільному середовищі [1, 2, 3, 10, 11].

Фізичні вправи є доволі потужним чинником щодо покращення стану пацієнта при багатьох захворюваннях – серцево-судинна патологія, хвороби респіраторного апарату [12, 13, 14], цукровий діабет і ожиріння [15, 16, 17], онкологічні захворювання [18, 19] та низка психічних розладів здоров'я (депресія, тривога, когнітивний занепад і деменція) [20, 21, 22, 23, 24, 25]. Фізична активність нефрологічного пацієнта у контексті ХХН, особливо щодо хворих, які перебувають на діалізі, є доволі поширеною проблемою [5-9, 26, 27].

Узагальнюючи результати бібліосемантичного аналізу досліджень щодо реабілітаційної допомоги у нефрологічній практиці слід зазначити, що малорухливий

спосіб життя та/або відсутність фізичної активності є доволі значущим фактором ризику розладів з боку багатьох життєво важливих органів та систем організму та має сильний корелятивний зв'язок у пацієнтів із ХХН. Незважаючи на це, у сучасній нефрологічній практиці увага зосереджена на перспективах фармакологічної корекції ХХН з недостатнім акцентом на змінах у способі життя пацієнта, де його фізична активність має вирішальне значення для розвитку та прогресування ХХН [3-9, 28-33]; адаптуючи доробок напрацювань дослідників [3-9, 34-36, 40, 41] щодо можливості використання комплексів фізичної реабілітації у пацієнтів із ХХН на різних етапах захворювання (додіалізний період хвороби, пацієнтів під час гемодіалізу, перитонеального діалізу та пацієнтів із трансплантованою ниркою) та відповідно до поставленої мети дослідження нами пропонується методологія застосування комплексу фізичних реабілітаційних методик для пацієнтів із ХХН на рівні госпітального округу [1, 2] (рис. 1).

Індивідуальний (пацієнтоорієнтований) підхід у фізичній реабілітації пацієнта з ХХН



Додіалізний період хвороби: реабілітаційна допомога пацієнтам із ХХН (амбулаторний чи стаціонарний етапи реабілітації) надається у відповідності до Закону України «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2021, № 8, ст.59) - <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text> та Постанови КМУ «Деякі питання організації реабілітації у сфері охорони здоров'я» від 16 грудня 2022 р. №1462 - https://www.kmu.gov.ua/nras/deiaki-pytannia-orhanizatsii-reabilitatsii-u-sferi-okho-a14627fbclid=IwAR3-GjS2A7S_A0lcFOJNGO_umFdy95HX5Kjtu-P92Xn7GYsKZUC8Ys_Vx4w, відповідно до рекомендацій KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease - [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(23\)00766-4/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(23)00766-4/fulltext) та етіологічної причини розвитку ХХН, зокрема, згідно до стандартів реабілітації локального клінічного протоколу медичної допомоги дітям з інфекціями сечової системи - <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/366> або стандартів реабілітації локального клінічного протоколу медичної допомоги дітям з гломерулонефритами - <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/436> та інших захворювань сечовидільної системи - <https://guidelines.moz.gov.ua/documents> [1, 2, 4, 34, 35, 40, 41]



Діалізний період хвороби: реабілітаційна допомога пацієнтам із ХХН може проводитися у вигляді фізичних вправ під час сеансу гемодіалізу (інтрагемодіалізні фізичні вправи) [5-9, 36]:

Переваги:

- вправи під час сеансу гемодіалізу проводяться під наглядом медичного персоналу, що є більш безпечним, особливо для коморбідних пацієнтів із ХХН;
- збільшення комплаєнсу: регулярні фізичні вправи під час сеансів гемодіалізу можуть покращити стан пацієнта, оскільки вони стають частиною розпорядку дня пацієнта;
- ефективність гемодіалізу: фізичні вправи під час діалізу можуть підвищити ефективність гемодіалізу шляхом покращення кардіореспіраторних показників та покращення фізичної працездатності пацієнта і скорочення термінів госпіталізації;

Недоліки:

- збільшення собівартості медичної послуги: необхідно додаткові інвестиції в обладнання та навчання медичного персоналу для контролю за виконанням вправ пацієнтом;
- забезпечення принципу наступності у логістиці надання реабілітаційних медичних послуг: реалізація таких програм може бути логістично складною, потребує координації між закладами охорони здоров'я.



Діалізний період хвороби: реабілітаційна допомога пацієнтам із ХХН може проводитися у вигляді програми домашніх фізичних вправ після сеансу гемодіалізу (домашні тренування) [36]:

Переваги:

- пацієнти можуть виконувати вправи, коли їм зручно, що може допомогти інтегрувати фізичну активність у їхній розпорядок дня (гнучкий графік);
- для домашніх програм фізичних вправ необхідно мінімальне обладнання та відсутність спеціального навченого медичного персоналу, що зменшує витрати (економічна ефективність);
- заохочує самоконтроль пацієнта і може спонукати до звички регулярної фізичної активності поза сеансами діалізу;

Недоліки:

- без нагляду медичного персоналу пацієнтам може бути важко підтримувати послідовність виконання домашніх програм фізичних вправ, що може призвести до зниження ефективності фізичної активності залежно від мотивації пацієнта та здатності дотримуватися призначених режиму фізичних вправ;
- нижчий ступінь безпеки для пацієнта: коморбідні пацієнти можуть зіткнутися з вищим ризиком отримання травми без професійного медичного нагляду та керівництва.

Рис. 1. Методологія застосування комплексу фізичних реабілітаційних методик у пацієнтів із ХХН на рівні госпітального округу (адаптовано [1, 2, 3-9, 34-36, 40, 41], власна ілюстрація)

Персоналізований, пацієнтоорієнтований підхід у реабілітації пацієнта з ХХН неможливий без врахування клініко-фізіологічних аспектів, як безпосередньо ХХН, як окремої нозології, так і етіологічних нефрологічних захворювань, що призвели до розвитку ХХН у хворого. Окрім застосування методик фізичної реабілітації хворих із ХХН, на додіалізному етапі захворювання, серед немедикамен-

тозних методів лікування нефрологічних хворих можуть використовуватися: модифікація режиму та стилю життя хворого; дотримання дієтичних рекомендацій щодо правильного вибору продуктів харчування – лікувальне харчування з підтримкою оптимальної маси тіла пацієнта; відмова від шкідливих звичок – тютюнопаління та прийому алкоголю; підтримка ментального (когнітивного) здоров'я – психоте-

рапія; застосування кліматотерапії, водолікування, теплотікування, апаратної фізіотерапії [20-25, 37-41].

Запропонована методологія застосування комплексу фізичних реабілітаційних методик для пацієнтів із ХХН на рівні госпітального округу базується на адаптації існуючих результатів досліджень на засадах доказової медицини щодо реабілітаційної допомоги пацієнтам із ХХН [3-9, 26, 27, 34-36, 40, 41] із приведенням у відповідність до вітчизняних нормативних документів, регламентуючих реабілітаційну допомогу [1, 2].

Таким чином, розробка ефективних методів та методик у комплексній реабілітації пацієнтів із ХХН, на засадах доказової медицини є актуальною проблемою вітчизняної нефрології та галузі охорони здоров'я в цілому.

Перспективами подальших досліджень є пошук методів комплексної реабілітації пацієнтів із ХХН,

які мають доповнюватися результатами досліджень, що на засадах доказової медицини обґрунтовують можливість застосування немедикаментозних реабілітаційних методів відповідно до етапності захворювання (додіалізний період ХХН, пацієнтів із ХХН під час гемодіалізу, перитонеального діалізу та пацієнтів із трансплантованою ниркою). Важливим є також обґрунтування методики формування реабілітаційних маршрутів хворих та індивідуальних реабілітаційних планів пацієнтів із ХХН.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без фінансової підтримки.

Література:

1. Закон Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я. Верховна Рада України від 2021, № 8, ст. 59 [Інтернет]. Київ; 2021 [оновлено 2025 Січ 1; цитовано 2025 Лют 6]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text>
2. Кабінет Міністрів України. Постанова КМУ Деякі питання організації реабілітації у сфері охорони здоров'я від 16 грудня 2022р. № 1462 [Інтернет]. Київ; 2022 [цитовано 2024 Тра 22]. Доступно: [https://www.kmu.gov.ua/nps/deiaki-pytannia-orhanizatsii-reabilitatsii-u-sferi-okho-a1462?fbclid=IwAR3-GjS2A7S_A0IcFOJNG0_umFdy95HX5Kjtu-P92Xn7GYsKZUc8Ys_Vx4w%203.Kidney%20Disease:%20Improving%20Global%20Outcomes%20\(KDIG](https://www.kmu.gov.ua/nps/deiaki-pytannia-orhanizatsii-reabilitatsii-u-sferi-okho-a1462?fbclid=IwAR3-GjS2A7S_A0IcFOJNG0_umFdy95HX5Kjtu-P92Xn7GYsKZUc8Ys_Vx4w%203.Kidney%20Disease:%20Improving%20Global%20Outcomes%20(KDIG)
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 2024;105(1S): S1-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.002>. PMID: 38182286.
4. Настанова на засадах доказової медицини, створена DUODECIM Medical Publications, Ltd. Настанова 00226. Лікування хронічної хвороби нирок Настанова 00226. Лікування хронічної хвороби нирок [Інтернет]. 2017[оновлено 2017 Лют 06; цитовано 2025 Січ 26]. 11с. Доступно: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3114>
5. Clarkson MJ, Bennett PN, Fraser SF, Warmington SA. Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316(5): F856-72. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00317.2018>. PMID: 30759022.
6. Mallamaci F, D'Arrigo G, Tripepi G, Lamberti N, Torino C, Manfredini F, et al. Long-Term Effect of Physical Exercise on the Risk for Hospitalization and Death in Dialysis Patients: A Post-Trial Long-Term Observational Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(8):1176-82. DOI: <https://doi.org/10.2215/cjn.03160322>. PMID: 35878932; PMCID: PMC9435990.
7. Ferrari F, Andrade FP, Teixeira MS, Ziegelmann PK, Carvalho G, Bittencourt ESS, et al. Efficacy of six exercise-based interventions for individuals undergoing hemodialysis: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(10):2389-406. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad083>. PMID: 37118876.
8. Anding-Rost K, von Gersdorff G, von Korn P, Ihorst G, Josef A, Kaufmann M, et al. Exercise during Hemodialysis in Patients with Chronic Kidney Failure. *NEJM Evid.* 2023;2(9): EVID0a2300057. DOI: <https://doi.org/10.1056/evidoa2300057>. PMID: 38320198.
9. Zoccali C, Manfredini F, Kanbay M, Mallamaci F. Intradialysis exercise in haemodialysis patients: effective but complex and costly. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;39(1):7-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad178>. PMID: 37563086.
10. Закон Про внесення змін до Закону України «Про реабілітацію осіб з інвалідністю в Україні» щодо приведення у відповідність із деякими законодавчими актами України. Верховна Рада України від 01.12.2021р. № 1848-IX [Інтернет]. 2021[цитовано 2025 Бер 26]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1848-20#Text>
11. Співак АП. Фізична терапія у формуванні показників якості життя населення. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;1:45-9. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2022.1.13080>
12. Taylor JL, Myers J, Bonikowske AR. Practical guidelines for exercise prescription in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2023;28(6):1285-96. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10310-9>. PMID: 37071253; PMCID: PMC10847087.
13. Pella E, Sgouropoulou V, Theodorakopoulou M, Iatridi F, Boutou A, Karpeta A, et al. Cardiorespiratory fitness assessed with cardiopulmonary exercise testing in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(11):3526-33. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead272>. PMID: 37280055.
14. Naylor M, Gajjar P, Miller P, Murthy VL, Shah RV, Houstis NE, et al. Arterial Stiffness and Cardiorespiratory Fitness Impairment in the Community. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(21): e029619. DOI: <https://doi.org/10.1161/jaha.123.029619>. PMID: 37850464; PMCID: PMC10727403.
15. Oppert JM, Ciangura C, Bellicha A. Physical activity and exercise for weight loss and maintenance in people living with obesity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(5):937-49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09805-5>. PMID: 37142892.
16. Pinto AJ, Bergouignan A, Dempsey PC, Roschel H, Owen N, Gualano B, et al. Physiology of sedentary behavior. *Physiol Rev.* 2023;103(4):2561-622. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2022>. PMID: 37326297; PMCID: PMC10625842.
17. Sloan RA. Estimated Cardiorespiratory Fitness and Metabolic Risks. *Int J Environ Res Public Health.* 2024;21(5):635. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph21050635>. PMID: 38791849; PMCID: PMC11120962.
18. Soriano-Maldonado A, Diez-Fernandez DM, Esteban-Simon A, Rodriguez-Perez MA, Artes-Rodríguez E, Casimiro-Artes MA, et al. Effects of a 12-week supervised resistance training program, combined with home-based physical activity, on physical fitness and quality of life in female breast cancer survivors: the EFICAN randomized controlled trial. *J Cancer Surviv.* 2023;17(5):1371-85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11764-022-01192-1>. PMID: 35314958; PMCID: PMC10442259.
19. Fernandez-Sánchez J, Trujillo-Colmena D, Rodriguez-Castaño A, Lavin-Perez AM, Del Coso J, Casado A, et al. Effects of exercise on life satisfaction of people diagnosed with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2024;32(5):297. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08486-3>. PMID: 38637349; PMCID: PMC11026230.

20. Jones MD, Clifford BK, Stamatakis E, Gibbs MT. Exercise Snacks and Other Forms of Intermittent Physical Activity for Improving Health in Adults and Older Adults: A Scoping Review of Epidemiological, Experimental and Qualitative Studies. *Sports Med.* 2024;54(4):813-35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-023-01983-1>. PMID: 38190022.
21. Iob E, Pingault JB, Munafò MR, Stubbs B, Gilthorpe MS, Maihofer AX; et al. Testing the causal relationships of physical activity and sedentary behaviour with mental health and substance use disorders: a Mendelian randomisation study. *Mol Psychiatry.* 2023;28(8):3429-43. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02133-9>. PMID: 37479783; PMCID: PMC10618087.
22. Singh B, Olds T, Curtis R, Dumuid D, Virgara R, Watson A, et al. Effectiveness of physical activity interventions for improving depression, anxiety and distress: an overview of systematic reviews. *Br J Sports Med.* 2023;57(18):1203-9. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106195>. PMID: 36796860; PMCID: PMC10579187.
23. Heissel A, Heinen D, Brokmeier LL, Skarabis N, Kangas M, Vancampfort D, et al. Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Br J Sports Med.* 2023;57(16):1049-57. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106282>. PMID: 36731907; PMCID: PMC10423472.
24. Dastamooz S, Sadeghi-Bahmani D, Farahani MHD, Wong SHS, Yam JCS, Tham CCY, et al. The efficacy of physical exercise interventions on mental health, cognitive function, and ADHD symptoms in children and adolescents with ADHD: an umbrella review. *EClinicalMedicine.* 2023;62:102137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102137>. PMID: 37599910; PMCID: PMC10432969.
25. Lange KW, Nakamura Y, Reissmann A. Sport and physical exercise in sustainable mental health care of common mental disorders: Lessons from the COVID-19 pandemic. *Sports Med Health Sci.* 2023;5(2):151-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2023.01.005>. PMID: 36747887; PMCID: PMC9893807.
26. Kanbay M, Copur S, Yildiz AB, Tanriover C, Mallamaci F, Zoccali C. Physical exercise in kidney disease: A commonly undervalued treatment modality. *Eur J Clin Invest.* 2024;54(2): e14105. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.14105>. PMID: 37814427.
27. Bishop NC, Burton JO, Graham-Brown MPM, Stensel DJ, Viana JL, Watson EL. Exercise and chronic kidney disease: potential mechanisms underlying the physiological benefits. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(4):244-56. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00675-9>. PMID: 36650232.
28. Wilkinson TJ, Shur NF, Smith AC. «Exercise as medicine» in chronic kidney disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2016;26(8):985-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.12714>. PMID: 27334146.
29. Young HML, March DS, Graham-Brown MPM, Jones AW, Curtis F, Grantham CS, et al. Effects of intradialytic cycling exercise on exercise capacity, quality of life, physical function and cardiovascular measures in adult haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(8):1436-45. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy045>. PMID: 29608708.
30. Nagano A, Wakabayashi H, Maeda K, Kokura Y, Miyazaki S, Mori T, et al. Respiratory Sarcopenia and Sarcopenic Respiratory Disability: Concepts, Diagnosis, and Treatment. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(4):507-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1587-5>. PMID: 33786569; PMCID: PMC7799157.
31. Deligiannis A, D'Alessandro C, Cupisti A. Exercise training in dialysis patients: impact on cardiovascular and skeletal muscle health. *Clin Kidney J.* 2021;14(Suppl 2): ii25-ii33. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa273>. PMID: 33981417; PMCID: PMC8101623.
32. Song Y, Chen L, Wang M, He Q, Xue J, Jiang H. The optimal exercise modality and intensity for hemodialysis patients incorporating Bayesian network meta-analysis and systematic review. *Front Physiol.* 2022;13:945465. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.945465>. PMID: 36200055; PMCID: PMC9527310.
33. Battaglia Y, Baciga F, Bulighin F, Amicone M, Mosconi G, Storari A, et al. Physical activity and exercise in chronic kidney disease: consensus statements from the Physical Exercise Working Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2024;37(7):1735-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40620-024-02049-9>. PMID: 39269600; PMCID: PMC11519309.
34. Безрук ВВ, Іванов ДД, Фоміна СП, Андрійчук ТП, Первозванська ОІ, Андрійчук ТР. Стандартизація надання медичної допомоги дітям: спільний узгоджений локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з інфекціями сечової системи на рівні госпітального округу. *Нирки.* 2022;11(2):92-103. DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.366>
35. Безрук ВВ, Андрійчук ТП, Іванов ДД, Фоміна СП, Шкробанець ІД. Стандартизація надання медичної допомоги дітям: локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з гломерулонефритами на рівні госпітального округу. *Нирки.* 2024;13(1):2-17. DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.1.2024.436>
36. Halle M, Manfredini F, Floege J, Zoccali C. Physical exercise in haemodialysis patients: which type of exercise is more convenient? *Clin Kidney J.* 2024;17(7): sfac165. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae165>. PMID: 38979110; PMCID: PMC11229028.
37. Пиріг ЛА. Фізіотерапія в нефрологічній клініці – забута, занедбана чи непотрібна? *Нирки.* 2017;6(2):115-20. DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.6.2.2017.102791>
38. Пиріг ЛА. Облік, забезпечення лікування хворих на хронічну хворобу нирок III-V стадій і гостру ниркову недостатність: аналіз та оцінка. *Нирки.* 2020;9(4):202-5. DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.4.2020.218236>
39. Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, Carrero JJ, Cupisti A, De Waele E, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1644-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.028>. PMID: 33640205.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S): S117-S314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>. PMID: 38490803.
41. Безрук В, Іванов Д, Шкробанець І, Ринжук Л, Булик Т, Гресько М, Білоокій О. Реабілітація у нефрології: історія, сьогодення, перспективи. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2024;14(3):18-24. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.3>

METHODOLOGICAL ASPECTS AND DISPUTABLE ISSUES OF PHYSICAL REHABILITATION IN THE CONTEXT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

V. Bezruk, L. Rynzhuk, T. Bulyk, M. Hresko, O. Makarova

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

Summary.

