



# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

ЗАСНОВНИК: Буковинський державний медичний університет  
СПІВЗАСНОВНИК: ВГО «Асоціація неонатологів України»

Ідентифікатор організації ROR: <https://ror.org/0562ytb14>

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал  
Видається з 2011 р.

Свідцтво 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)

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 perinatâl'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, професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Український центр материнства і дитинства НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», Заслужений лікар України; спеціальність «Неонатологія» (м. Київ, Україна)

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

#### Заступники головного редактора:

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

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

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

#### Наукові консультанти:

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

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

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

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

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

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

**Деньга О.В.** – д.мед.н., професор, завідувач відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, стоматології дитячого віку та ортодонції ДУ «Інститут стоматології та щелепно-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; спеціальність «Лікар фізичної та реабілітаційної медицини» (м.Київ, Україна)

**Заморський І.І.** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, спеціальність «Фармакологія», «Фармація», «Патологічна фізіологія» (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** – Савичук Н.О., д.мед.н., професор, проректор з наукової роботи, професор кафедри стоматології дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м.Київ, Україна)

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

**Клінічна фармація** – Цубанова Н.А., д.ф.н., професор, професор Львівської медичної академії ім. А.Крупицького (м.Львів, Україна)

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

#### Відповідальний редактор журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

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

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

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

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

### НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)  
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)  
Воробієва О.В. (м. Київ, Україна)  
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)  
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)  
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)  
Куртяну А.М. (м. Кишинів, Молдова)  
Мавропуло Т.К. (м. Дніпро, Україна)  
Мазмания 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)  
Шунько Є.Є. (м. Київ, Україна)

### ДІТЯЧА 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)  
Микиєв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)  
Мухамедова Ш.Т. (м. Бухара, Узбекистан)  
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)  
Пругула В.П. (м. Київ, Україна)  
Руденко О.Є. (м. Київ, Україна)  
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)  
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)  
Спатару Р.І. (м. Бухарест, Румунія)  
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. Бишкек, 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)  
Ковтук Н.І. (м. Чернівці, Україна)  
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)  
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)  
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)  
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)  
Починко 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)

### КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ:

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

### ПАТОЛОГІЯ:

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

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради*

*Буковинського державного медичного університету*

*Протокол № 2 від 25 вересня 2025 року*

## ВИДАВЕЦЬ: БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### Редакційно-видавничий відділ

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

### НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

#### «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

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

<https://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](http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific_mags_bsmu/neonatal).

### ДРУКОВАНА ВЕРСІЯ ЖУРНАЛУ

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

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

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор – Кушнір Віталій Миколайович

Контактні телефони: +380673270800

e-mail: v.kushnir1111@gmail.com

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

Передплатний індекс: 89773.

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

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

Електронне резервне копіювання і збереження доступу до журналу забезпечено шляхом використання CLOCKSS.

Видавничий маніфест CLOCKSS – <http://neonatology.bsmu.edu.ua/gateway/clockss>



### АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

- О. М. Охотнікова, Т. М. Ткачова, О. І. Усова, О. В. Метленко, В. В. Демидов, С. М. Сторожук, Д. О. Андреев*  
НЕКРОТИЧНІ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ  
В ПОСТЕПІДЕМІЧНОМУ ПЕРІОДІ ІНФЕКЦІЇ COVID-19:  
СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЯ  
В НАЦІОНАЛЬНІЙ ДИТЯЧІЙ СПЕЦІАЛІЗОВАНІЙ  
ЛІКАРНІ «ОХМАТДИТ»..... 6
- Т. С. Нарбутова*  
ПРОБЛЕМИ БІОЕТИКИ В ДІЯЛЬНОСТІ  
ПАТОЛОГОАНАТОМА В КОНТЕКСТІ ЕКЗИСТЕНЦІЙНОГО  
УСВІДОМЛЕННЯ ЦІЛІСНОСТІ ЛЮДИНИ..... 13

### ІСТОРІЯ ВІТЧИЗНЯНОЇ ПЕДІАТРІЇ

- О. П. Волосовець, О. М. Науменко, Н. В. Молочек, В. С. Березенко, С. П. Кривоносов, А. О. Волосовець, А. Я. Кузьменко, Н. В. Гриценко*  
ПРОФЕСОРИ І.В. ТРОЙЦЬКИЙ ТА В.Є. ЧЕРНОВ – ХТО  
ДІЙСНО ЗАСНОВУВАВ КИЇВСЬКУ ШКОЛУ ПЕДІАТРІЇ..... 20

### ДОДИПЛОМНА ТА ПІСЛЯДИПЛОМНА МЕДИЧНА ОСВІТА

- І. В. Геруш, В. М. Ходоровський, О. С. Годованець, В. С. Смандич, О. П. Коротун, І. М. Козловська, Р. П. Кнут, М. О. Долженко, М. П. Первак, Т. М. Білоус, Т. С. Щудрова*  
РОЗРОБКА, ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ТА ОЦІНЮВАННЯ  
ТРЕНІНГОВОГО КУРСУ ДЛЯ ШКІЛЬНИХ ВЧИТЕЛІВ  
«ПЕРШИЙ НА МІСЦІ ПОДІЇ» В УКРАЇНСЬКИХ  
МЕДИЧНИХ УНІВЕРСИТЕТАХ (СПІВФІНАНСОВАНИЙ  
ЄС ПРОЕКТ ERASMUS+ SIMS «СИМУЛЯЦІЙНА  
МЕДИЦИНА ТА СЦЕНАРІЙ-ОРІЄНТОВАНЕ НАВЧАННЯ  
З НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ»..... 29
- В. Г. Синиця, О. С. Полянська, І. Ю. Полянський, О. В. Мироник, Л. Ю. Хлуновська*  
ВЕРБАЛЬНЕ ФОРМУЛЮВАННЯ ЛАТИНСЬКИХ  
ДІАГНОЗІВ ТА ПРОБЛЕМ, ПОВ'ЯЗАНИХ ЗІ ЗДОРОВ'ЯМ..... 39

### РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

#### НЕОНАТОЛОГІЯ, ПЕДІАТРІЯ

- Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова, В. В. Біла, О. О. Лапа, Т. В. Голота*  
АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ  
У ПІЗНІХ НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ ВІД БАГАТОПІДНОЇ  
ВАГІТНОСТІ..... 46
- А. В. Давиденко, В. І. Похилько, О. М. Ковальова, Ю. І. Чернявська, С. М. Цвіренко, Г. О. Соловійова*  
ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАТРИМКИ НЕРВОВО-ПСИХІЧНОГО  
РОЗВИТКУ У НЕМОВЛЯТ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ  
ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД МАТЕРІВ  
З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ..... 52
- Н. І. Токарчук, В. О. Власенко*  
КАТАМНЕСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПЕРЕДЧАСНО  
НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ  
УРАЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ: КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ..... 58

#### ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ, СТОМАТОЛОГІЯ

- Ж. Г. Твердовська, Т. С. Кіцак, М. П. Митченко, К. Г. Загородня, А. І. Рогальова*  
КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ АНКІЛОГЛОСІЇ  
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ..... 63
- І. Бензар, Р. Мамедов*  
СУЧАСНІ ПІДХОДИ В ЛІКУВАННІ ЛІМФАТИЧНИХ  
МАЛЬФОРМАЦІЙ У ДІТЕЙ..... 68

#### АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

- Ю. Б. Якимчук, А. В. Бойчук, О. М. Якимчук*  
ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ ТА КОРОНАВІРУСНА  
ХВОРОБА У ВАГІТНИХ..... 75
- О. Я. Жураківська, Ю. Я. Яроцька, Д. О. Говсєєв, О. М. Перхулін, О. М. Островська, М. І. Римарчук, Н. В. Косило*  
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПУПОВИНИ  
ПРИ ПІЗНІЙ МАНІФЕСТАЦІЇ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА..... 80

### CURRENT ISSUES IN THE ORGANIZATION OF HEALTHCARE IN UKRAINE

- O. Okhotnikova, T. Tkachova, O. Usova, O. Metlenko, V. Demidov, S. Storozhuk, D. Andreev*  
NECROTIC PNEUMONIA IN CHILDREN  
IN THE POST-EPIDEMIC PERIOD OF COVID-19  
INFECTION: STATISTICAL ANALYSIS OF PATIENTS  
TREATED AT THE NATIONAL CHILDREN'S  
HOSPITAL «OKHMATDYT»..... 6
- T. Narbutova*  
BIOETHICAL CHALLENGES IN THE WORK OF THE  
PATHOLOGIST IN THE CONTEXT OF EXISTENTIAL  
AWARENESS OF HUMAN WHOLENESS..... 13

### HISTORY OF NATIONAL PEDIATRICS

- O. Volosovets, O. Naumenko, H. Molochek, V. Berenzenko, S. Kryvopustov, A. Volosovets, A. Kuzmenko, N. Gryshchenko*  
PROFESSORS I.V. TROITSKY AND V.E. CHERNOV –  
WHO REALLY FOUNDED THE KYIV SCHOOL OF  
PEDIATRICS..... 20

### UNDERGRADUATE AND POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION

- I. Gerush, V. Khodorovskyy, O. Godovanets, V. Smandych, O. Korotun, I. Kozlovskaya, R. Knut, M. Dolzhenko, M. Pervak, T. Bilous, T. Shchudrova*  
DEVELOPMENT, IMPLEMENTATION, AND EVALUATION  
OF THE TRAINING COURSE FOR SCHOOLTEACHERS  
«FIRST ON THE SCENE» AT UKRAINIAN  
MEDICAL UNIVERSITIES (THE EU CO-FUNDED  
ERASMUS+ PROJECT SIMS «SIMULATION  
MEDICINE AND SCENARIO-BASED LEARNING  
FOR EMERGENCY CARE»)..... 29
- V. Synytsia, O. Polianska, I. Polianskyi, O. Myronyk, L. Khlunovska*  
VERBAL FORMULATION OF LATIN DIAGNOSES  
AND HEALTH PROBLEMS..... 39

### DISSERTATION AND RESEARCH OUTCOMES

#### NEONATOLOGY, PEDIATRIC

- T. Znamenska, O. Vorobiova, V. Bila, O. Lapa, T. Holota*  
ANALYSIS OF THE FEATURES OF THE PERINATAL  
PERIOD IN LATE PREMATURE INFANTS FROM MULTIPLE  
PREGNANCIES..... 46
- A. Davydenko, V. Pokhylko, O. Kovalova, Yu. Cherniavska, S. Tsvirenko, H. Soloviova*  
PREDICTING NEURO-MENTAL DEVELOPMENT  
DELAY IN INFANTS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC  
ENCEPHALOPATHY BORN FROM MOTHERS  
WITH METABOLIC SYNDROME..... 52
- N. Tokarchuk, V. Vlasenko*  
CATAMNESIS OBSERVATION OF PREMATURE  
INFANTS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN  
DAMAGE: CLINICAL RESULTS..... 58

#### PEDIATRIC SURGERY. DENTISTRY

- Z. Tverdovska, T. Kitsak, M. Mytchenok, K. Zahorodnia, A. Rohaliova*  
A COMPREHENSIVE APPROACH TO THE TREATMENT  
OF ANKYLOGLOSSIA IN NEWBORNS..... 63
- I. Benzar, R. Mamedov*  
MODERN APPROACHES IN TREATMENT OF LYMPHATIC  
MALFORMATIONS IN CHILDREN..... 68

#### OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- Yu. Yakimchuk, A. Boychuk, O. Yakimchuk*  
LIVER DISEASE AND CORONAVIRUS DISEASE  
IN PREGNANT WOMEN..... 75
- O. Zhurakivska, Yu. Yarotska, D. Givsiev, O. Perkhulyn, O. Ostrovska, M. Rymarchuk, N. Kosylo*  
CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES  
OF THE UMBILICAL CORD IN LATE MANIFESTATION  
OF FETAL GROWTH RESTRICTION..... 80

|                                                                                                                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Л. М. Поліщук, Р. О. Ткаченко</i><br>ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО<br>ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ<br>СТРЕСОВОЇ ТА ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТОК<br>ПРИ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІІ..... | 90  |
| <i>Н. Дустова, Г. Кайумова, Д. Хафізова, Х. Хамроев, В. Жалалова</i><br>ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ<br>ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ<br>ВИЛИТІ ПЛОДОВИХ ВОД .....                              | 97  |
| <i>З. Аскаррова, С. А. Тілявова, Ф. З. Курбаніязова,</i><br><i>З. М. Юнусова, С. С. Давлатов</i><br>ГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ГІПЕРПЛАЗИЧНИХ<br>ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІУ ТА МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ ....                     | 107 |

## ПАТОЛОГІЯ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>О. О. Харібова, Ф. Б. Мейлієв</i><br>ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО<br>МАРКЕРА КІ-67 У ТРАХЕЇ ТА ГОЛОВНИХ БРОНХАХ<br>ЩУРІВ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ ПІДХІД .....                                                                                                        | 116 |
| <i>І. Б. Хамдамов, М. Ш. Хакімов, Б. З. Хамдамов, А. Б. Хамдамов</i><br>МЕТОД ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ЛАПАРОСКОПІЧНОГО<br>МІНІГАСТРИЧНОГО ШУНТУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ<br>3D-МОДЕЛЮВАННЯ ТА МЕХАНІЧНОГО КАЛІБРУВАННЯ<br>У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ..                  | 121 |
| <i>Є. А. Ластовиченко, О. І. Захарчук, М. В. Мельник,</i><br><i>О. Л. Демидяк, Н. І. Джуренко, С. М. Марчишин</i><br>МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАГОНІЇ<br>ПАДУБОЛИСТОЇ (MAHONIA AQUIFOLIUM (PURSH)<br>NUTT.) ЛИСТКІВ .....                                               | 128 |
| <i>К. В. Полковнікова, В. С. Коноплицький, Л. В. Фомина, Ю. Є. Коробко</i><br>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ<br>ЕНЕРГЕТИЧНОГО ВПЛИВУ ОДНОРАЗОВОГО<br>ОПРОМІНЕННЯ ІЗ СТАНДАРТНИМИ ПАРАМЕТРАМИ<br>ПОТУЖНОСТІ ТА ТРИВАЛОСТІ ЛАЗЕРА<br>НА МІКРОЦИРКУЛЯТОРНЕ РУСЛО ДЕРМИ.....          | 134 |
| <i>А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер, О. В. Денга</i><br>СПЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧНА ОЦІНКА<br>СТУПЕНЯ ЗАПАЛЕННЯ ЯСЕН У ПАЦІЄНТІВ<br>З ПЕРІІМПЛАНТИТОМ В ПРОЦЕСІ<br>ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ.....                                                                               | 148 |
| <i>С. М. Шувалов, А. О. Кушта, Г. І. Криничних,</i><br><i>І. Ю. Степаненко, П. П. Гормаш</i><br>ПРОБЛЕМИ СИСТЕМАТИЗАЦІЇ ТА ЛІКУВАННЯ<br>ПАТОЛОГІЧНИХ УТВОРЕНЬ З КРОВОНОСНИХ СУДИН<br>БІЛЯ ВУШНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ ТА ДОРОСЛИХ: ОГЛЯД<br>ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ..... | 152 |

## ФІЗИЧНА ТА РЕАБІЛІТАЦІЙНА МЕДИЦИНА

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Н. І. Ковтюк, Ю. Ю. Ходзінська, Ю. М. Нечитайло, І. Д. Шкробанець</i><br>ЗДОРОВ'ЯЗБЕРІГАЮЧІ ПРОГРАМИ, ПСИХІЧНЕ<br>ЗДОРОВ'Я ТА ПСИХОСОЦІАЛЬНЕ БЛАГОПОЛУЧЧЯ<br>ЯК ЧАСТИНА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ ..                                                                                                               | 161 |
| <i>Н. Я. Файзуллаєва, Т. У. Аріпова, А. А. Рауфов, А. А. Кайумов,</i><br><i>Ш. М. Мухторов, Б. З. Хамдамов, С. С. Давлатов</i><br>АСТМА – ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ<br>ЛЕГЕНІВ: ІМУНОБІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ,<br>ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС, БІЛОК КЛОТО<br>ТА ЇХНЯ РОЛЬ В ОПТИМІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ<br>ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ..... | 166 |

## АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

|                                                                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Д. О. Добрянський, А. О. Меньшикова</i><br>ОСОБЛИВОСТІ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ НЕМОВЛЯТ<br>З ТЯЖКОЮ БРОНХОЛЕНЕВОВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ.....                                                      | 174 |
| <i>Т. М. Клименко, Т. О. Філонова, С. О. Матвієнко</i><br>СИНДРОМ БРАДИКАРДІЇ У ДІТЕЙ: МІЖ НОРМОЮ<br>ТА ПАТОЛОГІЄЮ.....                                                                 | 184 |
| <i>М. М. Кісельова, А. В. Комар</i><br>ЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ СКЛАДОВИХ<br>СИНДРОМУ АСПІРАЦІЇ МЕКОНІУ<br>У МЕНЕДЖМЕНТІ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....                                              | 190 |
| <i>О. І. Оболонський, О. Г. Капустіна, О. Ю. Оболонська</i><br>ШКАЛИ ДЛЯ ОЦІНКИ БОЛЮ У НОВОНАРОДЖЕНИХ:<br>ІНТЕГРАТИВНИЙ ОГЛЯД ДЛЯ МЕДСЕСТРИНСЬКОЇ<br>ПРАКТИКИ ТА РЕАБІЛІТОЛІВ .....     | 197 |
| <i>О. Корчинська, С. Андрасикова, С. Зултатова,</i><br><i>А. Шлоссерова, Т. Шуміліна</i><br>ПЕРИНАТАЛЬНІ АСПЕКТИ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ ПРИ<br>ДОНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ: КОМПЛЕКСНИЙ ОГЛЯД..... | 203 |

|                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>L. Polishchuk, R. Tkachenko</i><br>INFLUENCE OF DIFFERENT METHODS OF ANESTHETIC<br>MANAGEMENT ON THE DYNAMICS OF STRESS AND<br>INFLAMMATORY RESPONSE INDICATORS IN FEMALE<br>PATIENTS UNDERGOING ABDOMINAL HYSTERECTOMY .... | 90  |
| <i>N. Dustova, G. Kayumova, D. Xafizova, X. Xamroyev, V. Jalalova</i><br>DIFFERENTIATED APPROACHES TO THE MANAGEMENT<br>OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH WITH PREMATURE<br>DISCHARGE OF AMNIOTIC FLUID.....                          | 97  |
| <i>Z. Askarova, S. Tilyavova, F. Kurbaniyazova,</i><br><i>Z. Yunusova, S. Davlatov</i><br>GENETIC DETERMINANTS OF HYPERPLASTIC DISEASES<br>OF THE ENDOMETRIUM AND MAMMARY GLANDS .....                                          | 107 |

## PATHOLOGY

|                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>E. Kharibova, F. Meyliyev</i><br>INVESTIGATION OF THE EXPRESSION<br>OF THE IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKER KI-67<br>IN THE TRACHEA AND MAIN BRONCHI OF RATS:<br>AN EXPERIMENTAL APPROACH .....                                                                | 116 |
| <i>I. Khamdamov, M. Khakimov, B. Khamdamov, A. Khamdamov</i><br>METHOD OF PERSONALIZED LAPAROSCOPIC<br>MINIGASTRIC BYPASS USING 3D MODELING<br>AND MECHANICAL CALIBRATION IN PATIENTS<br>WITH SEVERE METABOLIC SYNDROME .....                               | 121 |
| <i>Ye. Lastovychenko, O. Zakharchuk, M. Melnyk, O. Demydyak,</i><br><i>N. Dzhurenko, S. Marchyshyn</i><br>MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDIES<br>OF MAHONIA AQUIFOLIUM (PURSH) NUTT. LEAVES .....                                                          | 128 |
| <i>K. Polkovnikova, V. Konopliyskyi, L. Fomina, Yu. Korobko</i><br>EXPERIMENTAL STUDY OF THE ENERGY IMPACT<br>OF A SINGLE IRRADIATION WITH STANDARD<br>LASER POWER AND DURATION PARAMETERS<br>ON THE MICROCIRCULATORY BED OF THE DERMIS .....               | 134 |
| <i>A. Adubetska, S. Shneider, O. Dienha</i><br>SPECTROCOLORIMETRIC ASSESSMENT OF THE<br>DEGREE OF GINGIVAL INFLAMMATION IN PATIENTS<br>WITH PERIIMPLANTITIS DURING THERAPEUTIC<br>AND PREVENTIVE MEASURES.....                                              | 148 |
| <i>S. Shuvalov, A. Kushta, H. Krynychnykh, O. Stepanenko,</i><br><i>P. Hormash</i><br>PROBLEMS OF SYSTEMATIZATION AND TREATMENT<br>OF VASCULAR LESIONS OF THE PAROTID GLAND<br>IN CHILDREN AND ADULTS: LITERATURE REVIEW<br>AND CLINICAL OBSERVATIONS ..... | 152 |

## PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>N. Kovtyuk, Y. Khodzinska Yu. Nechytailo, I. Shkrobanets</i><br>HEALTH PROTECTING PROGRAM, MENTAL HEALTH<br>AND PSYCHOSOCIAL WELL-BEING AS PART QUALITY<br>OF LIFE IN SCHOOL AGE CHILDREN .....                                                                                                                 | 161 |
| <i>N. Fayzullaeva, T. Aripova, A. Raufov, A. Kayumov,</i><br><i>Sh. Mukhtorov, B. Khamdamov, S. Davlatov</i><br>ASTHMA—CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY<br>DISEASE OVERLAP: IMMUNOBIOCHEMICAL MARKERS,<br>OXIDATIVE STRESS, KLOTRO PROTEIN AND THEIR<br>ROLE IN OPTIMIZING PULMONARY HYPERTENSION<br>DIAGNOSTICS..... | 166 |