Rehabilitation is a comprehensive set of measures designed for individuals who are, or may become, limited in their daily functioning due to health conditions or age-related changes, in interaction with their environment.

Chronic kidney disease (CKD) is defined as abnormalities in kidney structure or function that persist for more than three months and have health implications. CKD is classified based on its primary etiology, the level of glomerular filtration rate (GFR; categories G1–G5),

and the level of albuminuria (A1–A3). CKD represents a complication of renal pathologies in both pediatric and adult populations. It is characterized by a relapsing nature and chronic progression.

Occupational therapy involves the restoration, development, and/or maintenance of the skills necessary to enable individuals with functional limitations to participate in meaningful daily activities – those they wish, need, or plan to perform. This also encompasses the modification of activities and/or environmental adjustments to support functional engagement. Physical rehabilitation, as a component of occupational therapy, plays a vital role in the management of patients (both children and adults) with CKD, forming part of a multidisciplinary care plan alongside pharmacological and palliative aid. However, this area remains subject to ongoing debate and requires further methodological development.

The article provides an analytical overview and summary of selected recommendations from both international and domestic sources concerning non-pharmacological rehabilitation aid in nephrological practice. These recommendations describe a range of physical rehabilitation methods applicable to patients with CKD, intended for inclusion in individualized rehabilitation plans.

This research is conducted within the framework of a scientific project led by the Department of Pediatrics, Neonatology, and Perinatal Medicine at Bukovinian State Medical University, titled «Chronobiological and Adaptive Aspects and Peculiarities of Vegetative Regulation in Pathological Conditions in Children of Different Age Groups.» State registration number: № 0122U002245, project duration: 01.01.2022–31.12.2026.

Key words: Chronic Kidney Disease; Children, Adults, Rehabilitation Aid; Patient's Individual Rehabilitation Plan; Physical Exercises; Home Exercise; Intrahemodialysis Exercises.

Контактна інформація:

Безрук Володимир Володимирович – доктор медичних наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: bezruk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195352056>

Ринжук Лариса Василівна – кандидатка медичних наук, доцент, доцентка кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: doctor140101@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0516-5165>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8018-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202627617>

Булик Тетяна Сергіївна – кандидатка медичних наук, доцент, доцентка кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: bulyk.t@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3721-8738>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8014-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202746061>

Греско Марина Дмитрівна – кандидатка медичних наук, доцент, доцентка кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: maryna.gresko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9010-1574>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8124-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57313850900>

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

e-mail: makarova@bsmu.edu.ua

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

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

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

Contact Information:

Volodymyr Bezruk – Doctor of Medicine, PhD, MD, Professor, Professor Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: bezruk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195352056>

Larysa Rynzhuk – PhD, MD, Associate professor, Associate professor Department of Obstetric and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: doctor140101@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0516-5165>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8018-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202627617>

Tetiana Bulyk – PhD, MD, Associate professor, Associate professor Department of Obstetric and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: bulyk.t@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3721-8738>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8014-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202746061>

Maryna Hresko – PhD, MD, Associate professor, Associate professor Department of Obstetric and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: maryna.gresko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9010-1574>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-8124-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57313850900>

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

e-mail: makarova@bsmu.edu.ua

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

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

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



Надійшло до редакції 31.03.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

УДК: 616-022-053.2-08:614.21:657.92
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.30

ЯКА ВАРТІСТЬ ОДНОГО ДНЯ ЛІКУВАННЯ ПЕДІАТРИЧНОГО СЕПСИСУ?

**В. І. Снісарь, О. О. Власов,
Ю. О. Площенко, С. В. Єгоров**

Дніпровський державний медичний університет,
Комунальне підприємство «Регіональний медичний
центр родинного здоров'я» Дніпропетровської
обласної ради»»
(м. Дніпро, Україна)

Резюме

Дане дослідження представляє аналіз економічних аспектів лікування дітей із діагнозом сепсис та тяжкий сепсис. В Україні, попри значну увагу до цієї патології, наявність спеціалізованих методичних рекомендацій та нормативних документів, комплексні підрахунки витрат на госпіталізацію дітей із вказаною патологією досі відсутні.

Метою дослідження було встановлення реальних фінансових витрат на лікування важкого педіатричного сепсису та виявлення потенціалу для оптимізації процесів госпіталізації таких пацієнтів. Знання вартісних аспектів є надзвичайно важливим, враховуючи значний економічний тягар, що супроводжує лікування цієї патології. Матеріали та методи Дослідження було проведено на базі надкластерного медичного закладу – регіонального медичного центру родинного здоров'я. Аналіз витрат базувався на обробці ретроспективних даних медичної документації дітей віком 3-5 років, які перебували у відділенні інтенсивної терапії з діагнозом «важкий сепсис». У розрахунках враховано комплекс чинників, що впливають на загальні витрати лікування. Зокрема, було проаналізовано витрати на один день перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії для забезпечення точності підсумкового обрахунку загальної вартості лікування.

Результати. Середня розрахункова вартість одного дня лікування педіатричного сепсису становила 36 366 гривень. Основним фактором, що визначав витрати, залишався термін перебування дитини у відділенні інтенсивної терапії. Суттєвими змінами у структурі витрат відзначалася вартість медикаментозного забезпечення, інфузійної терапії та інших фармакологічних засобів. Мінімальна та максимальна вартість одного дня лікування варіювалася в межах 8 534 гривень залежно від особливостей клінічного випадку й тяжкості стану пацієнта.

Висновки. Лікування педіатричного сепсису є значним фінансовим викликом для сучасної системи охорони здоров'я. Необхідно здійснювати масштабні дослідження фінансової складової лікування дітей із цією патологією в різних вікових групах та закладах охорони здоров'я. Важливим кроком для оптимізації ресурсів може стати розроблення механізмів покращеної діагностики та оперативної госпіталізації таких пацієнтів. Це сприятиме не тільки зниженню фінансового навантаження на систему охорони здоров'я, але й значно поліпшить прогноз хвороби для пацієнтів.

Ключові слова: діти, сепсис, вартість лікування.

Вступ

Лікування сепсису залишається серйозним викликом для систем охорони здоров'я у всьому світі. Це пов'язано з його зростаючою частотою, підвищеною тяжкістю, складністю патофізіологічного перебігу, молекулярних і генетичних особливостей, клінічних проявів, а також зі збільшенням випадків антибіотикорезистентності патогенної флори і тривалим перебуванням пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії. У США лікування сепсису є найбільш витратною статтею витрат серед усіх патологічних станів, і ця тенденція до зростання витрат спостерігається не лише в Північній Америці, але й в інших країнах світу.

За багатьма дослідженнями були представлені детальні підрахунки медичних витрат на лікування сепсису, включно із загальними соціальними витратами та наслідками для працездатності пацієнтів після хвороби. Однак щодо педіатричного сепсису дані про витрати досить обмежені. Наприклад, дослідження Erin F. Carlton та співавторів встановило, що медіанна вартість госпіталізації однієї дитини із сепсисом становила \$26 592 (\$25 839 – \$27 346), що у 12 разів перевищує медіанну вартість госпіталізацій серед дітей (\$2199 [\$2194 –

\$2205]). Також зазначено, що гостра стаціонарна допомога при тяжкому сепсисі надає майже п'яту частину витрат на дитячі госпіталізації (18,1% із \$40,3 млрд) у США. Ці цифри, вірогідно, є заниженими, оскільки не враховують післягоспітальні затрати та втрати працездатності осіб, які доглядають за дітьми.

Незважаючи на високі витрати на лікування сепсису в цілому, між країнами існує значна варіабельність у рівні цих витрат. Саме тому дослідження, спрямовані на аналіз чинників, що впливають на вартість лікування сепсису, особливо у загальних стаціонарних відділеннях, можуть забезпечити основу для розробки, впровадження та моніторингу стратегій щодо запобігання, діагностики та лікування цього небезпечного для життя захворювання. На економічну оцінку витрат на лікування педіатричного сепсису впливають такі фактори, як вік пацієнтів, наявність супутніх хронічних захворювань та нечіткість критеріїв визначення дитячого сепсису, що ускладнює постановку діагнозу. В Україні подібні дослідження та розрахунки витрат на лікування сепсису серед пацієнтів не проводилися. У зв'язку з цим ми здійснили аналіз орієнтовної вартості лікування одного пацієнта і визначили медіанну вартість залежно від вікової категорії.

Матеріали та методи

Розрахунок витрат на лікування сепсису базувався на врахуванні багатьох факторів, що впливають на кінцеву суму витрат. Дослідження проводилося у відділенні інтенсивної терапії надкластерної лікарні, яка обслуговує великий регіон. Оцінка вартості лікування педіатричних пацієнтів із сепсисом здійснювалася ретроспективно. До аналізу залучали лише випадки сепсису, підтверджені специфічними біомаркерами. Для врахування всіх компонентів, які формують загальну суму витрат на лікування дитини, було розроблено спеціальну схему. Вона включала всі ключові економічно значущі елементи та фактори, представлені на рисунку 1.

Розрахунки проводилися на основі одного дня перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії, що дозволяло точніше визначати загальну вартість лікування. Такий підхід забезпечував деталізацію та прозорість у визначенні витрат. У ході роботи було проаналізовано медичну документацію 25 дітей віком 3-5 років із сепсисом, переважно пов'язаним із госпітальною легеневою патологією. Дослідження виключало пацієнтів із крайнім ступенем тяжкості за наявності поліорганної

недостатності. Ми визнаємо, що обсяг вибірки є обмеженим і результати не можуть бути екстрапольовані на всі медичні заклади України. Однак отримані показники дають лікарям орієнтовне уявлення про реальні витрати на лікування сепсису у дітей. Схема розрахунку дозволяє включити всі статті витрат, пов'язані з лікуванням сепсису у педіатричних пацієнтів.

Чому було обрано розрахунок саме на одну добу? Тривалість перебування дитини у відділенні інтенсивної терапії є ключовим фактором, що визначає загальні витрати. Пацієнти з інфекціями та тяжким сепсисом потребують тривалішого перебування в умовах інтенсивної терапії, що збільшує їхні витрати порівняно з іншими пацієнтами відділення. У нашому дослідженні тривалість госпіталізації дітей становила понад 8 діб. До аналізу не включалися дані про пацієнтів грудного віку та старшого шкільного віку, оскільки загальна вартість лікування для цих категорій відрізняється лише масштабами витрат на медикаменти, антибіотики та інфузійні розчини. Щодо інших витрат – на діагностику, обстеження, амортизацію обладнання та оплату праці персоналу, вони розраховувалися відповідно до стандартних тарифів лікувального закладу, як це наведено на рис. 1.

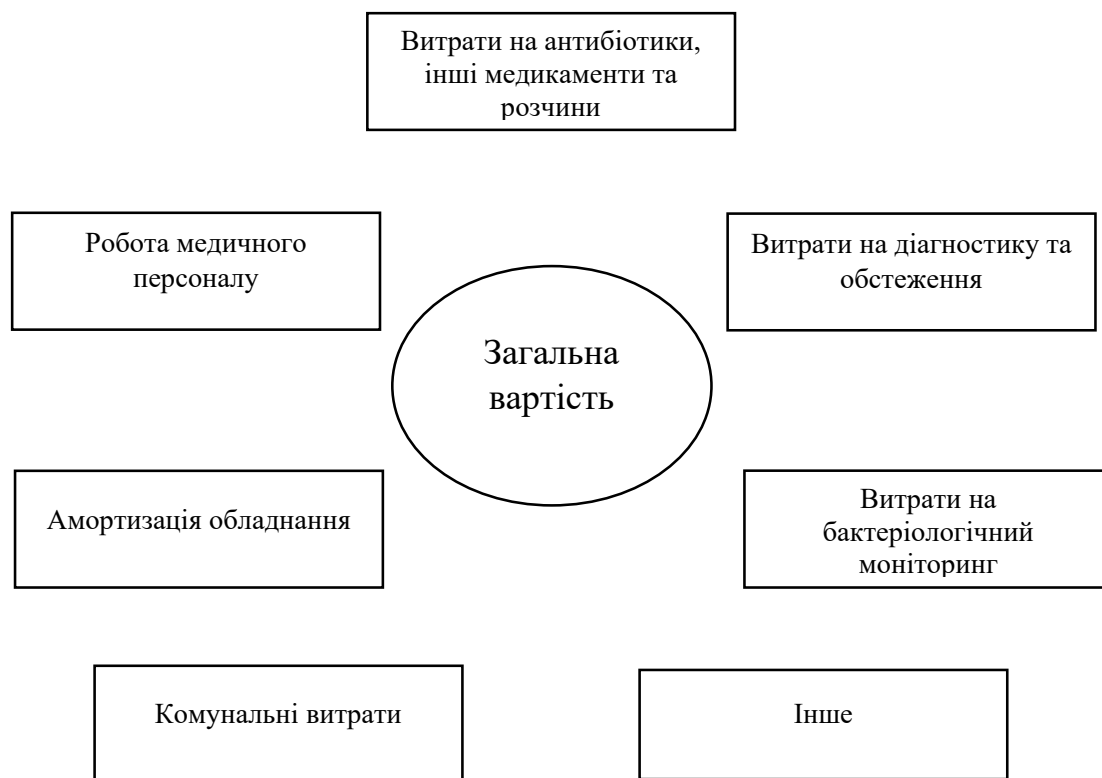


Рис. 1. Основні компоненти витрат на лікування.

Результати дослідження

Результати дослідження показали, що ми використовували критерії визначення сепсису згідно з рекомендаціями Міжнародної погоджувальної конференції 2005 року. Септичний шок у дітей характеризувався як важка інфекція, що супроводжується серцево-судинною дисфункцією (зокрема гіпотонією, порушенням перфузії та необхідністю у вазоактивній терапії). Дисфункція органів, пов'язана із сепсисом, визначалась як інфекція, яка призводить до недостатності багатьох органів.

Варто поставити питання: чому важливо оцінювати витрати на стаціонарне лікування дітей із сепсисом? Часто ці розрахунки здаються актуальними лише для економістів і адміністрації медичних закладів. Проте, забезпечуючи лікування подібних станів, важливо не лише дотримуватись міжнародних рекомендацій, а й мінімізувати поліпрагмазію. Дослідження проводилось на основі даних однієї високоспеціалізованої клініки, яка приймає дітей у критичних станах з декількох регіонів. Наші розрахунки, хоча й враховують усі сучасні

рекомендації з діагностики та лікування, можуть бути частково завищеними. Однак варто зазначити, що інші педіатричні заклади, які також дотримуються міжнародних стандартів, матимуть подібні показники. До того ж наш аналіз не охоплює післягоспітальні витрати чи економічні втрати сімей через догляд за хворою дитиною.

Усі компоненти, що впливали на підсумкову вартість лікування, були враховані: амортизація обладнання, діагностичні методи, витрати на персонал. Проте вагомий вплив на бюджет мали медикаментозне забезпечення та бактеріологічні дослідження. Важливо розуміти, що лікування дитини із сепсисом не повинно залежати від рівня лікарні. Оцінка витрат була проведена на основі одного дня стаціонарного перебування із метою подальшого коректного розрахунку загальних витрат залежно від тривалості госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії. Витрати на лікування сепсису варіюються залежно від умов медичної допомоги, віку пацієнта та тяжкості інфекції. Вік дитини істотно впливає на дані витрати, як і точність діагнозу сепсису. При цьому тяжкість стану старших дітей робить їхнє лікування майже вдвічі дорожчим, ніж у молодших пацієнтів. Це пояснюється більш серйозним перебігом інфекції, особливостями дозування препаратів для різ-

них вікових груп, станом імунної системи та можливими супутніми патологіями.

У наявних дослідженнях зазначено широкий спектр витрат у країнах з низьким, середнім та високим рівнем доходу. Однак у літературі ще не проведено системного аналізу порівняльних витрат на лікування сепсису серед новонароджених та немовлят. Додатково варто відзначити, що, за оцінками, три чверті зафіксованих випадків смерті дітей віком до 5 років припадають на перший рік життя. Це свідчить про потребу в більш детальному вивченні витрат, зумовлених лікуванням саме у цьому віковому періоді. Наразі витрати зазвичай узагальнюються для дітей до 5 років, попри суттєві відмінності у рівні загрози для життя та вікових особливостях.

З метою створення ширшого уявлення про витрати на лікування сепсису та визначення ключових витратних елементів, ми представили відповідні оцінки у тематичних розділах (табл. 1). Усвідомлюючи, що середнє значення не завжди є достатньо репрезентативним для аналізу отриманих даних, було враховано діапазон витрат – від мінімального до максимального рівня. Це дало змогу врахувати різноманітність факторів, таких як обсяг проведених обстежень, набір застосовуваних медикаментів і необхідність механічної вентиляції легень залежно від тяжкості стану пацієнтів.

Таблиця 1

Витрати лікування сепсису, важкого сепсису

Витрати на лікування на один день	Сума (грн./добу)		
	мінімальна	середня	максимальна
Витрати на медикаменти та інфузійні розчини	19573,0	25788,0	28107,0
Витрати на діагностику та обстеження	2563,0	3480,0	4155,0
Витрати на бактеріологічний моніторинг	1040,0	1465,0	1510,0
Робота медичного персоналу	2845,0	2845,0	2845,0
Амортизація обладнання, що використовується	1857,0	1967,0	1987,0
Супутні витрати	609,0	821,0	831,0
Всього	28487,0	36366,0	39435,0

Отже, виявлена різниця у витратах в основному була обумовлена придбанням медикаментів, інфузійних розчинів та інших лікарських засобів. Зазначена різниця між мінімальною та максимальною вартістю, яка становила 8534,0 гривень, переважно пов'язана з більшою тяжкістю стану пацієнта, особливостями використаних антибактеріальних та імуномодулюючих препаратів, а також із потребою у зондовому харчуванні. Підвищення витрат на діагностику та лабораторні дослідження пояснюється необхідністю проведення добового моніторингу та виконання низки біохімічних аналізів. Регулярне використання біомаркерів сепсису, таких як прокальцитонін і С-реактивний протеїн, для підтвердження діагнозу сепсису та контролю за динамікою його перебігу не виявило суттєвого фінансового впливу на лікування. Додаткове застосування ультразвукових протоколів для оцінки гемодинаміки та стану легень також показало позитивну кореляцію із загальними витратами на діагностику.

Наведений розрахунок медіанних значень витрат на лікування сепсису та важкого сепсису, які становлять 36366,0 гривень, є орієнтовною середньою величиною добових витрат. Основним чинником, що впливає на визначений діапазон витрат, є тривалість перебування дітей

у відділенні інтенсивної терапії. Також варто зазначити, що обсяг ресурсів, які витрачаються на лікування, може варіювати залежно від рівня технічного оснащення відділень інтенсивної терапії. Однак отримані розрахунки є узагальненими і можуть бути прийнятними для більшості медичних закладів.

Обговорення

У ході дослідження нами було оцінено витрати на лікування сепсису у дітей віком 3-5 років, однак до проведеного аналізу можуть бути висловлені певні зауваження. До досліджуваної групи включалися лише діти зі стандартною формою сепсису, без урахування супутніх захворювань та інших додаткових чинників, які могли б суттєво вплинути на загальну суму витрат. Крім того, ми не брали до уваги витрати, пов'язані з інтеграцією даних пацієнтів до електронної медичної бази, а також додаткове навантаження на персонал відділення невідкладної та інтенсивної терапії. Інші можливі додаткові витрати також не були враховані.

Економія коштів, однак, може бути досягнута шляхом зменшення частоти хронічних ускладнень або погіршень стану пацієнтів, яких можна уникнути завдяки

своєчасній діагностиці та лікуванню сепсису. Ці аспекти ставлять під сумнів коректність обчислення остаточного рівня економії, оскільки реальні витрати можуть виявитися як нижчими, так і вищими за попередню оцінку. У зв'язку з цим ми вважаємо, що автоматизований облік витрат не лише не стане додатковим тягарем, але й сприятиме кращому контролю за фінансами, що забезпечить значну оптимізацію витрат. Варто зазначити, що загальний рівень витрат на лікування сепсису є достатньо високим у більшості лікарень, причому існує значна варіабельність в обсязі цих витрат.

Для підвищення ефективності лікування важливо впровадити уніфіковані протоколи, які забезпечували б оперативну діагностику сепсису у дітей. Такі протоколи повинні також регламентувати подальші дії медичного персоналу з високим ступенем координації між різними відділеннями. Це дасть змогу своєчасно госпіталізувати пацієнтів до дитячих відділень інтенсивної терапії та призначати необхідне лікування якомога швидше.

Отримані дані демонструють середньодобову вартість лікування дітей із сепсисом, що дозволяє розраховувати підсумкові витрати залежно від тривалості перебування пацієнта у стаціонарі. Важливо зазначити, що нинішні витрати на лікування сепсису у кілька разів перевищують витрати на лікування інших дитячих захворювань і зростають утричі швидше порівняно з іншими патологіями [18].

Ми здійснили груповий аналіз витрат для виявлення розбіжностей у цифрах, а також для визначення середньодобових витрат і їх відхилень незалежно від року дослідження. Усі розрахунки базувалися на реальних медичних витратах за період перебування дитини в лікарні. Було встановлено, що загальна сума витрат на лікування дитини у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії є нижчою за дані, наведені в літературі. Водночас при розрахунку витрат за десятиденний період перебування у відділенні інтенсивної терапії наші показники відповідають літературним або незначно від них відрізняються. Порівняння з даними дослідження Rockville демонструє

наступні витрати: \$1830 для лікування сепсису, \$2193 – для тяжкого сепсису, та \$3087 – у випадках септичного шоку. Автор також зазначає, що з 2013 року спостерігається суттєве зростання середніх щоденних витрат на лікування хворих у стаціонарах.

Коли йдеться про загальні витрати на лікування педіатричного сепсису в лікарнях, вони перевищують витрати на лікування інших захворювань більш ніж удвічі та зростають утричі швидше порівняно з іншими випадками госпіталізації. Для прикладу, середня вартість перебування дитини у педіатричному відділенні в США не перевищувала \$2199. У наше дослідження не включали пацієнтів із крайнім ступенем тяжкості – всі діти вижили. Однак, якщо враховувати серйозність захворювання, зокрема випадки септичного шоку або поліорганної недостатності, то витрати на лікування сепсису можуть зрости в кілька разів. Це відповідає літературним даним, де середня вартість одного дня перебування у відділенні інтенсивної терапії для пацієнтів із раннім сепсисом становить \$2844 (середня вартість за день перебування у відділенні інтенсивної терапії для пацієнтів з раннім сепсисом) [22].

На завершення варто підкреслити, що між медичними закладами існує суттєва диференціація у витратах на лікування сепсису, що вимагає подальших досліджень задля формування цілісного уявлення про структуру витрат, а також розуміння шляхів підвищення якості допомоги при педіатричному сепсисі. Такі дослідження мають потенціал стати основою для обґрунтування, розробки й моніторингу ініціатив, спрямованих на профілактику, діагностику та терапію цієї серйозної патології, якій великою мірою можна запобігти. Незважаючи на значні досягнення у вивченні педіатричного сепсису, багато аспектів залишаються малодослідженими. Важливо зауважити, що економічному виміру даного захворювання в Україні досі приділялося недостатньо уваги. Отже, сподіваємося, що це дослідження слугуватиме важливим першим етапом на шляху до інтеграції потенційних економічно ефективних стратегій лікування педіатричного сепсису.

Література:

1. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 update on sepsis and septic shock in adult patients: Management in the emergency department. *J Clin Med.* 2023;12(9):3188. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12093188>. PMID: 37176628; PMCID: PMC10179263
2. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb –. Statistical Brief № 204 [Internet]. 2016 [cited 2025 Feb 8]; Torio CM, Moore BJ. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013. Available from: <https://hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb204-Most-Expensive-Hospital-Conditions.jsp>. PMID: 27359025.
3. Luijckx ECN, van der Slikke EC, van Zanten ARH, Ter Maaten JC, Postma MJ, Hilderink HBM, et al. Societal costs of sepsis in the Netherlands. *Crit Care.* 2024;28(1):29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-024-04816-3>. PMID: 38254226; PMCID: PMC10802003.
4. Skei NV, Moe K, Nilsen TIL, Aasdahl L, Prescott HC, Damas JK, et al. Return to work after hospitalization for sepsis: a nationwide, registry-based cohort study. *Crit Care [Internet].* 2023;27(1):443. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04737-7>. PMID: 37968648; PMCID: PMC10652599.
5. Carlton EF, Barbaro RP, Iwashyna TJ, Prescott HC. Cost of pediatric severe sepsis hospitalizations. *JAMA Pediatr [Internet].* 2019;173(10):986-7. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2570>. PMID: 31403673; PMCID: PMC6692673.
6. Carlton EF, Weiss SL, Prescott HC, Prosser LA. What's the cost? Measuring the economic impact of pediatric sepsis. *Front Pediatr.* 2021;9:761994. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.761994>. PMID: 34869119; PMCID: PMC8634593.
7. van den Berg M, van Beuningen FE, Ter Maaten JC, Bouma HR. Hospital-related costs of sepsis around the world: A systematic review exploring the economic burden of sepsis. *J Crit Care.* 2022;71:154096. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154096>. PMID: 35839604.
8. Hollenbeak CS, Henning DJ, Geeting GK, Ledebor NA, Faruqi IA, Pierce CG, et al. Costs and consequences of a novel emergency department sepsis diagnostic test: The IntelliSep Index. *Crit Care Explor.* 2023;5(7): e0942. DOI: <https://doi.org/10.1097/ccx.0000000000000942>. PMID: 37465702; PMCID: PMC10351935.

9. Wiens MO, Kumbakumba E, Kissoon N, Ansermino JM, Ndamira A, Larson CP. Pediatric sepsis in the developing world: challenges in defining sepsis and issues in post-discharge mortality. *Clin Epidemiol.* 2012;4:319-25. DOI: <https://doi.org/10.2147/clep.s35693>. PMID: 23226074; PMCID: PMC3514048.
10. Carlton EF, Weiss SL, Prescott HC, Prosser LA. What's the Cost? Measuring the Economic Impact of Pediatric Sepsis. *Front. Pediatr.* 2021;9:761994. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.761994>
11. Schlapbach LJ, Kissoon N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr.* 2018;172(4):312-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5208>
12. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.pcc.0000149131.72248.e6>. PMID: 15636651.
13. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2): e52-106. DOI: <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002198>. PMID: 32032273.
14. Salman O, Procter SR, McGregor C, Paul P, Hutubessy R, Lawn JE, et al. Systematic review on the acute cost-of-illness of sepsis and meningitis in neonates and infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(1):35-40. DOI: <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002500>. PMID: 31738319.
15. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-35. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31593-8). PMID: 27839855; PMCID: PMC5161777.
16. Anh DD, Riewpaiboon A, Tho LH, Kim SA, Nyambat B, Kilgore P. Treatment costs of pneumonia, meningitis, sepsis, and other diseases among hospitalized children in Viet Nam. *J Health Popul Nutr.* 2010;28(5):436-42. DOI: <https://doi.org/10.3329/jhpn.v28i5.6151>. PMID: 20941894; PMCID: PMC2963765.
17. Robba C, Wong A, Poole D, Al Tayar A, Arntfield RT, Chew MS, et al. Basic ultrasound head-to-toe skills for intensivists in the general and neuro intensive care unit population: consensus and expert recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2021;47(12):1347-67. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06486-z>. PMID: 34787687; PMCID: PMC8596353.
18. O'Brien J. The Cost of Sepsis. CDC's Safe Healthcare Blog [Internet]. 2015 [update 2024 Apr 24; cited 2025 Feb 15]. Available from: <https://blogs.cdc.gov/safehealthcare/the-cost-of-sepsis/>.
19. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Overview of the National (Nationwide) Inpatient Sample (NIS). H-CUP. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) [Internet]. 2013 [cited 2025 Feb 9]. Available from: <https://hcup-us.ahrq.gov/nisoverview.jsp>
20. CMS.gov. Centers for Medicare and Medicaid Services [Internet]. [cited 2025 Feb 2]. Available from: <http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Medicare-Provider-Charge-Data/In>
21. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(7):686-93. DOI: <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3182917fad>. PMID: 23897242.
22. Teres D, Rapoport J, Lemeshow S, Kim S, Akhras K. Cost of care associated with early sepsis (first 24-hours of ICU admission) in a United States medical center. In: 21st International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. *Crit Care.* 2001;5(Suppl 1): P258. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc1323>

WHAT IS THE COST OF ONE DAY OF TREATMENT FOR PEDIATRIC SEPSIS?

V. Snisar, O. Vlasov, Y. Ploschenko, S. Yegorov

**Dnipro State Medical University, Municipal Enterprise «Regional Medical Center of Family Health
of the Dnipropetrovsk Regional Council»
(Dnipro, Ukraine)**

Summary.

This study assessed the cost range associated with the treatment of pediatric patients diagnosed with sepsis and severe sepsis. In Ukraine, attention to pediatric sepsis has increased: clinical guidelines have been published and official protocols approved. However, to date, no cost analyses of hospitalization and treatment for children with such a severe condition have been performed. Therefore, the aim of this study was to evaluate the current expenses associated with the treatment of severe sepsis in children and to explore potential strategies for reducing the total cost of hospitalization. While it is recognized that the care and treatment of these patients incurs substantial economic costs, quantifying these expenses remains essential.

Materials and Methods. This single-center study was conducted at a supracluster hospital serving as a medical hub for a large region. The cost assessment of sepsis treatment considered a wide range of variables contributing to the total expenditure. Calculations were performed in the pediatric intensive care unit (PICU), where children with severe sepsis were managed. The analysis was prospective, based on medical records of children aged 3 to 5 years, with all cost components included to determine the comprehensive treatment cost. Expenses were calculated per day of PICU stay, allowing for a more accurate estimation of the total cost of care for a child with sepsis.

Results. The median daily cost of treating sepsis or severe sepsis was 36,366.0 Ukrainian hryvnia. The overall expenditure was largely influenced by the timing of the child's admission to the PICU. Variability in costs primarily stemmed from differences in expenditures on pharmaceuticals, including infusion solutions and other medications. The discrepancy between the minimum and maximum costs of pharmacological treatment amounted to 8,534.0 hryvnia and was directly correlated with the severity of the patient's condition.

Conclusions. Currently, the modern treatment of pediatric sepsis represents a significant economic burden for healthcare institutions. Large-scale, multicenter studies evaluating the cost of treating pediatric patients across various age groups and facilities are urgently needed. Additionally, the development of strategies for early diagnosis and timely hospitalization of children with sepsis is essential, as such measures may significantly reduce the overall healthcare expenditure associated with this condition.

Keywords: Children, Sepsis, Cost of Treatment.

Контактна інформація:

Снісарь Володимир Іванович – д.мед.н., професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)

e-mail: visnisar@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1304-4665>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58961305300>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/Q-7468-2016>

Власов Олексій Олександрович – д.мед.н., професор, генеральний директор КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна)

e-mail: Vlasovalexey75@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JTS-9960-2023>

Площенко Юлія Олександрівна – к.мед.н., доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)

e-mail: ploshchenkoyulia@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0538-0164>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58404518400>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AES-1481-2022>

Єгоров Сергій Валерійович – к.мед.н., завідувач відділення інтенсивної терапії та еферентних методів лікування гострих і хронічних інтоксикацій КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна)

e-mail: yegorov.dp.ua@gmail.com

https://orcid.org/0009-0004-5002-0947

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/MGB-3459-2025>

Contact information:

Volodymyr Snisar – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1304-4665>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58961305300>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/Q-7468-2016>

Oleksii Vlasov – Professor, Doctor of Science, Head chief Municipal enterprise «Regional Medical Centre of Family Health of Dnipropetrovsk Regional Council» (Dnipro, Ukraine)

e-mail: Vlasovalexey75@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JTS-9960-2023>

Yuliia Ploshchenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail: ploshchenkoyulia@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0538-0164>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58404518400>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AES-1481-2022>

Serhii Ehorov – Candidate of Medical Sciences, head of the department of intensive therapy and efferent methods of treatment of acute and chronic intoxications in Municipal enterprise «Regional Medical Center of Family Health» of the Dnipropetrovsk Regional Council (Dnipro, Ukraine)

e-mail: yegorov.dp.ua@gmail.com

https://orcid.org/0009-0004-5002-0947

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/MGB-3459-2025>



Надійшло до редакції 20.02.2025 р.

Підписано до друку 20.06.2025 р.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК: 616.24-008.331.1-053.31-02-06:618.3:616.8-009.24
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.31

**М. О. Гончарь, А. Д. Бойченко,
О. Ю. Железняков, Д. В. Шевель**

Харківський національний медичний університет
(м. Харків, Україна)

**ДО МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ
ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЛЕГЕНЕВОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ
ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У МАТЕРІ:
КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Резюме

Персистуюча легенева гіпертензія новонароджених (ПЛГН) є серйозним ускладненням порушеної гемодинамічної адаптації після народження, що супроводжується тяжкою гіпоксемією та високим ризиком смертності. Одним із факторів ризику розвитку ПЛГН є преєклампсія у матері, частота якої зростає під впливом хронічного психоемоційного стресу. В умовах повномасштабної війни в Україні зростання соціального стресу серед вагітних жінок може відігравати ключову роль у патогенезі серцево-судинних розладів у новонароджених.

Мета дослідження: Проаналізувати можливі механізми формування легеневої гіпертензії у новонародженого від жінки з преєклампсією шляхом співставлення даних власного клінічного спостереження з інформацією сучасних літературних джерел.

Матеріали та методи. Аналіз власного клінічного спостереження. Комплекс клініко-діагностичних заходів включав: анкетування вагітної з використанням стандартизованих психометричних шкал Спілбергера–Ханіна та HADS, клінічні та лабораторні методи дослідження, доплерокардіографію, нейросонографію. Дослідження проводились відповідно до етичних норм та принципів, що регулюють медичні дослідження людини.