## ANALYTICAL REVIEWS

|                                                                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>D. Dobryanskyi, A. Menshykova</i><br>FEATURES OF RESPIRATORY SUPPORT IN INFANTS<br>WITH SEVERE BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA .....                                                           | 174 |
| <i>T. Klymenko, T. Filonova, S. Matvienko</i><br>BRADYCARDIA SYNDROME IN CHILDREN:<br>BETWEEN NORMAL AND PATHOLOGY .....                                                                     | 184 |
| <i>M. Kiselova, A. Komar</i><br>THE SIGNIFICANCE OF DIAGNOSTIC COMPONENTS<br>OF MECONIUM ASPIRATION SYNDROME<br>IN THE MANAGEMENT OF NEWBORNS.....                                           | 190 |
| <i>O. Obolonskyi, O. Kapustina, O. Obolonska</i><br>SCALES FOR ASSESSING PAIN IN NEWBORNS: AN<br>INTEGRATIVE REVIEW FOR NURSING PRACTICE<br>AND REHABILITATION SPECIALISTS .....             | 197 |
| <i>O. Korchynska, S. Andrasikova, S. Zultakova, A. Schlosseirova,</i><br><i>T. Shumilina</i><br>PERINATAL ASPECTS OF CESAREAN SECTION IN<br>FULL TERM PREGNANCY: A COMPREHENSIVE REVIEW..... | 203 |

|                                                                                                                                                                                                   |     |                                                                                                                                                                                    |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова</i><br>МАТЕРИНСЬКА ПЕРЕДАЧА МІКРОБІОТИ ТА ЇЇ РОЛЬ<br>У ФОРМУВАННІ ІМУННОЇ СИСТЕМИ НЕМОВЛЯТ<br>(ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД).....                                      | 210 | <i>T. Znamenska, O. Vorobiova</i><br>MATERNAL MICROBIOTA TRANSMISSION AND ITS ROLE<br>IN THE FORMATION OF THE INFANT IMMUNE SYSTEM<br>(LITERATURE REVIEW).....                     | 210 |
| <i>Ю. Оліферук, А. Бербець</i><br>РОЛЬ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ<br>ДИСПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....                                                                | 216 | <i>Yu. Oliferuk, A. Berbets</i><br>THE ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS<br>IN THE DIAGNOSIS OF CERVICAL DYSPLASIA .....                                                         | 216 |
| <b>ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ</b>                                                                                                                                                                         |     | <b>CASE REPORTS</b>                                                                                                                                                                |     |
| <i>Я. Пенішкевич, Г. Шевчук, С. Каратєєва</i><br>ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ<br>ГОСТРОГО ОРБИТАЛЬНОГО ЦЕЛЮЛІТУ У ДІТЕЙ<br>(КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК).....                                         | 224 | <i>Ya. Penishkevych, G. Shevchuk, S. Karatieieva</i><br>SPECIFIC ASPECTS OF COMPLEX TREATMENT<br>FOR ACUTE ORBITAL CELLULITIS IN CHILDREN<br>(CLINICAL CASE).....                  | 224 |
| <i>Л. М. Боярська, І. І. Редько</i><br>СПАДКОВА ХВОРОБА ВІЛЬСОНА В ПРАКТИЦІ<br>ПЕДІАТРА ТА СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ<br>(КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ) .....                                                           | 229 | <i>L. Boyarska, I. Redko</i><br>HERITAGEFUL WILSON'S DISEASE IN THE PRACTICE<br>OF PEDIATRICIANS AND FAMILY PHYSICIANS<br>(CLINICAL CASES).....                                    | 229 |
| <i>Н. Вереснюк, М. Малачинська, І. Нігуца, О. Короташ,</i><br><i>Ю. Кравчишин</i><br>КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ<br>КІСТИ ЯЄЧНИКА ГІГАНТСЬКИХ РОЗМІРІВ<br>У ДІВЧИНКИ-ПІДЛІТКА..... | 235 | <i>N. Veresnyuk, M. Malachynska, I. Nihutsa, O. Korotash,</i><br><i>Y. Kravchyshyn</i><br>CLINICAL CASE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT<br>OF GIANT OVARIAN CYST IN A TEENAGE GIRL..... | 235 |
| ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ<br>МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ .....                                                                                                                               | 242 | REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT<br>PUBLICATIONS .....                                                                                                                      | 242 |

# АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

УДК: 616.24-002.4-02:[616.98:578.834]-036-08-053.2  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.1

О. М. Охотнікова<sup>1</sup>, Т.М. Ткачова<sup>1</sup>,  
О. І. Усова<sup>1</sup>, О. В. Метленко<sup>2</sup>,  
В. В. Демидов<sup>2</sup>, С. М. Сторожук<sup>2</sup>,  
Д. О. Андрєєв<sup>2</sup>

Національний університет охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика МОЗ України<sup>1</sup>,  
Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит»  
МОЗ України<sup>2</sup>  
(м. Київ, Україна)

НЕКРОТИЧНІ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ  
В ПОСТЕПІДЕМІЧНОМУ ПЕРІОДІ  
ІНФЕКЦІЇ COVID-19: СТАТИСТИЧНИЙ  
АНАЛІЗ ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЯ  
В НАЦІОНАЛЬНІЙ ДИТЯЧІЙ  
СПЕЦІАЛІЗОВАНІЙ ЛІКАРНІ  
«ОХМАТДИТ»

## Резюме.

Іноземна медична література вказує на збільшення кількості ускладнених форм позалікарняних пневмоній (ПП) серед дітей у постепідемічний період інфекції COVID-19, що вчені пов'язують зі зниженням їх імунного статусу в умовах тривалого карантину та зниженням рівня імунізації. У статті надається аналіз випадків госпіталізації дітей з ПП та з їх ускладненими формами – некротичними пневмоніями (НП) – в Національній дитячій спеціалізованій лікарні (НДСЛ) «Охматдит» за останні 10 років. Підтверджено підвищення числа госпіталізацій дітей з ПП та їх ускладнених форм. Відмічено 2 підйоми кривої госпіталізації у 2018 р. та 2023 р., що в першому випадку було обумовлено циркуляцією вірусу грипу А і В на тлі реорганізації органів охорони здоров'я, а в другому – циркуляцією вірусу грипу А та SARS-COV-2 та припиненням карантинних заходів у дитячих колективах. Як і європейські медики, ми виявили тісний зв'язок між рівнем госпіталізації з приводу некротичних пневмоній та рівнем захворюваності на ГРВІ, зокрема на грип А та COVID-19. Встановлено групи ризику щодо можливого ускладненого перебігу ПП – це діти дошкільного та раннього шкільного віку. Досліджено фактори, які впливають на тривалість загальної госпіталізації дітей.

**Ключові слова:** діти; позалікарняна пневмонія; некротична пневмонія; вірусні інфекції; групи ризику; загальний термін госпіталізації.

Поширеність випадків некротичної пневмонії (НП) серед дитячого населення за даними іноземних джерел знаходиться у межах 4-10%. Французькі вчені [8] встановили, що частка НП серед госпіталізованих дітей з позалікарняною пневмонією (ПП) за період 2006-2009 років становила 4,5%, а за 2009-2011 роки рівень цього показника подвоївся – 9%. За даними аудиту British Thoracic Society Paediatric Pneumonia (Британського торакального товариства з дитячої пневмонії) за 2020 рік лише у 3% випадків ПП ускладнюються деструкцією. У 57% (251/143) випадків ПП була діагностована у дітей віком до 5 років. У цій віковій групі ускладнений перебіг ПП, аж до розвитку НП, спостерігався найчастіше – у 73 (51%) з 143 хворих дітей [10]. Ретроспективний аналіз бази даних педіатричних пацієнтів (Kids Inpatient Database) у Сполучених Штатах Америки (США) за 2016 рік встановив, що розповсюдженість НП складає 3,2 на 10 000 випадків [12].

Найбільш поширеними збудниками у дітей з НП є *Streptococcus pneumoniae* (S. pneumoniae), *Staphylococcus aureus* (S. aureus) і *Mycoplasma pneumoniae* (M. pneumoniae). Інші бактеріальні агенти значно рідше є причинами НП [8, 12, 19].

Деякі віруси, зокрема вірус грипу, парагрипу, аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), віруси групи герпесу (цитомегаловірус, вітряна віспа та вірус Епштейн-Барр), коронавірус, а також певні різ-

новиди ентеровірусів також можуть сприяти розвитку НП [5, 12].

Добре відома синергія між вірусами і бактеріями. Коінфекція має тенденцію до тяжчого перебігу пневмонії. Вже давно повідомлялося про розвиток НП, яка пов'язана зі стартовою інфекцією вірусами грипу або парагрипу з подальшим розвитком пневмококової або стафілококової інфекції [4, 17, 19]. Діти, які інфіковані одночасно вірусами грипу А і золотавим стафілококом, частіше мали тяжкі ускладнення легеневого процесу і більш високий рівень смертності [12].

За результатами проведеного в США у 2022 році мультицентрового дослідження [16], до якого було залучено 2350 дітей віком 0-18 років, при вступі до стаціонару з діагнозом «позалікарняна пневмонія», у мазках з носа, глотки, крові, плевральної рідини, а також з бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) або мокротинні цих дітей зрідка були виявлені *S.pneumoniae* у 8% випадків та *M.pneumoniae* – у 8%, тоді як RSV – у 66% випадків. У деяких країнах Латинської Америки (Перу) та Азії (Китай, Сінгапур, Тайвань) з менш низьким рівнем соціальної політики та розвитком медицини спостерігалася протилежна тенденція: частка бактеріальних збудників у сукупності складала 32-56%, а вірусів (RSV, ADV, грип) – 5-35% випадків. У 2022 році міжнародними співтовариствами ERS/ATS [13] був проведений метааналіз, який засвідчив, що приблизно у 10% хворих на ПП спостерігався плев-

ральний випіт, з якого були виділені віруси. Arnold і співавт. [3] звернули увагу на збільшення на 25% числа випадків плевральної інфекції у зимовий період року, коли спостерігався найвищий рівень річного показника захворюваності на грип. Ці дані дозволяють припустити існування зв'язку між виникненням епізодів плевропневмоній і захворюваністю на грип. Проте прямий вплив вірусів у розвитку плевральних інфекцій ще й досі не доведений [13].

Останнім часом з'явилися повідомлення і про зв'язок вірусу SARS-CoV-2 з плевральними ускладненнями у дітей з вірусною пневмонією [14, 15]. Однак, роль різних штамів SARS-CoV-2 у розвитку НП та її ускладнень недостатньо вивчена.

На початку пандемії COVID-19 відзначено зниження частоти персистенції бактеріальних патогенів, що спричиняють інвазивні респіраторні процеси [18]. Зокрема, Ініціатива з нагляду за інвазивними респіраторними інфекціями (IRIS), в якій беруть участь 26 країн, повідомляє, що під час даної пандемії за період з 1 січня 2018 р. по 31 травня 2020 р. захворюваність на інвазивні легеневі хвороби, які викликані такими збудниками, як *S. pneumoniae*, *H. influenzae* і *N. meningitidis*, знизилася, зокрема викликаних *S. pneumoniae* – на 68% через 4 тижні і на 82% через 8 тижнів. Впровадження політики стримування інфекції COVID-19 (ізоляція хворих, дистанціювання, миття рук і носіння маски) та інформування громадськості, ймовірно, знизило можливість передачі *S. pneumoniae*, *H. influenzae* і *N. meningitidis*, що призвело до значного скорочення числа випадків інвазивних захворювань у багатьох країнах світу [7]. Крім того, пандемія COVID-19 призвела до зниження рівня охоплення дітей вакцинацією.

Ці фактори могли негативно вплинути на дозрівання імунної системи у дітей, що спричинило «імунітетний борг», який за прогнозом деяких авторів, міг мати негативні наслідки в постепідемічний період. Чим довший період карантину, тим більша ймовірність майбутніх епідемій [9, 18]. Так, з 2022 року (першого року після пандемії COVID-19) у низці європейських країн повідомлялося про незвичайне зростання інвазивних інфекцій, особливо спричинених *S. pneumoniae* у формі плевропневмонії, ексудативного плевриту та синдрому стрептококового токсичного шоку [23].

**Мета роботи:** проаналізувати статистичні дані Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «Охматдит» щодо рівнів госпіталізації дітей з позалікарняною пневмонією та її ускладнених форм; проаналізувати можливі фактори впливу на показник загальної тривалості госпіталізації.