Результати дослідження та їх обговорення. У статті представлено власне клінічне спостереження, яке ілюструє у новонародженої дитини з відкритою артеріальною протокою, відкритим овальним вікном розвиток синдрому персистуючого фетального кровообігу з високою легеневою гіпертензією, як аномалію гемодинамічної адаптації, що не виключає зв'язок з гіпертензивними розладами у матері під час вагітності на тлі ендотеліальної дисфункції. У вагітної з преєклампсією, за результатами анкетування з використанням шкал Спілбергера–Ханіна, виявлено високий рівень ситуативної й особистісної тривожності, за шкалою HADS – підвищені показники тривожності за відсутності клінічно значущих проявів депресії, що свідчить про виражене психоемоційне напруження.

Висновки. Представлений клінічний випадок демонструє розвиток персистуючої легеневої гіпертензії новонародженого у доношеної дитини на тлі тяжкої преєклампсії у матері, що виникла в умовах хронічного психоемоційного стресу під час воєнних дій в Україні. Ключовими патогенетичними ланками формування ПЛГН у новонародженого є плацентарна недостатність, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, ендотеліальна дисфункція, порушення продукції вазоактивних речовин та антенатальна експозиція до стресового середовища.

Ключові слова: персистуюча легенева гіпертензія новонароджених; преєклампсія; соціальний стрес; ендотеліальна дисфункція.

Вступ

Персистуюча легенева гіпертензія новонароджених (ПЛГН) – це патологічний стан, який виникає саме через порушення гемодинамічної адаптації після народження, що характеризується значним підвищенням тиску в легеневій артерії. Це призводить до шунтування крові справа-наліво через овальне вікно та артеріальну протоку, що викликає важку гіпоксемію, яка не коригується за допомогою респіраторної терапії [1, 18, 19]. Золотим стандартом діагностики є доплерокардіографія, яка дозволяє діагностувати легеневу гіпертензію та визначитися з напрямом шунтування на рівні фетальних комунікацій, що є диференційно діагностичним критерієм ПЛГН [1].

Актуальність цієї проблеми обумовлена високими рівнями смертності та захворюваності серед новонароджених, асоційованими з ПЛГН. Загальна частота ПЛГН становить 1,8 випадку на 1000 живонароджених [2].

Гіпертензивні розлади під час вагітності (ГРВ) належать до найпоширеніших ускладнень, що зустрічаються у 5-10% вагітних жінок по всьому світу [3, 20]. Вони є суттєвим фактором ризику для здоров'я матері та плода, зокрема можуть призводити до серйозних пе-

ринатальних наслідків. Одним із таких захворювань є преєклампсія – мультисистемний прогресуючий розлад, що належить до ГРВ і характеризується артеріальною гіпертензією та протеїнурією.

Повномасштабна війна в Україні спричинила глибокі соціальні та психоемоційні потрясіння для мільйонів громадян. Особливо вразливою групою населення в умовах тривалого стресу залишаються вагітні жінки, які перебувають у фізіологічно чутливому періоді життя. Хронічний психоемоційний стрес, викликаний військовими діями, втратою домівки, розлукою з близькими та нестабільністю соціального середовища, може мати негативні наслідки для перебігу вагітності та здоров'я матері й дитини.

В умовах соціального стресу, як показують сучасні дослідження, ризик розвитку преєклампсії може зростати внаслідок активації стрес-індукованих механізмів.

Мета дослідження. Метою дослідження було проаналізувати можливі механізми формування легеневої гіпертензії у новонародженого від жінки з преєклампсією шляхом співставлення даних власного клінічного спостереження з інформацією сучасних літературних джерел.

Матеріал та методи

Аналіз власного клінічного спостереження, даних обстеження новонародженого з діагнозом: «Персистуюча легенева гіпертензія новонароджених». Комплекс клініко-діагностичних заходів включав: клінічні та лабораторні методи дослідження, доплерокардіографію, нейросонографію. Для оцінки рівня тривожності у вагітної були використані стандартизовані психометричні інструменти: шкала Спілбергера-Ханіна для визначення рівнів ситуативної та особистісної тривожності та шкала HADS для оцінки тривожних і депресивних симптомів. У роботі використані сучасні рекомендації до діагностики, менеджменту новонароджених з персистуючим фетальним кровообігом. Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету встановлено, що зазначені дослідження проводились відповідно до етичних норм та принципів, що регулюють медичні дослідження людини.

Клінічне спостереження

Новонароджена К. від I вагітності, яка перебігала на тлі плацентарної дисфункції, тяжкої прееклампсії, олігогідрамніону, синдрому затримки росту плода (СЗРП) у жінки 33 років. Пренатально патології серцево-судинної системи встановлено не було. Пологи I, фізіологічні у терміні гестації 37 тижнів. Навколоплідні води – прозорі.

При народженні стан дитини важкий, що обумовлено респіраторними порушеннями, низькою масою тіла. Оцінка за шкалою Апгар: на 1-й хвилині – 5 балів, на 5-й хвилині – 7 балів. Маса тіла при народженні становила 1980 г, зріст – 45 см, окружність голови – 29 см, окружність грудної клітки – 27 см. У пологовій залі проведено реанімаційні заходи в обсязі відповідно до сучасних рекомендацій European resuscitation council 2021, після чого дитина переведена до ВАІТН на неінвазивну ШВЛ, у першу годину життя з лікувальною метою введення Куросурф 100 мг/кг відповідно до стандартів.

На момент переведення у ВАІТН стан дитини вкрай тяжкий за рахунок респіраторної недостатності, патологічної неврологічної симптоматики на тлі низької маси тіла при народженні. У неврологічному статусі відзначається пригнічення центральної нервової системи, фотореакції збережені, рухова активність знижена, гіпореклексія, гіпотонія.

Шкірні покриви мали блідо-рожевий колір з ціанотичним відтінком. Слизові оболонки – блідо-рожеві, вологі. Еластичність шкіри та тургор були знижені. Набряків не відзначалося. Аускультативно в легенях – проводиться у всі відділи рівномірно, ослаблене, провідні хрипи. Тони серця приглушені, ритмічні. ЧСС 122 за хвилину, пульс слабого наповнення. АТ 62/31 мм рт.ст. Сатурація кисню 88%. Перфузія нігтьових лож була знижена, СБП більше 4 сек. Живіт дещо дутий, печінка на 1,0 см нижче краю реберної дуги, селезінка не пальпувалася.

У відділенні розпочато інфузійну, антибактеріальну та гемостатичну терапію, призначено ентеральне харчування. Через 2 годин було відмічено зростання залежності від кисню. КЛС: рН – 7,29; рСО₂ – 37,2 мм рт.ст.; рО₂ – 33 мм рт.ст.; НСО₃ – 17,7; ВЕ – (–8,2) ммоль/л. Дитина переведена на традиційну ШВЛ.

Дані додаткових методів дослідження:

Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 210 г/л, еритроцити – $5,2 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 162×10^9 /л,

лейкоцити – $7,9 \times 10^9$ /л, п/я – 2%, с/я – 63%, еозинофіли – 4%, лімфоцити – 28%, моноцити – 3%.

Глюкоза крові – 3,5 ммоль/л.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 39,42 г/л, загальний білірубін – 8,91 мкмоль/л, прямий – 1,65 мкмоль/л, непрямий – 7,26 мкмоль/л, АЛТ – 7,14 Од/л, АСТ – 47,89 Од/л, креатинін 101,82 ммоль/л, сечовина 10,73 ммоль/л, КФК-МВ 23,8 Од/л, КФК 141 Од/л.

С-реактивний білок – 14,7 мг/л.

Протромбіновий час – 16,5 с, Міжнародне нормалізоване відношення 1,32, протромбіновий індекс 60,5%.

Клінічний аналіз сечі: кількість – 10,0 мл, колір – жовтий, прозорість – прозора, щільність – 1015, рН – слабко-лужна, білок – немає, глюкоза – не знайдено, еритроцити – поодинокі в препараті, лейкоцити – 2-3 в полі зору, епітелій – перехідний, 2-3 в полі зору.

Бактеріологічне дослідження крові на стерильність – кров стерильна.

Бактеріологічне дослідження з вуха 06.09.2024 – Посів росту не дав.

Таким чином, дані клінічних і біохімічних досліджень в межах вікової норми.

Рентгенографія ОГК: виявлено тимомегалію.

ДЕХОКГ (друга доба життя): ДдЛШ – 17,0 мм, ДсЛШ – 12,0 мм, ТзсЛШ – 3,4-4,0 мм, Тмшп – 3,4-4,0 мм, ФВ 57%, АД 27-29%, ДЛП – 12,1 мм, ДдПШ – 14,9 мм, ДПП – 14,0 мм, дАо – 9,0 мм, Ар кл. Ао – 4,0 мм рт.ст., Ар кл. ЛА – 6,0 мм рт.ст., середній тиск в ЛА 46 мм рт.ст., Ар нисх. Ао – 11,9 мм рт.ст. Зниження скоротливої здатності міокарда. Помірна дилатація правих камер серця. Трикуспідальна регургітація I ст. Відкрите овальне вікно 2,4 мм, право-лівий скид. ВАП 2,6 мм. Кровотік у черевній аорті пульсуючий. Висновок: ехоознаки персистуючого фетального кровообігу, ВАП, відкрите овальне вікно, легенева гіпертензія (висока).

ДЕХОКГ (четверта доба): ДдЛШ – 18,0 мм, ДсЛШ – 12,0 мм, ТзсЛШ – 3,4-4,0 мм, Тмшп – 3,4-4,0 мм, ФВ 57-59%, АД 27-29%, ДЛП – 18,0 мм, ДдПШ – 15,6 мм, ДПП – 15,0 мм, дАо – 10,1 мм, Ар кл. Ао – 4,6 мм рт.ст., Ар кл. ЛА – 6,4 мм рт.ст., середній тиск в ЛА 40-42 мм рт.ст., Ар нисх. Ао – 8,9 мм рт.ст. У динаміці зберігається дилатація правих камер серця. Відкрите овальне вікно 2,4 мм, персистуючий скид. ВАП 3,1 мм. Кровотік у черевній аорті пульсуючий. Висновок: ехоознаки персистуючого фетального кровообігу, ВАП, відкрите овальне вікно, легенева гіпертензія (висока). Порушення діастолічної функції шлуночків за I типом (уповільненої релаксації) рис 1.

Таким чином, дані ДЕХОКГ підтвердили діагноз персистуючої легеневої гіпертензії новонароджених, невід'ємною патогномонічною ознакою якого є праволівий напрямок скиду крові через плодові комунікації.

Нейросонографія: Помірне підвищення ехогенності мозкової паренхіми, переважно перивентрикулярних зон. Структури мозку диференційовані, малюнок чіткий. VD = 1,8 мм, VS = 1,7 мм, VT = 1,8 мм. Малюнок боріз і звивин збіднених. IR ПМА = 0,82, IR вена Галена = 0,13. Стовбурові структури і мозочок не змінені. Висновок: ехоознаки набряку перивентрикулярних зон, гіперрезистивний тип церебральної гемодинаміки.

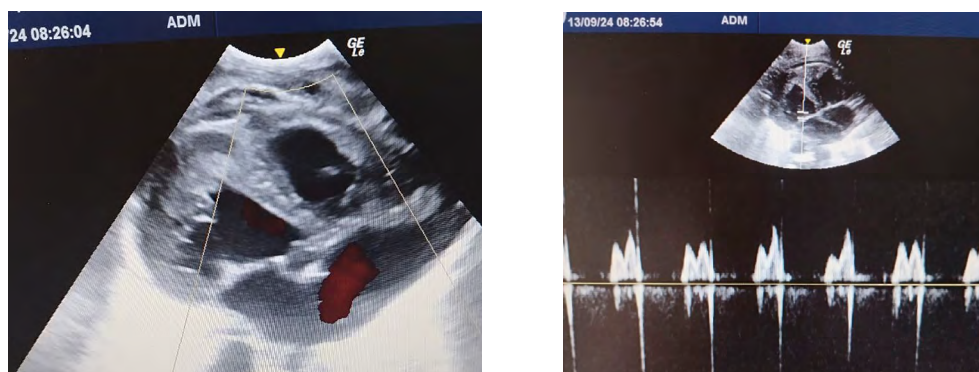


Рис. 1. ДЕХОКГ новонародженого К., 4-а доба життя. Порушення діастолічної функції шлуночків за типом уповільненої релаксації

Проводилося лікування основного захворювання відповідно до сучасних протоколів надання медичної допомоги новонародженим та симптоматична терапія. На 6-у добу життя стан дитини стабілізований, при проведенні ДЕХОКГ: ДдЛШ – 17,1 мм, Тзслш – 3,4-4,0 мм, Тмшп – 3,4-4,0 мм, ФВ 64%, Δ Д 32%, ДЛП – 12,7 мм, ДдПШ – 15,0 мм, ДПП – 15,0 мм, дАо – 10,1 мм, Δ р кл. Ао – 4,4 мм рт.ст., Δ р кл. ЛА – 4,6 мм рт.ст., середній тиск в ЛА 32 мм рт.ст., Δ р нисх. Ао – 9,9 мм рт.ст. Відкрите овальне вікно 2,4 мм, скид ліво-правий. ВАП 1,9 мм. Висновок: Відкрита артеріальна протока, відкрите овальне вікно, помірна легенева гіпертензія, скоротлива здібність міокарда задовільна, нормалізація діастолічної функції шлуночків.

У вагітної з преєклампсією, за результатами анкетування з використанням шкали Спілбергера–Ханіна, виявлено високий рівень як ситуативної, так і особистісної тривожності. Згідно з опитуванням за шкалою HADS, встановлено підвищений рівень тривожності при відсутності клінічно значущих ознак депресивного стану. Отримані дані свідчать про наявність вираженого психоемоційного напруження в обстежуваній вагітній.

Таким чином, наведене клінічне спостереження ілюструє у новонародженої дитини з відкритою артеріальною протокою, відкритим овальним вікном розвиток синдрому персистуючого фетального кровообігу з високою легеневою гіпертензією, як аномалію гемодинамічної адаптації, що не виключає зв'язок з гіпертензивними розладами у матері під час вагітності на тлі ендотеліальної дисфункції. Це обумовлює необхідність регулярного спостереження у подібних випадках за такими вагітними та планової пренатальної УЗ-діагностики стану плода з урахуванням високого ризику народження дитини з ускладненим періодом гемодинамічної адаптації до позаутробного життя та потенційно несприятливого перебігу захворювання.

Результати дослідження та обговорення

Преєклампсія є системним захворюванням, що охоплює декілька органів та систем і вимагає як негайного, так і довготривалого медичного спостереження [9]. В її основі полягають порушення імунної регуляції, що обумовлюють атипичну інвазію цитотрофобласту та неповноцінне ремоделювання спіральних артерій. Це призводить до формування високорезистентного кровотоку, недостатньої перфузії плаценти та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.

Відповіддю на плацентарну гіпоперфузію стає вивільнення біологічно активних речовин, зокрема ва-

зоактивних та ангіогенних факторів, що стимулюють підвищення артеріального тиску у матері з метою підтримання плацентарного кровотоку. У той же час активація факторів, таких як плацентарний фактор росту та ендотеліальний фактор росту, сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції. Це супроводжується мікросудинними ураженнями, тромбозами, поліорганною ішемією та посиленням оксидативного стресу – компонентами, що визначають тяжкість перебігу преєклампсії [3, 16].

Ендотеліальна дисфункція, що є характерною для вагітних із преєклампсією, а також для жінок із наявною серцево-судинною патологією, розглядається як один із провідних механізмів, що обумовлює підвищений ризик кардіоваскулярних ускладнень як у матері, так і в новонародженого [4]. Встановлено, що оксидативний стрес відіграє ключову роль у розвитку ендотеліальної дисфункції при преєклампсії, спричиняючи порушення транспорту кисню до плода та внутрішньоутробну гіпоксію, наслідком чого може бути формування серцево-судинних розладів у дітей у післяпологовому періоді [4, 17]

Оксидативний стрес може бути посилений внаслідок впливу зовнішніх факторів, серед яких важливу роль відіграє соціальний стрес. Як гострий, так і хронічний стрес запускають складні нейроендокринні механізми, активуючи гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь і симпатoadреналову систему. Це призводить до підвищеного рівня кортизолу, адреналіну та норадреналіну, що є причиною розвитку судинної дисфункції, порушення плацентарного кровотоку, преєклампсії, артеріальної гіпертензії та аритмій. Надмірна продукція кортизолу змінює механізми регуляції кровообігу між матір'ю і плодом, що призводить до плацентарної недостатності.

В умовах військових конфліктів ці процеси набувають особливої гостроти через значне підвищення рівня психологічного стресу серед вагітних жінок, що може спричинити більш високі показники розвитку преєклампсії. У країнах, що переживають військові конфлікти, спостерігаються високі рівні депресії та посттравматичного стресового розладу (ПТСР) серед населення, особливо серед вагітних жінок [5].

За результатами дослідження, проведеного в лікарні міста Тангеранг (Індонезія), виявлено, що вагітні жінки, які переживають підвищений рівень стресу, мають більший ризик розвитку преєклампсії. У дослідженні, в якому для оцінки рівня стресу було використано опитувальник DASS-42, показано, що більшість жінок, які перенесли

пreeкламсію, мали помірний або високий рівень стресу. Натомість серед жінок контрольної групи, у яких не було пreeкламсії, більшість мали нормальний рівень стресу. Статистичний аналіз показав значущий зв'язок між рівнем стресу та виникненням пreeкламсії ($p = 0.000$). Це свідчить про те, що навіть помірний стрес може підвищувати ризик розвитку цього ускладнення вагітності. Результати дослідження свідчать, що одним із патофізіологічних механізмів, який опосередковує вплив стресу на розвиток пreeкламсії, є активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що супроводжується надмірною секрецією глюкокортикоїдів і катехоламінів, зокрема кортизолу та адреналіну, які можуть сприяти виникненню артеріальної гіпертензії та ускладнень перебігу вагітності [6, 12, 14].