За даними статистичного відділу лікарні «Охматдит» за останні 10 років кількість пролікованих дітей з діагнозом «Позалікарняна пневмонія» зростає майже в 3 рази: з 27 випадків протягом 2014 року до 74 випадків – у 2023 році. Особливо значне зростання кількості таких випадків відбулося після припинення карантинних заходів щодо COVID-19 в Україні та відкриття дитячих садочків і шкіл для відвідування дітьми, тобто в осінньо-зимово-весняний епідемічний сезон 2023-2024 років. Діти з некротичною пневмонією в період 2014-2022 років зосереджувалися в лікарні у відділенні гнійної хірургії, тому дані щодо госпіталізації за ці роки було отримано з цього відділення, а з червня 2022, коли в лікарні було відкрите спеціалізоване відділення торакальної хірургії, до середини 2024 року – з обох відділень.



**Рис. 1.** Динаміка рівня госпіталізації дітей з позалікарняною пневмонією та некротичною пневмонією в НДСЛ «Охматдит» протягом останніх 10 років (2014-2023 роки).

На рис. 1 добре прослідковується тенденція до зростання кількості випадків ПП (за 2023 рік у відділенні торакальної хірургії проліковано 12 дітей, у відділенні гнійної хірургії – 5 хворих). Графік демонструє низький рівень НП під час епідемії COVID-19 (2020-2021 рр.) при досить високому рівні ПП. Дані за 2022 рік можна не враховувати, оскільки в цей термін відбулася ма-

сова міграція дитячого населення за кордон в зв'язку з початком активних бойових дій в Україні. Також на рис. 1 чітко відзначено два підйоми рівня госпіталізованих дітей як з ПП, так і з НП у 2018 та 2023 році. Ріст рівня ПП в 2018 році відбувся за рахунок циркуляції вірусів грипу Ата В під час осінньо-зимового періоду та підйому захворюваності на ГРВІ до епідемічних по-

казників (дані Центру Громадського здоров'я), що відбувалося на тлі реформування медичної галузі. У цей час спостерігалася скорочення кількості медичних закладів та їхнього фінансування, зменшення кількості лікарів усіх спеціальностей, у тому числі педіатрів. Була зруйнована система шкільної і дошкільної медицини з її плановими медоглядами та профілактичною вакцинацією. Дітей почали спостерігати сімейні лікарі з недостатнім досвідом ведення патології дитячого віку. Ці процеси призвели до погіршення стану спостереження за хворими дітьми, наслідком чого ймовірно було зростання частоти ускладнених форм пневмоній, а саме некротичних пневмоній.

Зростання кількості госпіталізацій дітей з ПП та НП у епідемічний період 2023-2024 років було обумовлене циркуляцією переважно вірусів грипу А та SARS-CoV2 зі значно вищим інфікуванням саме дитячого населення, що співпадало із закінченням карантинних заходів та переходом з осені 2023 року дошкільних і шкільних закладів на очну форму навчання (за даними Центру Громадського здоров'я України).

Для вирішення поставлених завдань було проведено ретроспективний аналіз історій хвороб дітей з відділення торакальної хірургії за 2023 рік і першого півріччя 2024 року. У 2023 році було госпіталізовано до відділення торакальної хірургії 12 дітей, серед яких 8 хлопчиків та 4 дівчинки віком від 1 до 6 років. Середній вік становив 3 роки і 2 місяці. Залежно від сезону року розподіл госпіталізованих дітей складав: взимку – 1 дитина, навесні – 1 дитина, влітку – 3 дитини, восени – початок зими – 8 дітей. Пік частоти госпіталізацій відбувся у жовтні-листопаді, що збігалось зі зростанням захворюваності в осінній період епідемічного сезону 2023-2024 років.

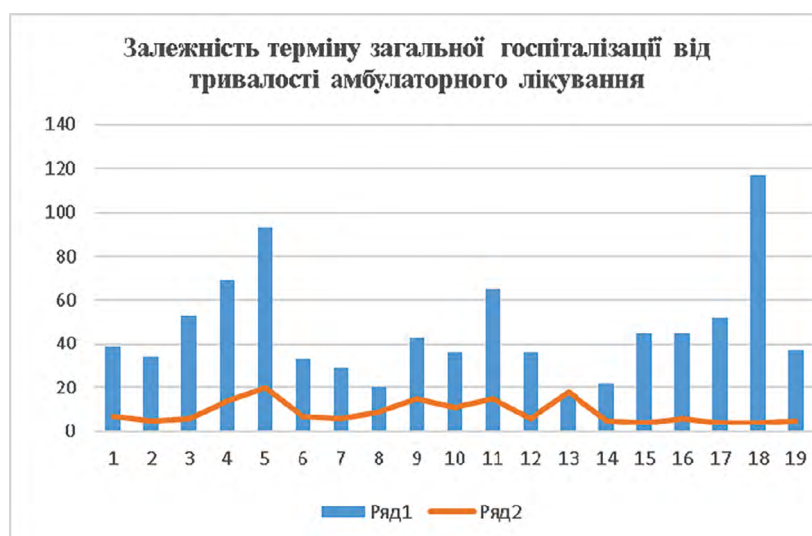
У зимово-весняний період 2024 року у відділенні було проліковано 7 дітей (4 хлопчики і 3 дівчинки), середній вік яких склав 6 років 7 місяців (від 2,8 до 14 років), тобто контингент був переважно за рахунок дітей дошкільного і раннього шкільного віку. Якщо

враховувати тривалість всього епідемічного сезону 2023-2024 років, середній вік госпіталізованих дітей становив 4 роки і 5 місяців. Найчастіше хворіли хлопчики: співвідношення кількості хлопчиків до дівчат складало 12:6. Лише одна дитина мала супутню патологію центральної нервової системи (ЦНС).

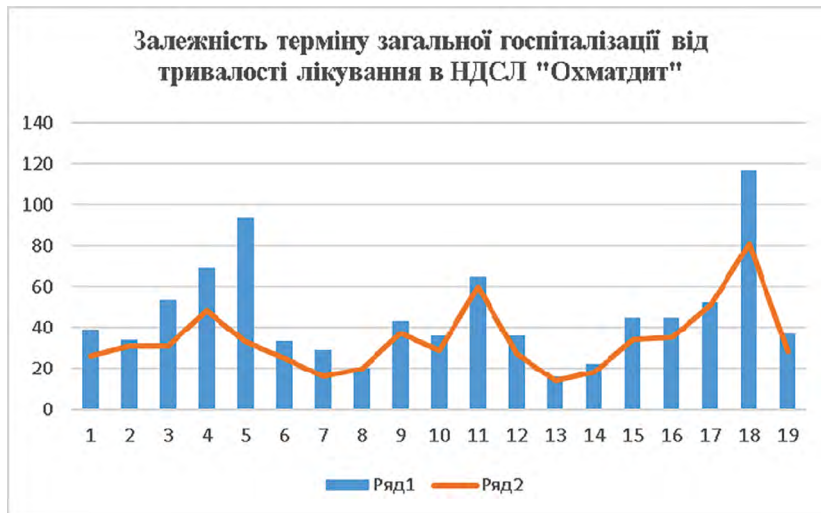
Епідеміологічний анамнез хворих дітей був обтяжений: у сім'ї до або після госпіталізації дитини до стаціонару хворіло ще кілька її членів – 6 випадків; у 4 дітей відзначалося 2 епізоди ГРВІ протягом найближчих 2 місяців, хоча можливо це був перебіг одного інфекційного процесу (що характерно для вірусу SARS-CoV-2); 8 дітей відвідували школу або дитячий колектив, де могли мати контакти з хворими на ГРВІ. Тільки у половини (10 з 19) дітей було проведено дослідження крові на наявність антитіл до спайкового білку SARS-CoV-2: у 9 з них виявлено високі титри IgG до цього вірусу (47-780 Au/ml, в середньому 296 Au/ml).

До стаціонару за місцем проживання діти (19, з яких 12 – за 2023 рік та 7 – перша половина 2024 року) поступали на 4-20 день від початку хвороби. Середня тривалість амбулаторного спостереження склала  $9 \pm 4,5$  днів. Більшість дітей (16 із 19-88%) вступали до відділення торакальної хірургії НДСЛ «Охматдит» після стартового лікування в Обласних лікарнях чи приватній лікарні «Добробут» м. Києва. Термін загального перебування у стаціонарі становив від 17 до 117 днів, у середньому –  $67,8 \pm 9,6$  днів.

За даними аналізу історій відзначено такі чинники, які могли вплинути на тривалість загальної госпіталізації: тяжкість запального процесу, вік дитини, термін амбулаторного ведення, тривалість лікування на попередніх етапах надання стаціонарної допомоги (рівень Обласних лікарень або лікарні «Добробут» – перший стаціонарний етап лікування) та тривалість лікування в НДСЛ «Охматдит» (другий стаціонарний етап лікування). Останні чотири мали конкретні статистичні показники, тому саме з ними склали кореляційні криві (рис. 2, 3, 4, 5).



**Рис. 2. Залежність загальної тривалості госпіталізації від терміну лікування на амбулаторному етапі: стовпчики – загальна тривалість госпіталізації, лінія – термін лікування на амбулаторному етапі.**



**Рис. 3.** Залежність загальної тривалості госпіталізації від терміну лікування на першому рівні стаціонарного лікування; стовпчики – загальна тривалість госпіталізації, лінія – термін лікування в обласних лікарнях.



**Рис. 4.** Залежність загальної тривалості госпіталізації від терміну лікування в НДСЛ «Охматдит»; стовпчики – загальна тривалість, лінія – термін лікування в НДСЛ «Охматдит».



**Рис. 5.** Залежність тривалості госпіталізації від віку дитини: стовпчики – тривалість загальної госпіталізації, лінія – вік пацієнта.

Вище наведені дані свідчать про наявність чіткої залежності загальної тривалості госпіталізації дитини від терміну госпіталізації на етапі НДСЛ «Охматдит» (рис. 4) та часткової залежності від тривалості госпіталізації на першому стаціонарному етапі (рис. 3). Не було виявлено залежності від терміну амбулаторного лікування та віку дитини (рис. 2, 5).

Виявлені тенденції можуть свідчити про те, що загальний термін госпіталізації дітей з НП обумовлений можливими помилками у лікуванні дітей на першому стаціонарному етапі, тягар яких впливав на термін лікування уже на рівні НДСЛ «Охматдит», а також тяжкістю самого запального процесу у кожній конкретній дитини, що в свою чергу залежить від імунного статусу, особливостей коагуляційного та гормонального гомеостазу хворого.

### Обговорення

Результати багатьох досліджень, включаючи і власне, звертають увагу на одночасний збіг підвищення захворюваності на ГРВІ, переважно грипу і COVID-19 [1, 2, 6], та збільшення випадків НП у дітей. Ці дані дають підставу підозрювати вплив даних вірусних збудників на розвиток тяжких варіантів перебігу запальних процесів у легенях, які можуть призвести до розвитку НП. Такий висновок можна зробити на підставі даних Київського міського центру контролю та профілактики хвороб МОЗ України, який засвідчив факт збільшення у 1,4 рази захворюваності на грип і COVID-19 за епідсезон 2023-2024 рр. порівняно з аналогічним показником епідсезону 2022-2023 рр..

У літературі [9,11] повідомлялося про декілька можливих механізмів дії вірусу грипу при ко-інфекції. Так, він може збільшувати адгезію та зростання бактерій, ушкоджуючи епітеліальні клітини легень та активуючи поверхневі рецептори клітин-хазяїв. Порушення регуляції імунної системи, викликане вірусом грипу, може перешкоджати здатності організму дитини знищувати бактерії за рахунок пригнічення імунного каскаду Th1, продукції CD4- і B-лімфоцитів, а також Т-регуляторних клітин; сприяє масивному припливу нейтрофілів у вогнище запалення та вивільненню нейтрофілів, що призводить до розвитку некрозу.