Ці дезадаптивні процеси можуть обумовити розвиток гіпоксії плода та призводити до тяжких перинатальних наслідків, таких як затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), передчасні пологи, олігогідрамніон, відшарування плаценти, дистрес плода та внутрішньоутробна загибель [7, 15].

Ще у 1993 році була сформульована гіпотеза Баркера, згідно з якою материнська гіпертензія або порушення плацентарного кровопостачання можуть бути ключовими факторами програмування підвищеного ризику розвитку артеріальної гіпертензії, серцево-судинної патології та інсульту у дітей, народжених від матерів з ГРВ [8, 13, 14]. Сьогодні ця теорія отримала підтвердження як експериментальними, так і епідеміологічними дослідженнями [9]. Цей зв'язок можна пояснити багатфакторною взаємодією різних механізмів, серед яких важливу роль відіграють генетичні чинники та особливості навколишнього середовища [4].

Дозрівання міокардіальних клітин плода значною мірою залежить від гормональної регуляції та внутрішньоутробного гемодинамічного навантаження. У разі пreeкламсії спостерігається підвищення постнавантаження на серце плода, що зумовлено зростанням плацентарного судинного опору. Це сприяє раннім, клінічно безсимптомним змінам у серці плода, зокрема атипичному прискоренню дозрівання кардіоміоцитів, що, у свою чергу, призводить до гіпертрофії міокарда та ремоделювання серцевих структур.

У плодів, народжених від матерів із пreeкламсією, виявлено збільшення розмірів серця, гіпертрофію шлуночків, підвищений індекс скоротливої здатності міокарду, а також морфологічні зміни, подібні до тих, що спостерігаються при затримці внутрішньоутробного розвитку. Зокрема, було зареєстровано дилатацію коронарних артерій при народженні, потовщення стінок шлуночків, а також підвищення рівнів біомаркерів кардіального ураження – таких як N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону (NT-proBNP), тропоніну I та гомоцистеїну, що свідчить про раннє ендотеліальне запалення та пошкодження кардіоміоцитів [10]. Ці структурно-функціональні зміни серця, ймовірно, не є наслідком лише передчасного народження, а можуть відображати прямий вплив гіпертензивних розладів під час вагітності на розвиток серцево-судинної системи плода [9].

Вплив пreeкламсії на системний та легеневий кровообіг, ймовірно, має постійний характер, згідно з дослі-

дженням, у якому оцінювали тиск у легеневій артерії; зокрема, у дітей, народжених від матерів з пreeкламсією, тиск у легеневій артерії був на 30% вищим [9].

Легенева гіпертензія новонароджених є серйозним захворюванням, яке проявляється підвищенням тиску в легеневій артерії, що порушує легеневий кровообіг та спричиняє гіпоксію. Залежно від причин і клінічного перебігу легенева гіпертензія може мати різні клінічні прояви, що потребують індивідуального підходу до лікування.

Як зазначено у дисертаційній роботі S. Arjaans (2022), порушення плацентарної перфузії та внутрішньоутробна гіпоксія у новонароджених від матерів із пreeкламсією можуть призводити до аномального розвитку легених судин, затримки постнатальної кардіопульмональної адаптації, збереження високого судинного опору в легеновому колі кровообігу та розвитку персистуючої легеневої гіпертензії новонародженого, що розглядається як потенційний ранній прояв ендотеліальної дисфункції та порушення ангіогенної сигналізації [11, 18].

Таким чином, клінічне спостереження новонародженої дитини з персистуючою легеневою гіпертензією від вагітної з пreeкламсією співпадає з даними, наведеними провідними науковцями в літературних джерелах, щодо підвищеного ризику розвитку серцево-судинних порушень у новонароджених від матерів із пreeкламсією.

Висновки

1. Представлений клінічний випадок демонструє розвиток персистуючої легеневої гіпертензії новонародженого (ПЛГН) у доношеної дитини на тлі тяжкої пreeкламсії у матері, що виникла в умовах хронічного психоемоційного стресу під час воєнних дій в Україні.
2. Ключовими патогенетичними ланками формування ПЛГН у новонародженого можна вважати: плацентарну недостатність і хронічну внутрішньоутробну гіпоксію, ендотеліальну дисфункцію та порушення продукції вазоактивних речовин, антенатальну експозицію до стресового середовища.
3. Клінічна значущість цього випадку підкреслює необхідність міждисциплінарного підходу до ведення вагітності у жінок із високим соматичним та психосоціальним ризиком, включно з пreeкламсією, а також важливість ранньої неонатальної оцінки і підтримки кардіореспіраторної адаптації у дітей, які народилися в умовах психоемоційного та фізіологічного дистресу.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження у цій галузі дозволять розробити ефективні стратегії прогнозування розвитку персистуючої легеневої гіпертензії новонароджених для мінімізації негативного впливу стресових факторів на перебіг вагітності та здоров'я новонароджених.

Конфлікт інтересів. Автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

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

Література:

1. Tauber KA. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) Treatment and Management. Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine. Medscape [Internet]. 2024 [updated 2024 Jun 11; cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/898437-treatment>
2. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. Pediatrics. 2017;139(1): e20161165. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1165>. PMID: 27940508.
3. Traub A, Sharma A, Gongora MC. Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Literature Review – Pathophysiology, Current Management, Future Perspectives, and Healthcare Disparities. US Cardiol. 2024;18: e03. DOI: <https://doi.org/10.15420/usc.2023.01>. PMID: 39494413; PMCID: PMC11526487.
4. Karatza AA, Dimitriou G. Preeclampsia Emerging as a Novel Risk Factor for Cardiovascular Disease in the Offspring. Curr Pediatr Rev. 2020;16(3):194-9. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573396316666191224092405>. PMID: 31884930; PMCID: PMC8193805.
5. Burgin D, Anagnostopoulos D, Vitiello B, Sukale T, Schmid M, Fegert JM. Impact of war and forced displacement on children's mental health-multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2022;31(6):845-53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-022-01974-z>. PMID: 35286450; PMCID: PMC9209349.
6. Novelia S, Rukmaini, Sari EP. Stress Levels and Pre-Eclampsia in Pregnancy. Health and Technology Journal (HTechJ). 2024;2(1):81-6. DOI: <https://doi.org/10.53713/htechj.v2i1.135>
7. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. J Clin Med. 2019 Oct 4;8(10):1625. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8101625>. PMID: 31590294; PMCID: PMC6832549.
8. Yeung EH, Robledo CA, Boghossian NS, Zhang C, Mendola P. Developmental Origins of Cardiovascular Disease. Curr Epidemiol Rep. 2014;1(1):9-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40471-014-0006-4>
9. Koulouraki S, Paschos V, Pervanidou P, Christopoulos P, Gereade A, Eleftheriades M. Short- and Long-Term Outcomes of Preeclampsia in Offspring: Review of the Literature. Children (Basel). 2023;10(5):826. DOI: <https://doi.org/10.3390/children10050826>. PMID: 37238374; PMCID: PMC10216976.
10. Lin IC, Hsu TY, Tain YL, Tsai CC, Huang HC, Lai YJ, et al. Coronary Dilatation and Endothelial Inflammation in Neonates Born to Mothers with Preeclampsia. J Pediatr. 2021;228:58-65.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.059>. PMID: 32712283.
11. Arjaans S. Pulmonary Hypertension in Extremely premature born infants: prevalence, risk factors and survival [dissertation]. University of Groningen; 2022. 194p.
12. Perry H, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia and the cardiovascular system: An update. Trends Cardiovasc Med. 2018;28(8):505-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.04.009>. PMID: 29884568.
13. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. Br Heart J. 1993;69(3):195-6. DOI: <https://doi.org/10.1136/hrt.69.3.195>. PMID: 8461215; PMCID: PMC1024978.
14. Wojczakowski W, Kimber-Trojnar Z, Dziwisz F, Slodzinska M, Slodzinski H, Leszczynska-Gorzela B. Preeclampsia and Cardiovascular Risk for Offspring. J Clin Med. 2021;10(14):3154. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10143154>. PMID: 34300320; PMCID: PMC8306208.
15. Matyas M, Hasmasanu M, Silaghi CN, Samasca G, Lupan I, Orsolya K, et al. Early Preeclampsia Effect on Preterm Newborns Outcome. J Clin Med. 2022;11(2):452. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11020452>. PMID: 35054146; PMCID: PMC8778539.
16. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(6):720-30. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.18959>. PMID: 29143991.
17. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet. 2018;141(1):5-13. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12424>. PMID: 29222938.
18. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Clin Perinatol. 2021;48(3):595-618. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.05.009>. PMID: 34353582; PMCID: PMC8351908.
19. Res G, Zhu F, Jain A. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in a term infant with mitral valve dysplasia: A post-capillary pathogenesis. Neonatal Hemodynamic Research Center (NHRC) [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 2]. Available from: https://neonatalhemodynamics.com/wp-content/uploads/2024/02/NHRC-Case-Report_Mount-Sinai-2024.pdf
20. National Institute for health and care excellence. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management (NG133). NICE guideline [Internet]. 2019 [updated 2023 Apr 17; cited 2025 Mar 5]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>

MECHANISMS UNDERLYING THE DEVELOPMENT OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN ASSOCIATED WITH MATERNAL PREECLAMPSIA: A CLINICAL CASE REPORT

M. Gonchar, A. Boichenko, O. Zhelezniakov, D. Shevel

**Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)**

Summary.

Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is a severe complication of impaired postnatal hemodynamic adaptation, characterized by profound hypoxemia and a high risk of mortality. Maternal preeclampsia is recognized as a significant risk factor for PPHN, with its incidence potentially exacerbated by chronic psychoemotional stress. In the context of the full-scale war in Ukraine, heightened societal stress among pregnant women may play a critical role in the pathogenesis of cardiovascular disorders in neonates.

Objective. To investigate the potential mechanisms contributing to the development of pulmonary hypertension in a neonate born to a mother with preeclampsia by correlating clinical case data with current literature.

Materials and Methods. This study presents a clinical case analysis. A comprehensive diagnostic approach included maternal psychological assessment using standardized psychometric instruments (the Spielberger–Hanin Anxiety Inventory and the Hospital

Anxiety and Depression Scale [HADS]), alongside clinical and laboratory evaluations, Doppler echocardiography, and cranial ultrasonography. The research was conducted in accordance with ethical standards for human medical research.

Results and Discussion. The case describes a term neonate with a patent ductus arteriosus and patent foramen ovale, presenting with persistent fetal circulation syndrome and severe pulmonary hypertension. This condition reflects abnormal postnatal hemodynamic adaptation, likely associated with maternal hypertensive disorders during pregnancy and endothelial dysfunction. Psychological screening of the mother with preeclampsia revealed high levels of both state and trait anxiety (Spielberger–Hanin scales), as well as elevated anxiety scores in the absence of clinically significant depression (HADS), suggesting substantial psychoemotional stress.

Conclusions. This clinical case underscores the development of PPHN in a term neonate born to a mother with severe preeclampsia during a period of sustained psychoemotional stress associated with the war in Ukraine. Key pathogenic mechanisms likely include placental insufficiency, chronic intrauterine hypoxia, endothelial dysfunction, impaired production of vasoactive substances, and antenatal exposure to a high-stress environment.

Keywords: Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn; Preeclampsia, Social Stress; Endothelial Dysfunction.

Контактна інформація:

Гончарь Маргарита Олександрівна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: margarytagonchar@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9167-2034>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56712494000>

Researcher ID: <https://publons.com/dashboard/records/publication/confirm>

Бойченко Альона Дмитрівна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: adboichenko@gamil.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9323-1427>

Железняков Олександр Юрійович – к.мед.н, доцент кафедри акушерства та гінекології № 3, Харківський національний медичний університет (Харків, Україна)

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

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4667-9191>

Шевель Дарія Вячеславівна – аспірант кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)

e-mail: 0996432567d@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1231-8409>

Contact information:

Margaryta Gonchar – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Paediatrics No. 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: margarytagonchar@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9167-2034>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56712494000>

Researcher ID: <https://publons.com/dashboard/records/publication/confirm>

Alona Boichenko – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics No. 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: adboichenko@gamil.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9323-1427>

Zhelezniakov Oleksandr – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No 3, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

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

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4667-9191>

Dariia Shevel – PhD student of the Department of Pediatrics No. 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

e-mail: 0996432567d@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1231-8409>



Надійшло до редакції 25.04.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

УДК: 616-071+616.34-002+616-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.32

ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ ХВОРОБИ КРОНА У ДИТИНИ З АТИПОВОЮ МАНІФЕСТАЦІЄЮ ЗАХВОРЮВАННЯ

**Ю. І. Алексеєва, О. Б. Синоверська,
З. В. Вовк, Т. Г. Березна,
В. М. Волошинович**

Івано-Франківський національний медичний
університет
(м. Івано-Франківськ, Україна)

Резюме

На сьогодні у світі відмічається стійке зростання частоти хронічних захворювань кишківника у пацієнтів дитячого віку, з яких найбільш тяжкими є виразковий коліт та хвороба Крона (ХК). Запальні захворювання кишківника у пацієнтів дитячого віку характеризується вищою активністю захворювання, частішим розвитком ускладнень, залученням в патологічний процес інших органів і систем, резистентністю до лікування. Ці захворювання мають негативний вплив на ріст і розвиток дитини, призводять до розвитку білково-енергетичної недостатності, порушення психосоціальних функцій та адаптаційних можливостей як у фізичній, так і в соціальній сферах. Однак, незважаючи на значну поширеність ХК, ця патологія залишається однією із найменш вивчених, що ускладнює вчасну діагностику захворювання та вибір відповідної тактики лікування. Метою нашої роботи став опис клінічного випадку ХК у дитини 12 років з атиповим початком захворювання. Проведено аналіз сімейного анамнезу пацієнта, описано ранні прояви недуги, висвітлено клінічну картину захворювання, виділено особливості її перебігу, описано клінічну симптоматику, наведено дані лабораторних, інструментальних, гістологічних методів обстеження, представлено проведене медикаментозне лікування пацієнта та результати тривалого проспективного спостереження за дитиною. Своєрідністю даного клінічного випадку був раптовий початок хвороби, неоднозначність клінічної картини, труднощі диференційної діагностики із виразковим колітом за даними ендоскопічного та патоморфологічного досліджень.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Ключові слова: діти, хвороба Крона, клініка, діагностика, лікування.

На сьогодні у світі відмічається стійке зростання частоти хронічних захворювань кишківника, з яких найбільш тяжкими є виразковий коліт та хвороба Крона (ХК). Незважаючи на значну поширеність ХК, ця патологія залишається однією із найменш вивчених.

ХК (шифр за МКХ-10 – K50) – хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризується трансмуральним гранулематозним запаленням із сегментарним ураженням різних відділів травного тракту із можливими системними й позакишковими ускладненнями. При цьому хронічне трансмуральне ураження може спостерігатися у будь-якому відділі травного тракту – від ротової порожнини до анальної ділянки. Поширеність на ХК становить від 3,1 до 16,6 на 100 тисяч населення віком до 18 років [4,5].

Етіологія ХК залишається вивченою недостатньо, однак основними причинами розвитку захворювання вважаються порушення генетичних механізмів, зміни мікробіоценозу товстого кишківника з розвитком дисбіозу, вплив факторів навколишнього середовища (прийом лікарських засобів (нестероїдні протизапальні, антибактеріальні препарати)), харчування з високим вмістом вуглеводів, дефіцит поліненасичених жирних кислот, шкідливі звички [1, 2, 6, 7,8]

Зазвичай клінічна картина захворювання розвивається поступово. За даними різних авторів середня тривалість діагностичного пошуку з моменту появи перших клінічних симптомів становить від 9 місяців до 3 років, що обумовлено складністю діагностики особливо при латентному перебігу, частою відсутністю включення первинних клінічних симптомів у відповідний діагнос-

тичний пошук, недостатністю інформації щодо особливостей перебігу клінічної картини ХК у дітей та настороженості лікарів первинної ланки [2,3].

Основними клінічними ознаками захворювання є хронічна діарея, що триває 6 тижнів і більше, біль в животі, як правило інтенсивний, що не має чіткої локалізації, може провокуватися прийомом їжі, підвищення температури тіла, локальні перианальні ускладнення, втрата маси тіла, розвиток залізодефіцитної анемії [3,4]. Доволі частими ускладненнями патології є кровотеча, перфорація, утворення зовнішніх і внутрішніх свищів, стенозів і перианальних абсцесів [2,3, 10]

Аналіз сучасних даних літератури свідчить, що незважаючи на спільні механізми виникнення та клінічну характеристику основних симптомів, дана патологія у пацієнтів дитячого віку, на відміну від дорослих, відзначається вищою активністю захворювання, частішим розвитком різноманітних ускладнень, вираженістю позакишкових проявів, тяжкістю діагностики та резистентністю до лікування. Захворювання має негативний вплив на ріст і розвиток дитини, часто призводить до розвитку білково-енергетичної недостатності, порушення психосоціальних функцій та адаптаційних можливостей дитини як у фізичній, так і в соціальній сферах [1, 2, 3, 9]. Ризик важкого перебігу захворювання та розвитку ускладнень зростають при відстроченій діагностиці і, відповідно, розпочатому лікуванні захворювання.

Метою нашої роботи є опис власного спостереження клінічного випадку ХК у дитини з атиповим початком захворювання.

Хлопчик В., 12 років переведений на гастроентерологічне ліжко обласної дитячої клінічної лікарні міста Івано-Франківська (КНП ІФ ОДКЛ) із хірургічного відділення, куди був госпіталізований в ургентному порядку.