У дослідженні українських фахівців [20] щодо вивчення імунної реактивності пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, виявлено виражений дисбаланс у співвідношенні про- і протизапальних цитокінів зі значним переважанням перших, що може сприяти персистенції запального процесу з формуванням хронічної патології. Даний дисбаланс суттєво не залежав від тяжкості перенесеного COVID-19, зберігався тривало і був в 1,9 рази більш вираженим, ніж при бактеріальній негоспітальній пневмонії. У період реконвалесценції також відзначено пригнічення фагоцитарної активності моноцитів та суттєве порушення Т-ланки імунітету. Порушення

клітинного імунітету були найбільш вираженими при тяжкому його перебігу хвороби. Ці зміни зберігалися тривало: обстеження проведені через 2-3 тижні та 2-3 місяці після гострого періоду.

Ці данні пояснюють зниження загальної реактивності дітей у постепідемічному періоді COVID-19, коли були скасовані протиепідемічні заходи та відкриті школи та дитячі колективи до відвідувань, а також посилення впливу бактеріальних чинників на захворюваність.

Однак, у нашому дослідженні на амбулаторному етапі надання медичної допомоги вірусологічне обстеження до респіраторних вірусів (виявлення антигену SARS-CoV-2 та грипу А в мазках слизу із носу) не проводилося в жодному випадку. Тільки при поступленні до стаціонару проводилося виявлення антигену до SARS-CoV-2 у слизу з носу на 4-20 день хвороби, коли сам вірус уже зникав зі слизових оболонок і циркулював у крові, а дослідження рівня IgG до S-білку SARS-CoV-2 проводилося тільки у дітей, які лікувалися у відділенні торакальної хірургії. При цьому дослідження були проведені тільки у 10 дітей із 19 – у 9 випадках рівень показника був високим (в середньому 296 Au/ml), що свідчило про нещодавно перенесену інфекцію.

### Висновки.

- У постепідемічний період інфекції COVID-19 спостерігався підйом захворюваності на позалікарняну пневмонію та частки її некротичних форм.
- Підвищення рівню захворюваності на грип А та COVID-19 співпадало з підвищенням рівня позалікарняних пневмоній та її некротичних форм.
- Групу високого ризику щодо розвитку некротичних пневмоній складають діти дошкільного та молодшого шкільного віку.
- Загальний термін госпіталізації дітей з НП був обумовлений можливими помилками у лікуванні дітей на першому стаціонарному етапі, тягар яких впливав на термін лікування уже на рівні НДСЛ «Охматдит» (етап спеціалізованої медичної допомоги), а також індивідуальними особливостями перебігу запального процесу у кожній конкретній дитини, що, у свою чергу, обумовлено особливостями імунного статусу коагуляційного та гормонального гомеостазу хворого.
- У період епідемічного підйому циркуляції вірусних патогенів слід проводити обстеження дітей для ідентифікації вірусів (швидкий тест на COVID-19 та грип А) у перші 2-4 дні хвороби, особливо у дітей групи ризику, з метою прогнозу тяжкого перебігу позалікарняної пневмонії та при необхідності застосовувати противірусні препарати вже на амбулаторному етапі (озельтамівір, ремдесивір).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Література:

1. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, et al. (2021). Long COVID in children and adolescents. World J Pediatr. 17 (5): 495-499. DOI: 10.1007/s12519-021-00457-6.

2. Ashkenazi-Hoffnung L, Shmueli E, Ehrlich S, et al. (2021). Long COVID in children: observations from a designated pediatric clinic. *Pediatr Infect Dis J.* 40 (12): 509-511. DOI: 10.1097/INF.0000000000003285
3. Arnold DT, Hamilton FW, Morris TT, Suri T, Morley A. (2021). Epidemiology of pleural empyema in English hospitals and the impact of influenza. *Eur Respir J.* Jun 17; 57(6): 200354. DOI: 10.1183/13993003.03546-2020.
4. A. A. Arruda AA, J. P. Fortuna JP, A. T. Raposo AT, et al. (2020). Influenza virus infection complicated by bacterial necrotizing pneumonia: Two case reports. *Paediatr. Int. Child. Health.* Aug;40 (3): 202-206. DOI: 10.1080/20469047.2020.1748955.
5. Barret NA, Armstrong-James D, Edgeworth J, Wyncoll D. (2010). Novel H1N1 influenza and Panton-Valentine leukocidin *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia. *Br. J. Hosp. Med.* 71: 350-351; DOI: 10.12968/hmed.2010.71.6.48456.
6. Bogusławski S, Strzelak A, Gajko K, Peradzińska J, et al. (2023). The outcomes of COVID-19 pneumonia in children – clinical, radiographic, and pulmonary function assessment. *Pediatr Pulmonol.* Jan 4. DOI: 10.1002/ppul.26291.
7. de Ceano-Vivas M, Gutiérrez MA, Mellado-Sola I. (2023) Collaborating Group. *Streptococcus pyogenes* infections in Spanish children before and after the COVID pandemic. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed).* Feb;42 (2): 88-92. DOI: 10.1016/j.eimce.2023.04.021.
8. Chen Y, Li L, Wang C, Zhang Y, Zhou Y. (2023). Necrotizing Pneumonia in Children: Early Recognition and Management. *J Clin Med.* Mar; 12(6): 2256. DOI: 10.3390/jcm12062256.
9. Cohen R, Ashman M, Taha MK, et al. (2021). Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis. Now*, 51 (5); 418-423. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.05.004.
10. Fouda E, Abdelhady S, Moharram A. (2020). Paediatric necrotizing pneumonia: single tertiary center experience *European Respiratory Journal.* 56 (suppl 64): 1157. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1157.
11. Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogiannis M, Antonopoulou A, et al. (2009). Effect of the novel influenza A (H1N1) virus in the human immune system. *PLOS ONE*; 4: 8393. DOI: 10.1371/journal.pone.0008393.
12. Ness-Cochinwala M, Kobaitri K, Totapally BR. (2021). Characteristics and outcomes of children with necrotizing pneumonia. *Pediatr. Crit. Care Med.* 22: 640-643. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002793.
13. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults. *Eur Respir J* 2023, Feb 2; 61(2): 2201062. DOI: 10.1183/13993003.01062-2022.
14. Mei F, Bonifazi M, Menzo S, et al. (2020). First detection of SARS-CoV-2 by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in pleural fluid. *Chest.* Jun 11; 158(4): 143-146. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.583.
15. Rathore SS, Hussain N, Manju AH, et al. (2022). Prevalence and clinical outcomes of pleural effusion in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* Jan 9 (1): 229-239; DOI: 10.1002/jmv.27301.
16. Roh EJ, Shim JY, Chung EH. (2022). Epidemiology and surveillance implications of community-acquired pneumonia in children. *Clin Exp Pediatr.* Volume 65(12); DOI: 10.3345/cep.2022.00374.
17. Rudd JM, Ashar HK, Chow VT, Teluguakula N. (2016). Lethal Synergism between Influenza and *Streptococcus pneumoniae*. *J. Infect. Pulm Dis.* 2: 114; DOI: 10.16966/2470-3176.114.
18. Santoli JM. (2020). Effects of the COVID-19 pandemic on routine pediatric vaccine ordering and administration – US, *Morb Mortal Wkly.* Sep, 69; 591-593. DOI: 10.15585/mmwr.mm6919e2.
19. Yazer J, Giacomantonio M, Macdonald N, Lopushinsky S. (2011). Severe necrotizing pneumonia in a child with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ* Feb 8; 183 (2): 215-219; DOI: 10.1503/cmaj.100285.
20. Лисяний МІ. (2020). Характеристика імунних реакцій при COVID-19. *Дитячий лікар.* 4 (73); 36-40.

# NECROTIC PNEUMONIA IN CHILDREN IN THE POST-EPIDEMIC PERIOD OF COVID-19 INFECTION: STATISTICAL ANALYSIS OF PATIENTS TREATED AT THE NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL «OKHMATDYT».

*O. Okhotnikova<sup>1</sup>, T. Tkachova<sup>1</sup>, O. Usova<sup>1</sup>, O. Metlenko<sup>2</sup>, V. Demidov<sup>2</sup>,  
S. Storozhuk<sup>2</sup>, D. Andreev<sup>2</sup>,*

**P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine Ministry of Health of Ukraine<sup>1</sup>,  
National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» Ministry of Health of Ukraine<sup>2</sup>  
(Kyiv, Ukraine)**

## **Summary.**

International medical literature reports an increased incidence of complicated community-acquired pneumonia (CAP) cases among children during the post-pandemic period of COVID-19, which researchers attribute to immune status deterioration resulting from prolonged quarantine measures and decreased immunization rates. This article presents a 10-year analysis of pediatric CAP hospitalizations, including complicated cases of necrotizing pneumonia (NP), at the National Children's Hospital «Okhmatdyt». The study confirms a rising trend in hospital admissions for both CAP and its complicated forms. Two distinct peaks in hospitalization rates were observed in 2018 and 2023: The first peak coincided with influenza A and B virus circulation during healthcare system reorganization, while the second occurred during concurrent influenza A and SARS-CoV-2 circulation following the discontinuation of quarantine measures in pediatric populations. Consistent with European studies, we identified a significant correlation between NP hospitalization rates and acute respiratory infection (ARI) incidence, particularly influenza A and COVID-19. High-risk groups for complicated CAP progression were identified as preschool and early school-aged children. The study also examined factors affecting total hospitalization duration in pediatric patients.

**Keywords:** Children; Community-Acquired Pneumonia; Necrotizing Pneumonia; Viral Infections; Risk Groups; Total Duration of Hospitalization.

#### Контактна інформація:

**Охотнікова Олена Миколаївна** – д.мед.н., професор, професорка кафедри педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)  
**e-mail:** eokhotnikova17@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2498-0560>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7801403265>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/F-5070-2019>

**Ткачова Тетяна Миколаївна** – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)  
**e-mail:** tkacheva\_tanya@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8951-7767>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58786310500>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/X-1902-2018>

**Усова Олена Іванівна** – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)  
**e-mail:** usovaolena1959@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8366-208X>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/X-2752-2018>

**Метленко Олександр Володимирович** – к.мед.н., доцент кафедри торакальної хірургії Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, завідувач відділення торакальної хірургії НДСЛ «Охматдит» (м. Київ, Україна)  
**e-mail:** metlenko@i.ua  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6362-8362>

**Сторожук Світлана Миколаївна** – лікар-хірург відділення торакальної хірургії НДСЛ «Охматдит» (м. Київ, Україна)  
**e-mail:** svitlanastordoc@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0009-0005-8360-1550>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/OIT-8485-2025>

**Демидов Віталій Вікторович** – лікар-хірург відділення торакальної хірургії НДСЛ «Охматдит» (м. Київ, Україна)  
**e-mail:** demydov.v@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0009-0008-6127-7544>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/OJV-2654-2025>

**Андрєєв Дмитро Олександрович** – лікар-інтерн відділення торакальної хірургії НДСЛ «Охматдит» (м. Київ, Україна)  
**e-mail:** andreevkhirurh@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0009-0002-4190-2476>

#### Contact information:

**Olena Okhotnikova** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Paediatrics, Neonatology, Paediatric Infectious Diseases, Immunology and Allergology, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** eokhotnikova@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2498-0560>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7801403265>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/F-5070-2019>

**Tetiana Tkachova** – PhD, Associate Professor, Department of Paediatrics, Neonatology, Paediatric Infectious Diseases, Immunology and Allergology, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** tkacheva\_tanya@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8951-7767>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58786310500>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/X-1902-2018>

**Olena Usova** – PhD, Associate Professor, Department of Paediatrics, Neonatology, Paediatric Infectious Diseases, Immunology and Allergology, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** usovaolena1959@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8366-208X>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/X-2752-2018>