Зі слів пацієнта та батьків за 10 днів до госпіталізації у дитини з'явилися скарги на виражену загальну слабкість, в'ялість, різке зниження апетиту та підвищення температури тіла до субфебрильних значень. На 5 день захворювання приєдналися багаторазове блювання та рідкі випорожнення. Сімейним лікарем дитині було призначено діосмектит, ніфуроксазид, лоперамід, пробіотики перорально, церукал внутрішньом'язово, клізму із діосмектитом. Враховуючи погіршення стану хлопчика (почастішання частоти випорожнень (більше 15 разів на добу), наростання загальної слабкості, поява домішок крові у випорожненнях) він був госпіталізований у інфекційну лікарню з діагнозом інфекційний коліт, тяжкого ступеню. Протягом двох діб перебував на обстеженні та лікуванні у дитячому інфекційному відділенні, звідки із підозрою на кишкову кровотечу переведений у хірургічне відділення КНП «ІФ ОДКЛ ІФ ОР».

Із додаткового анамнезу захворювання встановлено, що вперше наявність крові в калі хлопчик помітив за два місяці до госпіталізації. Протягом двох тижнів мали місце випорожнення кашкоподібного характеру з домішками крові темного та яскравого забарвлення, двічі на добу. За медичною допомогою з цього приводу не зверталися. Медикаментозна терапія не застосовувалася. Стілець нормалізувався самостійно.

Анамнез життя: до цього часу серйозно не хворів; фізичний розвиток відповідно віку; щеплений згідно з календарем; алергічних реакцій не спостерігалось. Батько хлопчика хворіє на подагричний артрит.

На час огляду в гастроентерологічному відділенні стан дитини тяжкий за рахунок больового (інтенсивний розлитий переймоподібний біль в животі, який передуює дефекації), інтоксикаційного (в'ялий, виражена загальна слабкість), анемічного синдромів. Правильної будови тіла, вага 48 кг, зріст – 148 см, ІМТ – 21,91. Реакція на огляд негативна (пацієнт капризує, виражена емоційна лабільність). Шкірні покриви бліді, з восковидним відтінком, без висипань. Тургор тканин достатній. Язик «географічний», густо обкладений брудним білим нальотом. Слизова оболонка ротоглотки бліда. Периферичні лімфатичні вузли рухомі, не болючі, не збільшені. Над легеньками перкуторно легеневий звук, аускультативно дихання везикулярне, частота дихання – 22 за хвилину. Серцеві тони задовільної гучності, дихальна аритмія, частота серцевих скорочень (ЧСС) – 86 за хвилину, Артеріальний тиск – 100/50 мм рт.ст. Живіт помірно збільшений в об'ємі, доступний пальпації, відчуття дискомфорту по всьому животу, при пальпації – поклики на дефекацію, помірно виражене вурчання по ходу кишківника. Печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Сечовипускання вільне. Випорожнення до 13 разів на добу з домішками крові почергово темного та яскравого кольору, переважно у нічний час.

Попередній діагноз: Коліт невстановленої етіології. Запальне захворювання кишківника? Шлунково-кишкова кровотеча. Анемія?

Проведено лабораторне та інструментальне обстеження. За даними загального аналізу крові діагностовано анемію тяжкого ступеню (гемоглобін – 69 г/л, еритроцити – $3,52 \cdot 10^{12}/л$, КР – 0,9, анізоцитоз +, поїкілоцитоз +, гіпохромія еритроцитів ++), лейкоцитоз (лейкоцити – $23,5 \cdot 10^9/л$, токсична зернистість лейкоцитів ++), гематокрит – 21,8, тромбоцитоз (тромбоцити – 869 г/л), підвищення швидкості осідання еритроцитів – 28 мм/год.

При проведенні біохімічного аналізу крові визначено гіпопротеїнемію (загальний білок – 49,3 г/л), зниження сироваткового заліза ($1,7 \text{ мкмоль/л}$), підвищення С реактивного білка до 36 мг/л.

Коагулограма: протромбіновий час – 18,6 с, протромбіновий індекс – 66,8%, МНВ – 1,48, АЧТЧ – 21,1 с, фібриноген – 4,55 г/л.

Аналіз імунограми виявив підвищення всіх класів імуноглобулінів: IgG до 24,8 (норма 5,40-16,10 г/л), IgA до 3,7 (норма 0,70-2,50 г/л), IgM до 5,3 (норма 0,50-1,80 г/л)

Бактеріальні посіви калу росту патогенної флори не показали.

Рівень фекального кальпротектину $>250 \text{ мкг/г}$ (норма до 50,0 мкг/г).

Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини: неоднорідність ехоструктури печінки за рахунок дифузних лінійних гіперехогенних включень, помірне ущільнення внутрішньопечінкових жовчних протоків, гемангіома печінки 22 мм в проекції 4 – го сегменту; помірно підвищена ехогенність паренхіми підшлункової залози; різко виражений метеоризм кишківника та помірне потовщення (до 4 мм) стінки висхідної частини товстого кишківника з ознаками інфільтрації.

ЕКГ: тахікардія, ЧСС – 120-126 за хвилину, підвищений вольтаж ЕКГ в грудних відведеннях, дисметаболічні зміни в міокарді.

Дані ехокардіографії та ультразвукового дослідження щитоподібної залози без особливостей.

Фіброскофагогастродуоденоскопія: слизова шлунку застійна в препілоричній зоні, вогнищево еритематозна (скарлатиноподібні вогнища гіперемії, нагадують ділятовані капіляри). Слизова пілоросу по периметру набрякла, слизова цибулини еритематозна, набрякла з поодинокими геморагіями, слизова дванадцятипалої кишки з помірно посиленою ворсинчастістю, рН – 2,0.

Колоноскопія: одразу за сфінктером слизова виражено гіперемована, із незначним просочуванням, з множинними прожилками гематину, фіброзні нашарування у просвіті; ампула прямої кишки яскраво-червоного кольору, яскраві запальні ексудативно-ангіогематозні ерозивні зміни, подекуди зливні з фіброзними нашаруваннями, із помірним набряком; дистальний відділ сигми з невисокими складками, множинними ерозіями, судинний малюнок посилений, слизова товстого кишківника набрякла, з множинними геморагіями, ексудативно-еритематозні запальні зміни з явищами контактних підтікань; висхідний відділ з поодинокими спонтанними кровопідтіканнями, згустками слизу, прожилками гематину. Заключення: субтотальний неспецифічний виразковий коліт, тяжкий перебіг (фото 1 а, б).



**Фото 1 а, б. Зміни слизової оболонки товстого кишечника хлопчика В., 12 років
(з особистого архіву авторів)**

Гістологічне обстеження зразків, отриманих із різних відділів травного тракту пацієнта при ендоскопічному обстеженні, проводилось в кількох лабораторіях. Заключення № 1: у наданих зразках тканин констатовано ознаки хронічного атрофічного гастриту, хронічного коліту з вогнищевою атрофією залоз, вогнищевою гістіоцитарною інфільтрацією, явищами ерозування, формуванням гранулом, що може відповідати хворобі Крона. Заключення № 2: тканина слизової оболонки товстого кишечника з вогнищами сплюснення поверхневих епітеліоцитів; виражена нейтрофільна інфільтрація в стромі з наявністю крипт та крипт-абсцесів; виразкові дефекти на поверхні із фібрином та слизом, інфільтрацією нейтрофільними гранулоцитами. Морфологічна картина характерна для запального інфекційного процесу (псевдомембранозний коліт?).

Після отримання результатів пацієнту було проведено визначення *Clostridium difficile* (типування продуцентів токсинів, якісне визначення методом ПЛР) – бінарний токсин, ентеротоксин, цитотоксин – не виявлено.

Неоднозначність отриманих даних визначила необхідність повторного аналізу біоптатів, який абсолютно підтвердив попередні заключення.

Враховуючи отримані результати обстеження згідно Монреальської класифікації, пацієнту було виставлено клінічний діагноз:

Основний: Хвороба Крона, ізольоване ураження товстої кишки, нестенотичний та непенетруючий перебіг (A1 (пацієнт до 16 років), L2, B1) K50

Ускладнення: Постгеморагічна анемія складного генезу, тяжкого ступеню.

Супутній: Хронічний атрофічний гастродуоденіт, загострення. Гемангіома печінки.

Проведене лікування: довенно – фізіологічний розчин, розчин Рінгера, цефазолін, амоксил К, преднізолон (2,5 мг/кг, протягом 3 днів), метилпреднізолон (2,5 мг/кг, протягом 7 днів), транексанова кислота (500 мг/д, 5 інфузій), пантопрозол, альбунен; із замісною метою – еритроцитарна маса (7 інфузій), однокрупна плазма (2 інфузії); всередину – фосфолюгель, салофальк (1500 мг/добу), альфанормікс, атоксил, урбазон (1,5 мг/кг), омепразол (40 мг/добу)

На фоні терапії констатовано покращення стану пацієнта: зменшення больового синдрому, покращення апетиту, нормалізація стільця (відсутність крові та слизу, оформлені випорожнення), позитивна динаміка лабораторних результатів. Виписаний на 30 день після госпіталізації, з масою тіла 50 кг. Рекомендоване лікування: метилпреднізолон 1,5 мг/кг, омепразол 20 мг, салофальк 3000 грам/добу.

На тлі застосованого медикаментозного лікування у дитини розвинувся екзогенний гіперкортицизм, медикаментозний (токсичний) гепатит. Протягом року пацієнт тричі був госпіталізований у зв'язку з кишковою кровотечею та, як наслідок, тяжкою анемією (Hb – 66 г/л, сироваткове залізо – 4 нмоль/л). Такий перебіг захворювання обумовлений не тільки високою активністю захворювання, а й порушенням батьками та пацієнтом рекомендацій щодо лікування, самостійною його корекцією. Відмічалася виражена емоційна лабільність дитини, що проявлялася різкими змінами настрою, негативним ставленням до лікування, до виконання дієтичних рекомендацій.

Актуально отримує базисну терапію: метилпреднізолон (8 мг/добу), азатиоприн (100 мг/добу), омепразол (20 мг/добу), салофальк (1500 мг/добу), урсофальк (500 мг/добу).

Через 10 місяців після появи перших проявів патології у дитини, у батька з'явилися скарги на біль в животі, зміни консистенції та почастішання випорожнень. Після проведеного колоноскопічного та патоморфологічного обстеження йому було діагностовано ХК, з поліартритом, як позакишковим проявом захворювання. Отже прослідковується генетична схильність по ХК, описана в літературних джерелах [8]. Генетичне обстеження родини не проводилося у зв'язку із відмовою батьків.

Унікальність даного клінічного випадку обумовлена раптовим початком, швидким розвитком тяжкої клінічної симптоматики, неоднозначністю клінічної картини (клініка більше відповідає виразковому коліту (переймоподібний біль в животі перед дефекацією, дефекація переважно у нічний час, відсутність симптоматики з боку інших органів та систем). Крім того, описані неоднозначні дані патоморфологічних досліджень, які були

проведені у двох лабораторіях, вимагало перереференції отриманих результатів. Складність перебігу та прогнозу у даного пацієнта обумовлене неповним розумінням батьками складності захворювання, необхідності суворого дотримання рекомендацій щодо медикаментозного лікування та дієтичних рекомендацій, а також їх самостійної корекції.

Описаний нами клінічний випадок корелює з літературними даними, в яких останнім часом з'явилися повідомлення про зміну характеру ХК у дітей. Сучасними клінічними особливостями патології є збільшення кількості випадків з раптовим початком захворювання, високою активністю запального процесу, більш частими позакишковими проявами патології, резистентністю до терапії

та, як наслідок, розвитком різноманітних ускладнень та необхідністю постійного пошуку відповідного лікування [2, 3, 4, 9]. Крім того, особливістю перебігу ХК у дітей є порушення адаптації в соціальному середовищі [9].

Конфлікт інтересів: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Декларація про фінансові та інші взаємовідносини. Робота не мала спонсорської підтримки. Автори несуть повну відповідальність за подання кінцевого варіанту рукопису до друку. Всі автори приймали участь в розробці концепції статті та написання рукопису. Кінцева версія рукопису схвалена всіма авторами.

Література:

1. Алексеева ЮИ, Синовська ОБ, Дутчак АМ, Урбаськ ОВ, Іванишин ЛЯ. Механізми розвитку, діагностика та консервативна терапія хвороби Крона в педіатричній практиці. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2024;5:66-72. DOI: [https://doi.org/10.15574/SP.2024.5\(141\).6672](https://doi.org/10.15574/SP.2024.5(141).6672)
2. Бельська ОА. Проблемні питання діагностики та лікування хвороби Крона у дітей. *Дитячий лікар*. 2015;2:16-22.
3. Пода ОА. Хвороба Крона у дітей: актуальні аспекти діагностики та лікування згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями. *Здоров'я дитини*. 2021;16(1):75-83. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.1.2021.226461>
4. Шадрін ОГ, Місник ВП, Марушко ТЛ, Мостовенко РВ. Хвороба Крона в дітей раннього віку. Складний шлях до діагнозу. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023;3:111-20. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.131.111>
5. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.21349>. PMID: 20564651.
6. Conte MP, Schippa S, Zamboni I, Penta M, Chiarini F, Seganti L, et al. Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006;55(12):1760-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2005.078824>. PMID: 16648155; PMCID: PMC1856471.
7. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. P087 – SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease nave to immunomodulators and biologic therapy. *JCC*. 2009;3(1): S45-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1873-9946\(09\)60114-8](https://doi.org/10.1016/S1873-9946(09)60114-8)
8. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium International IBD Genetics Consortium. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015;47(9):979-86. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3359>. PMID: 26192919; PMCID: PMC4881818.
9. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):953-61. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.21152>. PMID: 19834970.
10. von Allmen D. Pediatric Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(2):80-8. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1609022>. PMID: 29487490; PMCID: PMC5825885.

DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE OF CROHN'S DISEASE IN A CHILD WITH ATYPICAL DISEASE MANIFESTATION

Yu. Alekseeva, O. Synoverska, Z. Vovk, T. Berezna, V. Voloshynovych

**Ivano-Frankivsk National Medical University
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)**

Summary.

The global incidence of chronic bowel diseases in pediatric patients is steadily increasing, with ulcerative colitis and Crohn's disease (CD) representing the most severe forms. Inflammatory bowel diseases in children are characterized by higher disease activity, a greater frequency of complications, involvement of extraintestinal organs and systems in the pathological process, and reduced responsiveness to therapy. These conditions adversely affect the child's growth and development, leading to malnutrition, impaired psychosocial functioning, and diminished adaptive capacity in both physical and social domains.

Despite the considerable prevalence of CD, it remains one of the least thoroughly studied gastrointestinal pathologies, complicating timely diagnosis and the development of effective treatment strategies.

The aim of this study was to present a clinical case of CD in a 12-year-old child with an atypical disease course. The patient's family history was reviewed; early disease manifestations and clinical presentation were described in detail, and specific features of the disease progression were identified. Clinical symptoms, as well as findings from laboratory tests, instrumental diagnostics, and histological examination, were reported. The therapeutic approach and the outcomes of long-term prospective follow-up were also outlined.

The uniqueness of this case lies in the abrupt disease onset, the ambiguous clinical presentation, and the diagnostic challenges encountered in distinguishing CD from ulcerative colitis based on endoscopic and histopathological findings.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from the child's parents.

Keywords: Children: Crohn's Disease; Clinical Presentation; Diagnosis; Treatment.

Контактна інформація:

Алексеева Юля Іванівна – к.мед.н., доцентка кафедри педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна).

e-mail: yulyaalex@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6279-9992>

Синюверська Ольга Богданівна – д.мед.н., професорка, завідувачка кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна).

e-mail: olgasynoverska@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>

Вовк Зоряна Василівна – к.мед.н., доцентка кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна).

e-mail: vovkzoria@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0513-6452>

Березна Тамара Григорівна – к.мед.н., доцентка кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна).

e-mail: btgdok@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2252-7175>

Волошинович Вікторія Мирославівна – к.мед.н., доцентка кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна).

e-mail: viktoriia27@yachoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7326-8513>

Contact information:

Yu. Alekseeva – Asistent Professor, Department of Pediatric, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

e-mail: yulyaalex@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6279-9992>

O. Synoverska – Professor, Chief Café of Children's Diseases of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

e-mail: olgasynoverska@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>

Z. Vovk – Asistent Professor of Children's Diseases of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

e-mail: vovkzoria@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0513-6452>

T. Berezna – Asistent Professor of Children's Diseases of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

e-mail: btgdok@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2252-7175>

V. Voloshynovych – Asistent Professor of Children's Diseases of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

e-mail: viktoriia27@yachoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7326-8513>



Надійшло до редакції 30.01.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.

УДК 616.914-06-092-053.2

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.33

A CLINICAL CASE: RAMSEY HUNT
SYNDROME IN A CHILD

**S. Nikytiuk¹, S. Levenets¹, T. Hariyan¹,
A. Mykolenko¹, M. Gikavchuk²,
V. Dzhyvak¹, I. Horbachevsky**

Ternopil National Medical University¹,
Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine¹,
Ternopil Regional Children's Clinical Hospital²
(Ternopil, Ukraine)

Summary

Ramsay Hunt syndrome, a manifestation of Varicella Zoster Virus (VZV) reactivation, represents a rare complication in pediatric patients and is characterized by facial nerve involvement and a vesicular rash localized to the auricular region. This paper presents a clinical case involving a 7-year-old boy with varicella zoster infection complicated by Ramsay Hunt syndrome in the absence of any signs of immunodeficiency. The diagnosis was confirmed based on clinical findings (facial nerve paresis and auricular vesicles) and supported by laboratory data. Appropriate therapeutic measures were undertaken. The article discusses the etiopathogenesis of VZV, current approaches to diagnosis and treatment, as well as the critical role of preventive vaccination. Particular emphasis is placed on the importance of timely initiation of therapy and interdisciplinary collaboration in order to minimize the risk of neurological complications in pediatric clinical practice.