**Olexandr Metlenko** – PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Thoracic Surgery, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Head of the Department of Thoracic Surgery, Okhmatdyt National Children's Specialised Hospital (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** metlenko@i.ua  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6362-8362>

**Svitlana Storozhuk** – Surgeon, Department of Thoracic Surgery, Okhmatdyt National Children's Specialised Hospital (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** svitlanastordoc@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0009-0005-8360-1550>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/OIT-8485-2025>

**Vitalii Demidov** – surgeon at the Department of Thoracic Surgery, Okhmatdyt National Children's Specialised Hospital (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** demydov.v@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0009-0008-6127-7544>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/OJV-2654-2025>

**Dmytro Andrieiev** – intern, Department of Thoracic Surgery, National Children's Specialised Hospital 'Okhmatdyt' (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** andreevkhirurh@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0009-0002-4190-2476>



Надійшло до редакції 30.05.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

UDC: 179:616-091:611.9:1

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.2

**T. Narbutova**

Odesa National Medical University  
(Odesa, Ukraine)

# BIOETHICAL CHALLENGES IN THE WORK OF THE PATHOLOGIST IN THE CONTEXT OF EXISTENTIAL AWARENESS OF HUMAN WHOLENESS

## Summary.

*The professional activity of a pathologist involves distinct bioethical and psychological challenges, primarily due to constant exposure to death. Despite the critical role of this specialty in clinical medicine, its existential impact on the physician's worldview and emotional well-being remains underexplored. In the context of multicultural societies and the growing emphasis on occupational health in medicine, this research highlights the need for theoretical reflection and practical solutions to these issues.*

**Aim of the Study.** *To examine bioethical dilemmas in pathology practice through the lens of existential philosophy, and to assess the psychological consequences of prolonged exposure to death (including burnout, depersonalization, and crisis states). The study also evaluates the applicability of thanatotherapeutic approaches for preventing professional deformation.*

**Materials and Methods.** *A multidisciplinary methodology was employed, combining bioethical analysis, psychological diagnostics, and international standards benchmarking. A total of 27 sources of academic literature were reviewed. A survey was conducted among pathologists in Odesa using standardized psychometric scales. Data were processed using descriptive statistical methods.*

**Results.** *The respondents reported a high prevalence of emotional exhaustion (13%), episodic helplessness (40%), and moral distress (27%). Several participants exhibited signs of existential crisis, particularly those working with infant autopsies. The use of thanatotherapy was noted to reduce depersonalization and improve coping strategies. International experience demonstrates the effectiveness of structured support programs, with UK-based initiatives reducing burnout risk by up to 40%.*

**Conclusions.** *Pathologists require an integrated system of psychological support that includes supervision, group interventions, and existential resilience training. Thanatotherapy should be incorporated into professional practice and medical education at both undergraduate and postgraduate levels. Furthermore, international bioethical standards (CAP, NHS) must be adapted to national contexts, taking into account cultural and religious specificities.*

**Keywords:** Bioethics; Pathologist; Existential Crisis; Thanatotherapy; Professional Deformation; Ethical Culture.

## Introduction

The issue of bioethics in the practice of pathology gains particular relevance within the framework of contemporary perspectives on human integrity and its existential dimensions. The profession of a pathologist, entailing continual engagement with death and the post mortem examination of the human body, presents a unique field for ethical challenges and philosophical reflection on the nature of human existence [1].

In daily practice, the pathologist encounters a profound dichotomy: on one hand, the imperative of objective scientific analysis of the human body as biological material; on the other, the awareness that this body belonged to a living person with unique individuality, life history, and inherent dignity. This duality generates a tension between professional duty and ethical responsibility. Existential awareness of human wholeness demands a distinctive approach to pathological work. The deceased body cannot be viewed merely as an object of study – it represents the material embodiment of a person's life journey. Recognizing this necessitates maintaining respect for human dignity even after death, expressed through careful handling of the body, preservation of confidentiality, and ethically sound interpretation of findings [2, 3].

## Objective

To perform a comprehensive analysis of bioethical challenges encountered in pathological practice through the lens of existential awareness of human integrity. The study also aims to evaluate the psychological consequences of prolonged exposure to death, such as emotional burnout, depersonalization, and crisis states. An assessment is made

of the potential application of thanatotherapeutic methods and other practical strategies designed to uphold ethical standards, professional efficacy, and psychological well-being among physicians.

## Materials and Methods

This study applies a multifaceted approach to explore bioethical issues in pathology, combining a review of literature with empirical sociological research. Twenty-seven contemporary scholarly publications were analyzed, including works on bioethics, medical deontology, professional psychology, and existential philosophy. This foundation enabled identification of moral and philosophical challenges encountered by pathologists, especially in the context of autopsies involving children and infants.

To investigate physicians' psycho-emotional states and ethical dispositions, an anonymous questionnaire was administered to 15 pathologists based in Odesa, including those performing autopsies on infants. The survey instrument – *Questions for Assessing Professional Burnout among Pathologists* – was tailored to reflect clinical specifics and included blocks on emotional exhaustion, depersonalization, reduced professional achievement, somatic symptoms, social dimensions of the profession, and coping strategies for psychological adaptation.

Collected data were summarized using descriptive statistics. Results are presented as percentage distributions and qualitative analysis, allowing identification of common patterns of professional burnout and associated social factors.

## Results and Discussion

Existential crisis in the work of a pathologist is a complex, multidimensional phenomenon arising from constant confrontation with fundamental questions of life, mortality, and meaning. The nature of this profession fosters conditions unique to the onset and evolution of existential crisis, distinct from those faced by other medical professionals. Daily engagement with death profoundly affects worldview and prompts reevaluation of core values. Living on the threshold between life and death generates an existential space where conventional frames of reference are rigorously tested.

Pathologists are often compelled to integrate their professional experiences into personal worldviews, a process frequently accompanied by internal conflict and emotional struggle. Survey results indicate a broad spectrum of psycho-emotional states accompanying pathological practice. At the intersection of clinical duty and human empathy, ethical dilemmas emerge – heightened by unending contact with physicality, loss, and the social silence surrounding this specialty.

A defining feature of the pathologist's existential crisis is its dual nature. While professional tasks necessitate an objective, scientific stance on death and the human body, complete detachment from the existential dimension is impossible. For instance, 27% of respondents reported episodes of clinical «detachment,» expressed in habits like wearing extra gloves or specialized clothing. One participant avoided direct contact with infant bodies altogether – actions suggesting psychological defense mechanisms within a profession steeped in existential intensity.

Approximately 13% of physicians reported daily emotional strain or occasional exhaustion, while another 40% periodically experienced helplessness. These responses reflect encounters with existential boundary situations – death, loss, familial grief – that disrupt the coherent perception of life as a closed narrative.

In their professional role, pathologists inevitably confront questions regarding the meaning of life and death, often triggering acute reflections on their own mortality. This awareness, intensified by constant exposure to the tangible realities of death, transforms abstract notions into vivid, personal insight. Such experiences may evoke deep existential responses related to vulnerability and finitude.

A significant aspect of the existential crisis lies in feelings of professional isolation. The nature of pathological work frequently fosters a sense of separation from ordinary life, as the experience of persistent proximity to death remains difficult to communicate. This may lead to estrangement from family and friends, challenges in interpersonal relationships, and communicative barriers. Among surveyed professionals, 13% indicated relationship difficulties related to their specialty, though none reported social isolation – suggesting the presence of a robust professional community capable of fostering existential resilience.

The existential crisis also manifests as a transformation in attitudes toward time and life priorities. Constant exposure to cases of premature death often leads to a heightened awareness of the value of every moment, while simultaneously provoking anxiety and fear about the future. This duality creates a distinct tension between the aspiration to live fully in the present and the persistent acknowledgment of death's inevitability.

In the context of pathological practice, existential crisis can emerge through a loss of meaning in one's professional role. Frequent encounters with tragic cases and the necessity to maintain clinical objectivity may result in diminished perceived value of one's work and a search for new professional direction. This issue becomes particularly acute when working with deceased children, especially infants and young individuals. Notably, 26.7% of surveyed pathologists occasionally question the meaning of their professional role, although none reported reduced productivity or a desire to leave the specialty. This divergence between action and meaning points to deep contemplation regarding ethical responsibility to the deceased – not merely as a physical body, but as a once-living person with inherent individuality.

Half of the respondents reported physical exhaustion, and 20% noted sleep disturbances caused by emotional stress. These somatic responses reflect the moral burden borne by pathologists as they engage in existential dialogue with loss.

Overcoming existential crisis among pathologists is often linked to the development of a deeper philosophy of life and death. This process involves integrating professional experiences into personal worldview, fostering a mature understanding of the life cycle, and embracing death as an intrinsic aspect of existence. A crucial element of this transformation is the discovery of personal meaning in one's work and a recognition of its importance to medical science and society at large.

Existential crisis can serve as a catalyst for both personal and professional growth. Through deep reflection on fundamental questions of existence, pathologists may cultivate a more holistic and mature outlook on life, increase their capacity for empathy, and deepen their understanding of human nature. This may in turn enhance professional competence and lead to the emergence of a distinct wisdom in relating to life and death.

Respondents reported varied coping strategies to manage crisis – ranging from alcohol consumption (20%) and sexual activity (20%) to seeking psychological counseling (13.3%). However, none had approached a mental health specialist specifically due to professional distress, raising questions about the culture of psychological support within the healthcare system.

A critical component in mitigating existential crisis among pathologists is the cultivation of a professional community and a system of peer support. The opportunity to share experiences with colleagues who face similar emotional and ethical challenges fosters an environment for collective reflection and mutual assistance. This collaborative framework plays an essential role in reducing professional isolation and unlocking new resources for both personal growth and clinical development.

Strikingly, all surveyed physicians rated collegial and managerial support at the highest possible score (10 out of 10), while 93% identified financial incentives as a crucial factor in managing workload and stress. These findings underscore not only economic expectations, but also the broader need for public recognition of a profession situated at the intersection of the physical and spiritual dimensions of human existence.

Therefore, the existential crisis observed in pathological practice should be considered a multifaceted psychological phenomenon requiring thoughtful engagement. Addressing this issue necessitates more than individual self-reflection; it calls for the establishment of institutional systems of professional support and the cultivation of environments where open dialogue about the existential aspects of the profession is encouraged. Such efforts can foster a more mature and integrative approach to clinical responsibilities and the personal development of pathologists.

The ethical dimensions of pathology and the existential recognition of human integrity have garnered the attention of scholars both in Ukraine and internationally. A review of the scientific literature demonstrates the rich complexity of these issues, which are approached from diverse methodological and theoretical perspectives.

Fundamental principles of bioethics in clinical practice are extensively covered in the works of Ukrainian researchers. These studies emphasize the centrality of a humanistic approach in modern medicine. Kovaliova [4] provides an in-depth analysis of deontological challenges in pathology, underscoring the importance of ethical conduct when working with deceased individuals.

Valuable contributions to the understanding of existential components in medical practice are found in the research of Abolina [5], who explores the themes of life and death through the lens of physician experience. Kulinichenko [6] examines the interplay between professional obligations and ethical imperatives in clinical settings.

Philosophical inquiry into death and its role within pathological work is explored extensively in the scholarship of Harrison [2] and Malik [3], whose work illuminates the deeper existential dimensions of the profession and its transformative impact on physician identity. Kovaliova's additional studies [4] further address psychological adaptation mechanisms used by pathologists, shedding light on the tools specialists employ to navigate the intense emotional terrain of their work.