Key words: *Ramsay-Hunt syndrome; Chickenpox; Herpes zoster; Varicella Zoster Virus; Facial nerve paresis; Clinical case*

Introduction

Ramsay Hunt syndrome is regarded as a complication of herpesvirus infection, characterized by lesions of the geniculate ganglion [1]. In most documented cases, it presents clinically with viral involvement of the skin of the external ear, vesicular eruptions, and peripheral facial nerve paresis [2].

Herpes zoster (HZ) is an infectious disease caused by the varicella-zoster virus (VZV), also known as human herpesvirus type 3. The pathophysiology of herpes zoster includes several stages – from primary infection to viral latency and subsequent reactivation. Herpes zoster is a reactivation of the latent virus following a prior episode of varicella (chickenpox). The source of infection is an individual with active varicella (or, less commonly, varicella-zoster) from the onset of vesicle formation until five days after the appearance of the last skin lesion. The virus is transmitted via the airborne route and demonstrates universal susceptibility; children may contract the infection even during the neonatal period. Vaccination remains the cornerstone of prevention and is included in routine immunization schedules in many countries. In Ukraine, varicella vaccination is administered in accordance with epidemiological indications – particularly for healthy children aged 12 months or older who have not had chickenpox, as well as for healthcare and education professionals at high risk of exposure [3,4].

The pathogenetic mechanisms of VZV infection are well established. The virus enters the body through the mucosal surfaces of the upper respiratory tract. During the initial phase of the incubation period, it replicates rapidly within regional lymph nodes and subsequently disseminates to the reticuloendothelial system, including the spleen and liver, via the bloodstream. Toward the end of the incubation period, secondary viremia occurs, allowing the virus to spread to epithelial cells of the skin and mucous membranes, clinically presenting as vesicular eruptions [5,6]. The formation of the varicella vesicle (blister) starts with the protoplasm in the spinous layer of epithelial cells that swell. At the subsequent

stage, reticular dystrophy is observed, characterized by fluid accumulation and the persistence of the cell's protoplasm solely in the form of septa, resulting in the formation of a radial network. The next ballooning dystrophy stage is characterised by fluid accumulation, which leads to swelling of the membrane and nucleus until they are completely dissolved; the cell becomes round, loses its spines and connections with other cells, and transforms into a vesicle turning into a vesicle (balloon). At the early stages of the process, round eosinophilic inclusions, as described by Tietzer, are formed within the nuclei of the affected cells. The virus enters primarily through the mucous membranes of the upper respiratory tract and conjunctiva. It subsequently targets T lymphocytes of the lymphopharyngeal ring (Pirogov–Waldeyer's ring), predominantly activated CD4⁺ memory T cells. Dendritic cells may also serve as early target cells, which then migrate to peripheral lymph nodes, where they transmit the virus to T lymphocytes. Notably, VZV demonstrates tropism for cells of the nervous system [7, 8, 9, 10].

When vesicular contents are stained with silver, numerous minute coccoid structures – referred to as Arago bodies – can be observed. These formations may appear singly, in pairs, or in chains. Electron microscopy studies of VZV have revealed its presence in the nuclei of infected cells, consisting of a central body enclosed by a membrane [11]. Extracellular viral particles have a double shell and a brick-like appearance. Herpes zoster may lead to several serious complications, including postherpetic neuralgia, meningitis, encephalitis, and herpetic keratitis. One notable manifestation of VZV reactivation is Ramsay Hunt syndrome, which occurs when the ganglion of the seventh paired cranial nerve (facial nerve) becomes involved [12-18].

Clinical case. A 7-year-old male patient was admitted to the infectious diseases department of a pediatric hospital with complaints of a maculopapular rash and signs of facial nerve paresis. According to the medical history, the illness

began five days prior with the onset of a rash. For the first three days, the child continued attending school, as the mother assumed the cutaneous manifestations were allergic in nature and would resolve spontaneously. By the end of the third day, peripheral facial nerve paresis developed. Medical attention was sought on the fifth day after the rash appeared, and no treatment had been initiated prior to hospital admission. Vaccination history: According to the mother, all scheduled vaccinations were administered. However, the child had not received immunization against varicella. Epidemiological history: The mother reported that the child had not previously contracted any common childhood infectious diseases.

On physical examination, the patient's general condition was assessed as moderately severe. Vital signs were as follows: body temperature – 36.8 °C; respiratory rate – 20 breaths per minute; heart rate – 112 beats per minute; peripheral

oxygen saturation (SpO₂) – 98%. The skin and visible mucous membranes appeared pale pink. The oropharyngeal mucosa was pink and mildly granular. Nasal breathing was unobstructed. Vesicular breath sounds were present bilaterally. Cardiac auscultation revealed rhythmic activity. The abdomen was soft and non-distended; the liver was palpable 1 cm below the costal margin. Muscle tone and reflexes were preserved and symmetrical (right = left). Isolated vesicular lesions were observed in the region of the external auditory canal and retroauricular area on the left side, accompanied by localized erythema and tenderness upon palpation. Visual inspection of the face revealed marked asymmetry attributable to peripheral left-sided facial nerve paresis: the angle of the mouth was depressed, the nasolabial fold on the left was flattened, the left eyelid could not be fully closed, and tongue protrusion revealed deviation to the right (Fig. 1, Fig. 2). Gait was unaffected, meningeal signs were negative.



Fig. 1. Paresis of the facial nerve. Deviation of the tongue

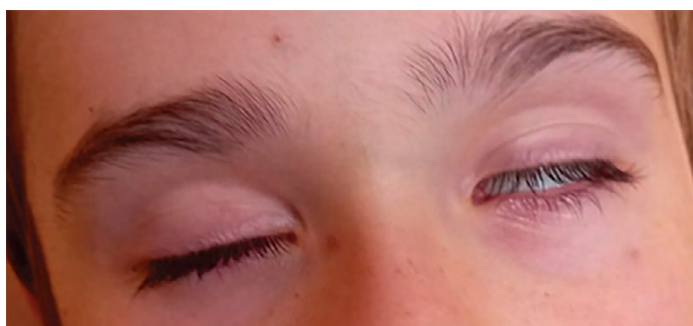


Fig. 2. Paresis of the oculomotor nerve.

To confirm the diagnosis, exclude concomitant pathology, and evaluate the presence of a systemic inflammatory response, a series of clinical and laboratory investigations were conducted (Table 1, Table 2). The results of the complete blood count and biochemical

blood analysis revealed no significant deviations from the reference ranges, indicating the absence of systemic inflammation or associated comorbidities. Both the general urinalysis and stool examination (coprogram) were within normal limits.

Table 1

Indicators of the patient's complete blood count

Indicator	Results
Erythrocytes, T/l	4.57
Haemoglobin, G/l	119
Thrombocytes, G/l	272
CRP, mg/l	1.63
Leukocytes, G/L	7.62
Granulocytes, %	54.9
Stab neutrophils, %	3
Segmented neutrophils, %	49
Eosinophils, %	4
Lymphocytes, %	38
Monocytes, %	6

Table 2

Indicators of biochemical blood test of the patient

Indicator	Results
Glucose, mmol/l	5,93
Total protein, g/l	78,4
Total bilirubin, μ mol/l	4,8
Indirect bilirubin, μ mol/l	-
AIAT, IU/l	19,7
AsAT, IU/l	21,3
Creatinine, μ mol/l	51,7
Urea, mmol/l	5,79
Amylase, U/l	41,5
Ca ²⁺ (ionised), mmol/l	1,17
K ⁺ (ionised), mmol/l	4,7
Na ⁺ (ionised), mmol/l	145,3

Based on the patient's history, clinical presentation, physical examination findings, and the results of laboratory investigations, a clinical diagnosis of Ramsay Hunt syndrome was established. The patient received antiviral therapy with acyclovir at a dose of 20 mg/kg, in conjunction with age-appropriate corticosteroid therapy (dexamethasone). Topical antiseptic solutions were used to manage the vesicular rash and to prevent secondary bacterial infection. Following appropriate pharmacological management, the patient's condition demonstrated clinical improvement.

Discharge recommendations included follow-up observation by a local pediatrician and neurologist at the patient's place of residence. A reassessment of neurological status was advised after two weeks to monitor the regression of facial nerve paresis. In addition, a consultation with an otolaryngologist was recommended to rule out complications involving the auditory system. The parents were informed about the necessity of varicella vaccination for other family members who had not previously contracted the disease.

Discussion

The diagnosis of Ramsay Hunt syndrome is typically made on clinical grounds, based on the characteristic combination of a vesicular rash localized to the external ear and peripheral facial nerve paresis. In the present report, we describe a rare clinical case of herpes zoster in a child without evident clinical signs of immunodeficiency, which was complicated by unilateral facial muscle palsy. Treatment involved a combination of acyclovir and high-dose methylprednisolone, resulting in a favorable clinical outcome. This case is notable for the first-time detection of immune status abnormalities, which may have contributed to the development of herpes zoster in a child.

An analysis of the potential causes of complications associated with herpes zoster and varicella reveals multiple contributing factors, including viral characteristics, host immune response, and other systemic vulnerabilities [19]. A diminished immune response is observed in individuals with immunosuppression – such as newborns, pregnant women, patients with primary or secondary immunodeficiencies, and those receiving immunosuppressive therapy – which permits uncontrolled viral replication and increases the risk of severe complications. The virus poses a particular threat to immunocompromised individuals. In adults, the immune response may be less robust compared to that of children, predisposing them to more severe sequelae such as pneumonia

or encephalitis. Additionally, patients with underlying chronic conditions (e.g., cardiovascular or respiratory diseases) are at greater risk of complications from varicella due to their already compromised systemic health. Secondary bacterial infections may also arise, as the varicella rash can serve as an entry point for pathogens, potentially leading to conditions such as pyoderma or cellulitis.

Inadequate or inappropriate treatment, including the administration of insufficient therapeutic dosages, further elevates the risk of complications, particularly in vulnerable populations. This underscores the importance of targeted prevention strategies, especially routine immunization against varicella within the general population.

For the purposes of differential diagnosis, Table 3 presents an overview of rare complications associated with varicella. It includes a summary of their clinical manifestations, diagnostic approaches, and key therapeutic strategies.

Ramsay Hunt syndrome presents a complex interdisciplinary challenge in terms of both diagnosis and treatment. Accurate diagnosis requires coordinated efforts among specialists from various fields, including otorhinolaryngology, neurology, and infectious diseases. The classical clinical presentation is typically well-defined, comprising a vesicular rash on the external ear and tympanic membrane, accompanied by otalgia and facial muscle dysfunction due to peripheral facial nerve palsy [20, 21, 22]. However, as originally described by Hunt, clinical manifestations may vary and include pathological changes not only in the external ear but also in the pharynx, often in combination with lesions of the trigeminal, parietal, lingual, abducens, and vagus nerves. In rare cases, the optic nerve may be affected, and serious central nervous system complications such as viral encephalitis and cerebral vasculitis may develop. The literature outlines conventional therapeutic strategies based on the use of antiviral agents in combination with glucocorticosteroids. Nevertheless, the optimal duration of therapy and appropriate dosages of specific drugs remain subjects of ongoing clinical debate. Delayed initiation of antiviral and corticosteroid therapy, or the use of subtherapeutic doses, may contribute to disease progression and elevate the risk of complications and adverse outcomes. The prognosis is significantly worsened in the presence of comorbid conditions such as diabetes mellitus, oncological diseases, or HIV infection [23, 24, 25, 26, 27]. Furthermore, severe cases and complications of varicella are frequently associated with underlying immunodeficiencies [28, 29, 30].

Table 3

Overview of rare complications of varicella in the context of differential diagnosis

Complications	Description	Symptoms	Diagnosis	Treatment
Pneumonia	Inflammation of the pulmonary tissue induced by the varicella-zoster virus, predominantly observed in adults.	Fever, productive or dry cough, pleuritic chest pain, and dyspnea.	Chest radiography and polymerase chain reaction (PCR) testing for varicella-zoster virus.	Antiviral therapy (e.g., acyclovir), empirical antibiotic therapy, and oxygen supplementation.
Meningoencephalitis	Inflammatory involvement of the brain and spinal cord (encephalomyelitis).	Headache, nuchal rigidity, fever, and altered mental status.	Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and cerebrospinal fluid (CSF) analysis.	Antiviral agents, systemic corticosteroids, and supportive symptomatic management.
Venous sinus thrombosis	Cerebral venous vessel obstruction, potentially secondary to viral infection.	Headache, epileptic seizures, and impaired consciousness.	MRI or computed tomography (CT) of the brain, supplemented by cerebral angiography.	Anticoagulant therapy in combination with antiviral treatment.
Bacterial skin infections	Secondary bacterial wound infections arising in the context of varicella-related skin lesions.	Purulent vesicles, localized pain, edema, and erythematous skin lesions.	Wound swab culture and microscopic examination.	Systemic or topical antibiotics and local antiseptic application.
Hemorrhagic syndrome	A rare complication characterized by hemorrhagic manifestations and coagulopathy.	Epistaxis, tissue edema, and cutaneous hemorrhagic manifestations.	Complete blood count (CBC), coagulation profile (coagulogram), and PCR testing for viral pathogens.	Administration of fresh frozen plasma, platelet concentrates, and antiviral medications.
Acute myelitis	Inflammation of the spinal cord (myelitis), which may result in motor dysfunction or paralysis.	Muscle weakness, flaccid or spastic paralysis, sensory deficits, and dorsalgia.	MRI of the spinal cord and PCR testing for varicella-zoster virus.	Systemic corticosteroids and antiviral agents.
Keratitis	Inflammation of the corneal tissue (keratitis).	Ocular pain, conjunctival hyperemia, visual impairment, and ocular discharge.	Ophthalmoscopic examination and fluorescein staining test.	Topical antiviral eye drops and corticosteroid preparations.
Paralysis of the facial nerve (Ramsey Hunt)	Facial nerve palsy resulting from varicella-zoster virus reactivation.	Facial asymmetry, lagophthalmos, reduced facial muscle tone.	Clinical neurological assessment and electroneuromyography (ENMG).	Systemic corticosteroids, antiviral therapy, physiotherapeutic interventions.

Conclusions

Ramsay Hunt syndrome, as a rare complication of varicella, may occur in children without signs of immune dysfunction, as demonstrated by the presented clinical case. The atypical course of varicella and herpes zoster, along with their associated complications, may present with diverse clinical manifestations, necessitating a high index of suspicion among the medical community. Primary prevention through immunisation against Varicella Zoster Virus is

essential in reducing the incidence of such complications. An optimal prognosis depends on early initiation of aetiologic therapy and coordinated multidisciplinary care.

Funding. This study received no external funding.

Conflict of interest: The authors declare no financial, personal, or professional conflicts of interest related to this publication.

References:

1. Dhattrak VM, Mohod S, Shinde SB, Jadhav VV. Ramsay Hunt Syndrome: A Rare Complication of Herpes Zoster Infection With an Incidental Finding of Submandibular Hemangioma. *Cureus*. 2024;16(8): e66020. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.66020>. PMID: 39221360; PMCID: PMC11366263.
2. Cavalcante MSM, Rodriguez KL, Dieguez JAL, Santos LMD, Guerra MDGVB, Guerra JAO. Ramsey Hunt syndrome after antimonial treatment for American cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;54: e20200012. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0012-2020>. PMID: 33206873; PMCID: PMC7670763.
3. Zawitkowska J, Lejman M, Szymdyki-Baran A, Zaucha-Prazmo A, Czyzewski K, Dziedzic M, et al. Varicella-zoster virus infection in the pediatric population with acute lymphoblastic leukemia in Poland. *J Med Virol*. 2020;92(12):3645-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26008>. PMID: 32406935.
4. McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes zoster risk in immunocompromised adults in the United States: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7): e125-34. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1090>. PMID: 31677266; PMCID: PMC7195255.