A comparative analysis of two key sources – Jones & Whitaker [7] and Nayak et al. [8]—offers valuable insight into the transformation of ethical norms and dilemmas in the field of pathological anatomy, and outlines potential solutions. The first study examines historical violations associated with the non-consensual use of human bodies in medical education, highlighting the importance of cultivating a modern ethical culture in clinical practice. The second publication presents current trends in the standardization of ethics within pathological anatomy, illustrating a shift from a «dark past» toward a conscientious practice rooted in principles of donation, transparency, and professional accountability. Together, these works reinforce the need for interdisciplinary dialogue in medical ethics, particularly in teaching pathomorphology and conducting related research.

A systematic review conducted by Lindwall and Lohne [9] investigates the real-world manifestation of human dignity in the work of physicians, especially pathologists. The authors emphasize that safeguarding patient dignity extends beyond clinical protocols and relies heavily on the moral and ethical competencies of healthcare professionals – dignity does not die with the body. The capacity to respond to patients' individual needs with

empathy, moral attentiveness, and an ethically grounded professional stance is central to ensuring respectful handling of human remains and biological material. The study also underscores the role of ethical accountability in preventing occupational burnout among personnel facing moral challenges and emotionally demanding situations inherent to this domain.

Ukrainian scholars such as Zozulia T. D. et al. [10] and Mendzhul M. V. et al. [11] address the importance of ethical awareness and adherence to safety protocols, exploring legal, ethical, and technological aspects of medical data protection in the digital age. Their work focuses on informed consent for handling biological material, cybersecurity, and the international harmonization of confidentiality standards. Chucha O. H. and colleagues [12] investigate ethical dilemmas related to the use of human tissues, informed consent, and the moral responsibilities of pathologists in contemporary medical practice.

The reflections of several authors provide nuanced understanding of how national traditions, religious beliefs, and cultural characteristics shape perceptions of death, autopsy procedures, and attitudes toward the body – elements that deeply influence pathological practice overall. In certain cultures, autopsy may be prohibited or restricted, requiring the pathologist to possess a thorough grasp of ethical frameworks and engage in sensitive dialogue with the deceased's family [13, 14, 15].

Issues of documentation and procedural standardization in light of ethical norms are thoroughly examined in the works of M. Cocks [16] and L. G. Rocha [17]. These authors offer practical recommendations for improving administrative practices within pathology departments. The literature review highlights a growing body of research in the bioethics of pathological anatomy, marked by a trend toward deeper engagement with the existential aspects of the profession and their influence on specialists' clinical work. Nonetheless, further investigation remains essential, especially in the context of emerging technologies and evolving societal values.

A vital component of bioethical considerations in pathological anatomy is the interaction with the family members of the deceased. In such contexts, the practitioner is called upon to merge scientific precision and objectivity with empathy and tact. Communicating the results of an autopsy often involves navigating complex ethical dilemmas, particularly when the findings might exacerbate the emotional suffering of relatives or cast doubt on prior clinical decisions.

In the study, 27% of respondents reported experiencing feelings of guilt following interactions with the families of the deceased – especially in cases involving children or infants. This response points to a deep emotional resonance that persists even in the «post-clinical» phase of medical engagement. Such data suggest that pathologists maintain a respectful and sensitive orientation toward the subject, who may no longer exhibit physiological activity but whose dignity remains intact.

To prevent conditions associated with professional deformation among pathologists, the application of thanatotherapy may offer significant benefits. As a specialized form of psychological support, thanatotherapy

takes on particular relevance given the daily reality of continual exposure to death inherent in pathological practice. This therapeutic approach, rooted in a deep understanding of the interplay between life and death, provides unique avenues for preserving the psychological well-being of professionals within pathological anatomy [18, 19, 20].

The nature of pathological work creates conditions conducive to the development of professional deformation. This may manifest as emotional burnout, desensitization to death, loss of appreciation for life, and disruptions in interpersonal relationships – patterns clearly observed in the present study. Continuous contact with the deceased, the necessity of maintaining scientific objectivity during examinations, and interactions with bereaved relatives place considerable psychological demands on practitioners, underscoring the need for tailored support and prevention strategies.

Thanatotherapy, in this context, serves as an effective tool for helping pathologists integrate their professional experiences with death into a broader life perspective. Its methodology enables the exploration and transformation of deep-seated fears and anxieties surrounding death into a more constructive understanding of life's cycle and the role of mortality within it. A notable benefit of thanatotherapy lies in its ability to restore a natural equilibrium between professional detachment and emotional sensitivity.

Through specific techniques addressing both somatic and psychological dimensions, thanatotherapy encourages healthy reconnection with one's emotions and bodily awareness – faculties often dulled in the course of medical practice. Pathologists can engage in thanatotherapeutic methods to process personal experiences and anxieties related to death, thereby fostering a more reflective and mindful approach to their professional responsibilities. This includes working through past losses, psychological defense mechanisms, and internalized fears, which may otherwise adversely affect clinical performance and private life.

Importantly, thanatotherapy contributes to the development of a more holistic view of life and death – crucial for professionals who confront the physical manifestations of mortality on a daily basis. Its practices cultivate a deeper understanding of life's cyclical nature and the normality of death, offering tangible means of alleviating occupational stress and preventing emotional exhaustion.

The practical integration of thanatotherapy in the work of pathologists may encompass both individual sessions and group-based interventions. Group activities are particularly valuable, as they foster peer exchange and cultivate a supportive professional environment. Such settings enable specialists to share personal experiences, collaboratively navigate complex situations, and enhance emotional self-regulation skills. When conducted regularly, thanatotherapeutic sessions can become an effective component in institutional systems aimed at preventing professional deformation. They help medical professionals maintain psychological equilibrium, sustain clinical efficiency, and mitigate adverse consequences associated with continuous exposure to death.

Thanatotherapy also contributes to a deeper understanding of the existential dimensions of pathological

practice, assisting individuals in discovering personal meaning within their professional roles. This is especially critical in counteracting professional cynicism and preserving the humanistic orientation of care. Implementing thanatotherapeutic practices as part of a professional support system for pathologists requires tailored programs that reflect the unique nature of their clinical responsibilities. These programs must be flexible enough to accommodate individual needs while maintaining a structured approach capable of providing lasting preventive impact.

Thus, thanatotherapy stands as an effective method for preventing professional deformation among pathologists, supporting their mental health, sustaining professional function, and fostering a deeper grasp of the existential foundations of their work. Its regular incorporation can become a cornerstone of psychological resilience initiatives within pathology departments.

International experience demonstrates the growing importance of standardized protocols for psychological support targeting medical professionals, particularly pathologists, whose work is associated with elevated risks of burnout, anxiety, and depression. For instance, the European Union's *European Framework for Psychosocial Risk Management* (EU-OSHA) integrates psychological well-being into the occupational health systems of medical institutions. Meanwhile, the *NHS Practitioner Health Programme* in the United Kingdom offers free specialized mental health services for clinicians [21, 22].

In the United States, the *College of American Pathologists* has issued guidelines for preventing burnout, while recent publications in the *Journal of Clinical Pathology* underscore the high stress levels inherent in the profession [23, 24]. Comparative analysis suggests that effective support requires a multilayered strategy – ranging from individual therapeutic intervention to broader organizational reforms.

Studies by *Beyond Blue* (Australia) and the *Canadian Medical Association* confirm that regular psychological assessments and access to confidential counseling substantially reduce the risk of burnout among physicians [25, 26]. For pathologists in particular, peer support groups and clinical supervision – such as those implemented by the *Royal College of Pathologists* – play a vital role in alleviating professional isolation and fostering resilience [27].

The educational use of human remains in pathology training demands particular ethical attention. Instructional methods must reflect a careful balance between pedagogical necessity and respect for human dignity. The inclusion of cadaveric material in medical education, while indispensable for developing clinical competencies, must be guided by clear ethical standards that honor the individuality of the deceased.

In the existential context of death, the professional role of the pathologist acquires a distinct philosophical dimension. Positioned at the boundary between life and death, the pathologist becomes a witness to human finality, requiring psychological resilience and deep reflection on the meaning of their vocation.

Technological advancements in pathological anatomy also introduce new bioethical challenges. The collection,

storage, and use of biological samples and genetic material – particularly within biobanking initiatives – demand thorough ethical scrutiny and the development of regulatory frameworks. In parallel, the issue of burnout among pathologists emerges as a serious concern. Continuous exposure to mortality may result in emotional exhaustion and desensitization, potentially compromising ethical sensitivity and humanistic engagement in clinical decision-making.

From the standpoint of existential integrity, the documentation work of the pathologist gains elevated significance. Each autopsy report should reflect not only clinical data, but also preserve respect for the deceased's personal identity, dignity, and confidentiality rights. In this regard, the modern pathologist's role requires a high degree of professionalism, scientific proficiency, and ethical acumen.

Awareness of human wholeness must serve as a foundational principle guiding pathology practice. It defines the ethical parameters of the profession and sustains the humanistic values vital to contemporary medicine.

This study of bioethical issues in pathological anatomy, examined through the lens of existential awareness of human integrity, yields several important conclusions and recommendations. The findings demonstrate that pathological work is marked by a unique confluence of scientific inquiry and ethical responsibility. This duality demands a nuanced understanding of the human subject – not merely as a biological specimen, but as a person whose dignity continues after death.

Maintaining equilibrium between professional objectivity and ethical sensitivity emerges as a central challenge in daily practice. Existential awareness influences every facet of pathological anatomy, from the conduct of autopsies to interactions with bereaved families. Recognizing the deceased as a complete human being fosters a more ethical and compassionate approach to professional obligations and promotes the preservation of humanistic principles in clinical care.

Modern technological advancements in pathological anatomy continue to generate new bioethical challenges, requiring the regular review and updating of ethical standards and professional norms. Of particular concern is the issue of burnout among pathologists, closely tied to their continual exposure to death and the psychological demand to maintain emotional equilibrium in performing their duties. Moreover, the documentation process in pathology warrants focused attention in terms of maintaining confidentiality and respecting the dignity of the deceased.

Based on the study findings, a set of practical recommendations is proposed to enhance the professional environment and well-being of pathologists. First, medical institutions and pathology departments should consider developing and implementing internal codes of ethical conduct tailored to the unique nature of the profession. These should include regular supervision, access to psychological counseling, and ethics-based training for staff. Special emphasis must be placed on support systems for young specialists, the ethical evaluation of emerging

technologies, and the integration of these tools in line with established moral principles.

Medical education programs should reinforce the ethical dimension in the training of pathologists by including courses in bioethics and existential psychology. Professional associations are advised to revise and regularly update ethical codes in response to contemporary challenges, and to organize professional forums for sharing experiences and ethical discussion. Individual professionals should pursue continuing education in bioethics, develop emotional self-regulation skills, and actively engage with peer networks. Maintaining a reflective professional journal, as well as balancing professional and personal life, are additional strategies for sustaining long-term psychological health.

In the legal and regulatory sphere, standardized documentation forms incorporating ethical guidelines should be developed, alongside robust systems for protecting confidential information. There is an ongoing need for sustained scholarly research on the ethical dimensions of pathology, for reviewing best practices internationally, and for designing new methodologies for evaluating ethical competencies in clinical work.

These measures will support the advancement of ethical culture within pathology services, enhance the quality of professional practice, and protect the mental health of practitioners. Crucially, improving ethical standards in pathological anatomy is an ongoing endeavor – one that demands continuous attention, adaptation, and responsiveness to the evolving realities of modern medical practice.

## Conclusions

1. The professional activity of pathologists involves unique bioethical challenges arising from constant interaction with death, requiring deep philosophical reflection on the integrity of human identity.

2. Existential crisis and professional burnout are common outcomes in this field, necessitating appropriate psychological support and innovative preventive strategies.