5. Cairns DM, Itzhaki RF, Kaplan DL. Potential involvement of varicella zoster virus in Alzheimer's disease via reactivation of quiescent herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis.* 2022;88(3):1189-200. DOI: <https://doi.org/10.3233/jad-220287>. PMID: 35754275.
6. Zhang Z, Liu X, Suo L, Zhao D, Pan J, Lu L. The incidence of herpes zoster in China: a meta-analysis and evidence quality assessment. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(2):2228169. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2228169>. PMID: 37424092; PMCID: PMC10339760.
7. Sehl J, Holper JE, Klupp BG, Baumbach C, Teifke JP, Mettenleiter TC. An improved animal model for herpesvirus encephalitis in humans. *PLoS Pathog.* 2020;16(3): e1008445. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008445>. PMID: 32226043; PMCID: PMC7145201.
8. Rajbhandari L, Shukla P, Jagdish B, Mandalla A, Li Q, Ali MA, et al. Nectin-1 is an entry mediator for varicella-zoster virus infection of human neurons. *J Virol.* 2021;95(22): e0122721. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.01227-21>. PMID: 34468169; PMCID: PMC8549504.
9. Giessler KS, Samoilowa S, Soboll Hussey G, Kiupel M, Matiassek K, Sledge DG, et al. Viral load and cell tropism during early latent equid herpesvirus 1 infection differ over time in lymphoid and neural tissue samples from experimentally infected horses. *Front Vet Sci.* 2020;7:621. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00621>. PMID: 33102556; PMCID: PMC7499125.
10. Hakami MA, Khan FR, Abdulaziz O, Alshaghda K, Hazazi A, Aleissi AF, et al. Varicella-zoster virus-related neurological complications: from infection to immunomodulatory therapies. *Rev Med Virol.* 2024;34(4): e2554. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2554>. PMID: 38862398.
11. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(3):197-210. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3215>. PMID: 24509782; PMCID: PMC4066823.
12. Goswami Y, Gaurkar SS. Ramsay Hunt syndrome: an introduction, signs and symptoms, and treatment. *Cureus.* 2023;15(1): e33688. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.33688>. PMID: 36793818; PMCID: PMC9925029.
13. Cheng CY, Hu S. Ramsay-Hunt syndrome. *J Cutan Med Surg.* 2024;29(2):208. DOI: <https://doi.org/10.1177/12034754241303055>. PMID: 39588570.
14. Sen S. Ramsay Hunt syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(5):610-1. DOI: <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.05.610>. PMID: 34027883.
15. Stornaiuolo A, Iodice R, De Simone R, Russo C, Rubino M, Braca S, et al. Multiple cranial neuropathy due to varicella zoster virus reactivation without vesicular rash: a challenging diagnosis. *Neurol Sci.* 2023;44(10):3687-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06833-6>. PMID: 37156980 PMCID: PMC10495477.
16. Kaplama ME. Multiple cranial nerve injury in Ramsay Hunt Syndrome: a case report. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(3):537-8. DOI: <https://doi.org/10.5455/jpma.15045>. PMID: 32207443.
17. Castro HM, Eliceche ML. Ramsay-Hunt syndrome. *Rev Clin Esp (Barc).* 2020;220(3):203-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.10.011>. PMID: 30771866.
18. Ananthapadmanabhan S, Soodin D, Sritharan N, Sivapathasingam V. Ramsay Hunt syndrome with multiple cranial neuropathy: a literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(5):2239-44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07136-2>. PMID: 34687339.
19. Protsailo MD, Fedortsiv OY, Dzhyvak VG, Krycky IO, Hoshchynskyi PV, Horishnyi IM, et al. Clinical features of connective tissue dysplasia, Osgood-Schlatter disease and multiple cortical disorders in a child. *Wiad Lek.* 2023;76(8):1854-60. DOI: <https://doi.org/10.36740/wlek.202308120>. PMID: 37740981.
20. Chen J. Ramsay-Hunt syndrome with brainstem encephalitis. *Neurol India.* 2024;72(1):196-7. DOI: <https://doi.org/10.4103/neurol-india.neurol-india-d-23-00613>. PMID: 38443038.
21. Ghezta NK, Bhardwaj Y, Ram R, Basi RN. Ramsay Hunt syndrome: a diagnostic dilemma. *Natl J Maxillofac Surg.* 2022;13(Suppl 1): S179-82. DOI: https://doi.org/10.4103/njms.njms_259_20. PMID: 36393956 PMCID: PMC9651248.
22. Valjarevic S, Gavric J, Dragovic S, Jovanovic MB. Ramsay Hunt syndrome with pharyngolaryngeal involvement mimicking acute stroke: a case report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;75(3):2345-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-023-03654-z>. PMID: 37636782 PMCID: PMC10447816.
23. Teive HAG, Cassou E, Coutinho L, Camargo CHF, Munhoz RP. Ramsay Hunt syndrome: new impressions in the era of molecular genetics. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;97:101-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.04.004>. PMID: 35430109.
24. Malhotra R, Muddey A, Agrawal I. Clinical features and prognosis of facial palsy and hearing loss in patients with Ramsay Hunt syndrome. *Cureus.* 2022;14(10): e30897. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.30897>. PMID: 36465761 PMCID: PMC9709652.
25. Petersen PT, Bodilsen J, Jepsen MPG, Larsen L, Storgaard M, Helweg-Larsen J, et al. Ramsay Hunt syndrome and concurrent varicella-zoster virus meningitis in Denmark: a nationwide cohort study. *J Med Virol.* 2023;95(12): e29291. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.29291>. PMID: 38058258.
26. Maharaj S. A case report of infantile Ramsay Hunt syndrome. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl 1):384-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02156-6>. PMID: 36032869 PMCID: PMC9411371.
27. Indiatari D, Fajar JK, Tamara F, Runesi O, Hakim LN, Chotimah K, et al. Global prevalence and determinants associated with the acceptance of monkeypox vaccination. *Narra J.* 2024;4(2): e866. DOI: <https://doi.org/10.52225/narra.v4i2.866>. PMID: 39280280 PMCID: PMC11391986.
28. Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. *Arch Balk Med Union* 2019;54(1):130-8. DOI: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.18>
29. Boyarchuk O, Volokha A, Hariyan T, Kinash M, Volyanska L, Birchenko I, et al. The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. *Immunol Res.* 2019;67(4-5):390-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12026-019-09103-w>. PMID: 31713829.
30. Boyarchuk O, Mishchanchuk V. Otsinka faktoriv vplyvu na stavlennia batkiv do imunoprofilaktyky [Evaluation of influence factors on parents' adherence to the immunization]. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2020;5:1923. DOI: <http://dx.doi.org/10.15574/SP.2020.109.19> (in Ukrainian)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: СИНДРОМ РЕМСІ-ХАНТА У ДИТИНИ

С. О. Никитюк¹, С. С. Левенець¹, Т. В. Гаріян¹, А. З. Миколенко¹, М. О. Гикавчук², В. Г. Дживак¹

**Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України¹,
КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня»²
(м. Тернопіль, Україна)**

Резюме.

Синдром Ремсі-Ханта, як прояв реактивації вірусу Varicella Zoster, є рідкісним ускладненням у дітей, що супроводжується ураженням лицьового нерва та везикулярними висипами вушної локалізації. У роботі описано клінічний випадок 7-річного хлопчика з вітряною віспою, ускладненою синдромом Ремсі-Ханта без ознак імунної недостатності. Діагноз підтверджено клінічно (парез лицьового нерву, везикули за вухом) та лабораторно, було проведено лікування. У статті розглянуто етіопатогенез VZV, підходи до діагностики і терапії, а також значення профілактичної вакцинації. Підкреслюється важливість своєчасного лікування та міждисциплінарної взаємодії для мінімізації неврологічних ускладнень у педіатричній практиці.

Ключові слова: Синдром Ремсі-Ханта; вітряна віспа; оперізуючий герпес; Varicella Zoster Virus (VZV); парез лицьового нерву; клінічний випадок.

Contact information:

Svitlana Nikytiuk – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine.

e-mail: androx@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>

Researcher ID: Q-6886-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219908271>

Sofia Levenets – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine.

e-mail: Levenetsss@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-8328>

Researcher ID: ABD-5558-2021

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57215309824>

Tetyana Hariyan – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine.

e-mail: garijantv@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>

Researcher ID: O-8870-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205483783>

Anna Mykolenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with a Sectional Course and Forensic Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.

e-mail: mykolenko@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1845-4882>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57198431724>

Marta Gikavchuk – paediatrician, Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

e-mail: martusya3003@gmail.com

Volodymyr Dzhyvak – PhD (Medicine), Assistant Professor of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine.

e-mail: djyvak@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4885-7586>

Researcher ID: ADF-9220-2022

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57412265500>

Контактна інформація:

Никитюк Світлана Олексіївна – доктор медичних наук, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна.

e-mail: androx@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>

Researcher ID: Q-6886-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219908271>

Левенець Софія Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна.

e-mail: Levenetsss@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-8328>

Researcher ID: ABD-5558-2021

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57215309824>

Гаріян Тетяна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна.

e-mail: garijantv@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>

Researcher ID: O-8870-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205483783>

Миколенко Анна Захарівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, Україна.

e-mail: mykolenko@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1845-4882>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57198431724>

Гикавчук Марта Олегівна – лікар-педіатр КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», Тернопіль, Україна

e-mail: martusya3003@gmail.com

Дживак Володимир Георгійович – доктор філософії (Медицина), асистент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна.

e-mail: djyvak@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4885-7586>

Researcher ID: ADF-9220-2022

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57412265500>



**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»
2025 рік**

Розділи журналу:

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково-дослідних робіт:
 - Неонатологія;
 - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених;
 - Неонатальна хірургія;
 - Перинатальна медицина;
 - Педіатрія;
 - Медична генетика;
 - Клінічна фармакологія;
 - Фізіологія і патофізіологія;
 - Морфологія і патоморфологія;
 - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
- Післядипломна освіта.
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові статті – до 15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище. Не рекомендується автоматично переносити слова в текстовому редакторі.

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

- Рукопис статті та реферату статті в роздрукованому вигляді.
- Електронний варіант статті та реферату статті.
- Відомості про автора (співавторів) статті (українською та англійською мовами).
 - Прізвище, Ім'я, По-батькові
 - наукова ступінь, вчене звання
 - місце роботи, посада
 - контактні дані: поштова адреса, контактний номер телефону, e-mail
 - уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID <http://orcid.org/>
 - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus) (за наявності)
 - електронне фото автора/авторів статті.
- Офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою.
- Висновок з біоетичної експертизи;
- Декларація про відсутність / наявність конфлікту інтересів.
- Декларація про відсутність плагіату.
- Два екземпляри Договору на передачу невиключного майнового права на використання наукового твору, підписані автором (співавторами).

Форми для заповнення у форматі PDF представлені на офіційному web-сайті журналу <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Структура статті

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийняту назву організації, де виконана робота.

2. Розширене резюме: українською, англійською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

Важливо! Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується у верхньому правому куті; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу, зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (SI). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 30. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015. URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Бібліографічні списки (References) для міжнародних бібліографічних та наукометричних баз даних / систем цитування (Scopus, Web of Science) подаються включаючи всі джерела літератури, при цьому вони повинні бути представлені не тільки мовою оригіналу, але і в латиниці (романським алфавітом).

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

<http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: <http://www.translit.ru>.

При складанні пристатейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним із світових стандартів:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://themecraft.net/www/sourceaid.com>

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані автором для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни змінює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що поданий рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не представлений для публікації в інші видання. У списку авторів перераховані тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.

Редакція журналу здійснює редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту Open Journal Systems (OJS) з мови оригіналу на англійську та російську мову англомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

Положення про авторські права

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укласти самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі;
- пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

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

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:

+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

Листування з питань видавничої діяльності:

Контактна адреса:

Проф. Годованець Ю.Д.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Буковинський державний медичний університет

Театральна площа, 2; м.Чернівці, 58002. Україна

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон: +38 (050) 6189959

Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.

ВАНКУВЕР СТИЛЬ (VANCOUVER STYLE)

Сфера застосування – медицина та фізичні науки

Цитування в тексті

Ванкувер стиль передбачає використання посилань у тексті роботи щоразу, коли ви цитуєте джерело, будь то парафраз, цитата всередині рядка чи блокова цитата.

Парафраз. Не береться в лапки.

Цитата всередині рядка. Береться в лапки.

Блокова цитата (складається з більше, ніж трьох рядків тексту).

Подається в тексті з нового рядка з абзацу, не береться в лапки.

У тексті з цитованою інформацією необхідно вказати порядковий номер, який також відображається у списку використаних джерел.

Можливі три варіанти позначення цитувань в тексті:

- 1) **порядковий номер у круглих дужках: (1);**
- 2) **порядковий номер у квадратних дужках: [1];**
- 3) **порядковий надрядковий цифровий індекс: ¹.**

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс¹

Наприклад:

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження.²

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в тексті блокової цитати, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер.

Зазвичай, сторінковий інтервал у внутрішньо текстовому посиланні не зазначається, але за потреби його можна вказати поряд із порядковим номером.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1 с3-4) стверджує ...

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".(1 с23)

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".^{1(c23)}

При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер в дужках, через кому або тире. У посиланні не повинно бути пробілів між комами або тире.

Наприклад:

Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...

Several recent studies (1,5-7) have suggested that...

Several recent studies ^{1,5-7} have suggested that...

Упорядкування списку використаних джерел

Список використаних джерел розміщується в кінці роботи на окремій сторінці. Він надає інформацію, необхідну для того, щоб знайти і отримати будь-яке джерело, процитоване в тексті документа. Кожне джерело, процитоване в роботі, має з'явитися у списку використаних джерел. Так само, кожен запис у списку використаних джерел має бути згаданим в тексті роботи.

Назва списку використаних джерел – Посилання. Заголовок вирівнюється по центру.

Джерела нумеруються та організовуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. опис статті з журналу 1-6 авторів).

Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.» (див. опис статті з журналу 7 і більше авторів).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-124, то в посиланні вказується 123-4.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначати скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

• англomовні: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>²¹

україномовні: http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf

	СХЕМА	ПРИКЛАД
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ильченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanagan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщиков КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politehnika; 1992. 552 s.

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p. Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: 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 PISLIADIIEU [DYSERTATSIIA]. CHERNIVTSI: CHERNIV. NATS. UN-T; 2014. 68 s.
Автореферат (онлайн) чи дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0 Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: http://www.disslib.org/analitichni-ta-statystichni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал. або Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50. Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних 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-Гузева, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	Прізвище ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД. або Прізвище редактора ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.	Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/3721 0 Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/
електронний ресурс (веб-сайт)	Прізвище ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL	Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/ Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.urau.ua/
Урядові та технічні звіти (друк)	Прізвище ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.	Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4. Нелін ЄН. Високочастотні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п. Nelin YeN. Vysokovyribni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	Прізвище ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI	Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376 Нелін ЄН. Високочастотні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753
Патент	Прізвище винахідника ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації. *вказати країну	Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1. Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10. Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsk botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.

Автор-укладач: Марія Федорець

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
2025**

Chapters of the journal:

- Organization and the prospects of perinatal aid development in Ukraine
- Results of theses and scientific-research works:
 - Neonatology
 - Resuscitation and intensive care of newborns
 - Neonatal surgery
 - Perinatal medicine
 - Pediatrics
 - Medical genetics
 - Clinical pharmacology
 - Physiology and pathophysiology
 - Pathomorphology
 - Ethics, deontology, perinatal psychology
- Clinical lectures
- Review articles
- News of evidence-based medicine=
- Discussion club
 - Practical cases
 - Recommendations to be fulfilled in practical work: methodical guidelines, innovations, information letters.
 - News of scientific life (information on the conferences already held and those will be held in the following half-year).
 - Postgraduate education of physicians
 - Essays on the history of the specialty.

Articles accepted for publication in English, Ukrainian should be up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, a list of references, etc.), lectures, reviews - up to 15 pages, brief reports, review articles - up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) - 2-3 pages. Times New Roman, 12 pt, spacing - 1.5; margins - 2.0 cm in Word versions 7.0 and higher. Hyphenation is not recommended in the text editor.

The file name should correspond to the name of the first author.

The article is supplied with:

- The manuscript of the article and the abstract of the article in printed form.
- Electronic version of the article and abstract of the article.
- Information about the author (co-authors) of the article (in Ukrainian and English).
 - Full Name
 - academic degree, academic rank
 - place of work, position
 - contact details: postal address, contact phone number, e-mail
 - provides an identifier for individuals to use with their name as they engage in research, scholarship, and innovation activities ORCID <http://orcid.org/>
 - author's identifier Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - author's identifier Author ID (Scopus) if available
 - electronic photo of the author / authors of the article.
- Official letter of referral according to the standard with the signature of the manager of the establishment where the work was conducted certified by a round stamp affixed.
 - Conclusion on bioethical expertise.
 - Declaration of absence / presence of a conflict of interest.
 - Declaration on the absence of plagiarism.
 - Two copies of the Agreement for the transfer of a non-exclusive property right to use a scientific work, signed by the author (co-authors).

Forms for filling in the PDF format are available on the official web-site of the journal (<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>)

Structure of the article

1. The title of the article includes: UDC (universal decimal classifier), initials and author's surname (authors'), the title itself, name of the establishment (educational institution, scientific-research institute, therapeutic-preventive establishments etc.) where the work was performed, town/city, country.

This block should be presented in Ukrainian and English. Authors' names should correspond to their previous publications or according to BGN system (Board of Geographic Names) <http://www.slovnnyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval – 1,5; margins – 2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian scientific-educational telecommunication network "URAN" offering access for international search engine.

3. Key words: in English, Ukrainian (separation mark ";").

4. The text of the article should contain the following parts:
when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (CI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

References are printed on a separate sheet of paper with 1,0 interval in order of their citing in the text.

Number of publications cited in the original papers should not exceed 30 sources, in review articles – 60, lectures and other materials - no more than 30. The bibliography should contain, in addition to major works, the publication of the last 5 years.

The list of bibliographic sources is supplied according to (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

References for international bibliographic and scientometric data bases/ citing systems (Scopus, Web of Science) are presented including all the literary sources, and they should be written both in original language and Latin (Roman alphabet).

The following structure of references is used for Ukrainian/Russian sources in Roman alphabet: author (transliteration), title of the article (transliteration) and translation of a book or article in English (in square brackets), the name of the source (transliteration), initial data in digital format, indication of the language the article is written in brackets (in Ukrainian, in Russian).

Transliteration is a mechanical presentation of the text and separate words written by means of one graphic system by means of another graphic system, when sound intelligibility is of minor importance, that is, one script is presented by the symbols of another one.

The system of automatic transliteration of sources in the Ukrainian language is found on the site: <http://www.slovnkyk.ua/services/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

Regulations concerning copyright

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted

to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

Electronic version of the journal available on the official web-site: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua.

Contact phone number of the editor-in-chief of web-site: +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

Correspondence concerning publishing activities:

Mailing address:

Yuliya Godovanets, MD, Professor

Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»

Bukovinian State Medical University

2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Contact phone: +38 (050) 6189959

Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»: 89773.

Коректор літературного тексту – Стахова Т. С.
Редагування бібліографічних посилань – Ширенкова А.В.
Редагування англійського тексту – Джус І. В.
Дизайн – Воронцов О. Ю.
Комп'ютерна верстка – Воронцов О. Ю.
Усі статті рецензовані.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу правовласників

Підписано до друку 30.06.2025 р.

Формат 64Х90/9.

Папір офсетний Гарнітура Times New Roman.
Друк офсетний. Ум-друк. арк. 27,3 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