3. Thanatotherapy emerges as an effective method for addressing psychological difficulties, helping practitioners integrate their experiences with death and sustain emotional sensitivity.

4. Maintaining a balance between scientific objectivity and empathy toward the deceased and their relatives is a moral imperative in everyday clinical practice.

5. Medical education requires a stronger ethical component, including training in bioethics, existential psychology, and cross-cultural understandings of death in medical contexts.

6. A comprehensive system of professional support should be established – incorporating supervision, ethical protocols, counseling, and professional dialogue.

7. International experience (EU, USA, Canada) demonstrates the efficacy of implementing standardized protocols, technologies, and psychological support systems based on global best practices, such as NHS programs or CAP guidelines, which may be adapted within the Ukrainian healthcare context.

## References:

1. Narbutova Tle. Robota patoloanatomata ta bioetyka v konteksti spryiniattia liudyny yak tsilisnosti [The work of a pathologist and bioethics in the context of perceiving a person as a whole]. Aktualni pytannia bioetyky: zb. nauk. pr. Odesa: Odeskyi natsdaffetetty. med. un-t; 2025. s.148-51. (in Ukrainian)
2. Temiz R. Existential Social Work in Coping with Death and Grief. Clinical Social Work Journal. 2024;53:129-39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10615-024-00922-5>
3. Malyk OR, Naida AI. Sotsialno-medychno-pravovi aspekty doslidzhennia nenasylnoi smerti: filosofski uiavlennia, istorychni tradytsii ta kulturolohichni osoblyvosti spryiniattia smerti (chastyna I) [Social-medical-legal aspects of nonviolent death research: philosophical conceptions, historical traditions and cultural peculiarities of perception of death (part I)]. Aktualni problemy medytsyny, farmatsii ta biolohii. 2012;6:34-43. (in Ukrainian)
4. Kovalova OM, Safarhalina-Kornilova NA, Herasymchuk NM. Deontolohiia v medytsyni: pidruchnyk [Deontology in medicine: textbook]. 2-he vyd. Kyiv: Vseukrainske spetsializovane vydavnytstvo «Medytsyna»; 2018. 250 s. (in Ukrainian)
5. Abolina TH, Napadysta VH, Rykhlitska OD. Prykladna etyka: navchalnyi posibnyk [Applied ethics: a study guide]. Kyiv: Tsentr uchbovoi literatury; 2021. 392 s. (in Ukrainian)
6. Beauchamp TL, Childress JF, editor. Principles of biomedical ethics. 8th ed. Oxford: Oxford University Press; 2019. 512p.
7. Comer AR. The evolving ethics of anatomy: Dissecting an unethical past in order to prepare for a future of ethical anatomical practice. Anat Rec (Hoboken). 2022;305(4):818-26. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.24868>. PMID: 35244981.
8. Ghosh SK, Walocha JA. The place of ethics in practice of anatomical sciences: have we left our dark past behind and looking towards a bright future? Surg Radiol Anat. 2022;44(8):1185-92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00276-022-02994-9>. PMID: 35895100.
9. Lindwall L, Lohne V. Human dignity research in clinical practice – a systematic literature review. Scand J Caring Sci. 2021;35(4):1038-49. DOI: <https://doi.org/10.1111/scs.12922>. PMID: 33104271; PMCID: PMC9290914.
10. Zozulia TD, Haliash NB, Haliash DR. Znannia ta stavlennia medychnykh pratsivnykiv do infektsiinoho kontroliu: ohliad svitovoho dosvidu [Knowledge and attitudes of health care workers towards infection control: a review of worldwide experience]. Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen. 2023;5(1):44-52. DOI: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2023.1.13387> (in Ukrainian)
11. Mendzhul MV, Orlova OS. Medychna konfidentsiinst ta zobrazhennia liudyny: hlobalni vyklyky v umovakh tsyfrovizatsii ta pravovi zasady [Medical confidentiality and human images: global challenges in the context of digitalisation and legal foundations]. Yurydychni naukovy elektronnyi zhurnal [Internet]. 2025[tsytovano 2025 Ser 21];2:114-7. Dostupno: [http://lsej.org.ua/2\\_2025/27.pdf](http://lsej.org.ua/2_2025/27.pdf) DOI: <https://doi.org/10.32782/2524-0374/2025-2/25> (in Ukrainian)
12. Chucha OH, Utiuzh IH. Bioetychni aspekty patolohichnoi anatomii: vyklyky suchasnoi medytsyny [Bioethical aspects of pathological anatomy: challenges of modern medicine]. Zbirnyk materialiv VI Mizhnarodnoi nauko-praktychnoi konferentsii «Sotsialno-etychni ta deontolohichni problemy suchasnoi medytsyny»; 2025 Liut 20-21. Zaporizhzhia; 2025. s.184-5.
13. Drozhzhyna S. Multykulturalizm: teoretychni ta praktychni aspekty [Multiculturalism: theoretical and practical aspects]. Politychni menezhment. 2008;(3):96-106. (in Ukrainian)
14. Vynohradov HM. Kulturni ta dukhovno-relihiini tradytsii krain svitu: navchalnyi posibnyk [Культурні та духовно-релігійні традиції країн світу: навчальний посібник]. Dnipro: VNPZ «Dniprovskiy humanitarniy universytet»; 2022. 38s. (in Ukrainian)
15. Pentaris P. Culture and death: a multicultural perspective. HPJSPW. 2012;4(1):45-84.
16. Bilichenko OV. Osnovy profesiinoi etyki medychnykh pratsivnykiv: navchalno-metodychnyi posibnyk [Fundamentals of Professional Ethics for Medical Workers: Teaching and Learning Guide]. Vinnytsia: Tvory; 2019. 224s. (in Ukrainian)
17. Rosha LH. Istorychni vytoky rehuliuвання patoloanatomichnoi sluzhby Ukrainy [Historical origins of the regulation of the pathological anatomy service in Ukraine]. Visnyk morskoi medytsyny. 2018;1(1):54-8. (in Ukrainian)
18. Michael P. Thanatology: how psychedelic-assisted psychotherapy and the near-death experience can mutually benefit one another. BPS Psychotherapy Rev. 2022;(67):99-109. DOI: <https://doi.org/10.53841/bpspr.2022.1.67.99>
19. Tytova TA, Bukhanovska TM. Profesiine vyhorannia ta metody yoho podolannia. Ukrainnyi medychnyi chasopys [Professional burnout and methods of overcoming it][Internet]. 2024[tsytovano 2025 Ser 28]. Dostupno: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-259310-profesiine-vigorannya-ta-metodi-jogo-podolannya> DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.165.259310> (in Ukrainian)
20. Yurchenko I, Savchenko I, Buriak O. Profesiine vyhorannia medychnykh pratsivnykiv za suchasnykh umov [Professional burnout of medical workers in modern conditions]. Medsestrynstvo. 2020;4:11-5. DOI: <https://doi.org/10.11603/2411-1597.2020.4.11865> (in Ukrainian)
21. West CP, Dyrbye LN, Shanafelt TD. Physician burnout: contributors, consequences and solutions. J Intern Med. 2018;283(6):516-29. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12752>. PMID: 29505159.
22. Maslach C, Leiter MP. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. World Psychiatry. 2016;15(2):103-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20311>. PMID: 27265691; PMCID: PMC4911781.
23. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Pro zatverdzhennia Metodychnykh rekomendatsii shchodo profilaktyky psykhoemotsiinoho vyhorannia medychnykh pratsivnykiv [On approval of Methodological recommendations for the prevention of psycho-emotional burnout of medical workers]. Nakaz MOZ Ukrainy № 923 vid 04.06.2025 [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2025[tsytovano 2025 Ser 5]. Dostupno: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-04-06-2025-923-pro-zatverdzhennia-metodichnih-rekomendatsiy-shodo-profilaktiki-psihoemotsijnogo-vigorannya-medichnih-pracivnikiv-2> (in Ukrainian)
24. World Health Organization. Guidelines for the primary prevention of mental, neurological and psychosocial disorders. Fascicle 5: Staff burnout[Internet]. Geneva: WHO; 1994[cited 2025 Jul 9]. 49p. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO\\_MNH\\_MND\\_94.21](https://www.who.int/publications/i/item/WHO_MNH_MND_94.21)
25. Cohen C, Pignata S, Bezak E, Tie M, Childs J. Workplace interventions to improve well-being and reduce burnout for nurses, physicians and allied healthcare professionals: a systematic review. BMJ Open. 2023;13(6): e071203. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-071203>. PMID: 37385740; PMCID: PMC10314589.
26. Belkic K. Toward better prevention of physician burnout: insights from individual participant data using the MD-specific Occupational Stressor Index and organizational interventions. Front Public Health. 2025;13:1514706. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1514706>. PMID: 40177083; PMCID: PMC11961930.

27. Amiri S, Mahmood N, Mustafa H, Javaid SF, Khan MA. Occupational Risk Factors for Burnout Syndrome Among Healthcare Professionals: A Global Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(12):1583. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph21121583>. PMID: 39767426; PMCID: PMC11675210.
28. Adam D, Berschick J, Schiele JK, Bogdanski M, Schroter M, Steinmetz M, et al. Interventions to reduce stress and prevent burnout in healthcare professionals supported by digital applications: a scoping review. *Front Public Health*. 2023;11:1231266. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1231266>. PMID: 38026413; PMCID: PMC10630920.
29. Sweileh WM. Research trends and scientific analysis of publications on burnout and compassion fatigue among healthcare providers. *J Occup Med Toxicol*. 2020;15:23. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12995-020-00274-z>. PMID: 32684943; PMCID: PMC7356120.

## ПРОБЛЕМИ БІОЕТИКИ В ДІЯЛЬНОСТІ ПАТОЛОГОАНАТОМА В КОНТЕКСТІ ЕКЗИСТЕНЦІЙНОГО УСВІДОМЛЕННЯ ЦІЛІСНОСТІ ЛЮДИНИ

*Т. Є. Нарбутова*

Одеський національний медичний університет  
(м. Одеса, Україна)

### Резюме.

Професійна діяльність патологоанатома супроводжується унікальними біоетичними та психологічними викликами, що обумовлені постійним контактом із феноменом смерті. Незважаючи на ключову роль цієї спеціальності в клінічній медицині, екзистенційні аспекти її впливу на світогляд лікаря та його психоемоційне благополуччя залишаються недостатньо дослідженими. У контексті мультикультурного суспільства та зростання інтересу до професійного здоров'я медичних працівників актуальність роботи полягає в необхідності теоретичного осмислення і практичного вирішення зазначених проблем.

**Мета дослідження.** Вивчити біоетичні дилеми в практиці патологоанатома з позицій екзистенційної філософії та оцінити психологічні наслідки тривалого контакту зі смертю (емоційне вигорання, деперсоналізація, кризові стани). Проаналізувати можливість використання танатотерапевтичного підходу у профілактиці професійної деформації.

**Матеріали та методи.** У дослідженні використано міждисциплінарний підхід, що охоплює біоетичний аналіз, психологічну діагностику та порівняння міжнародних стандартів. Проаналізовано 27 джерел фахової літератури. Проведено анкетне опитування серед патологоанатомів м. Одеси з використанням стандартизованих психометричних шкал. Обробку результатів здійснено за допомогою описової статистики.

**Результати.** Серед респондентів виявлено високий рівень емоційної втоми (13%), епізодичне почуття безпорадності (40%) та моральної провини (27%). Частина учасників вказала на ознаки екзистенційної кризи, пов'язаної із психоемоційним навантаженням у професії, особливо тих, хто працює з немовлятами. Зазначено, що застосування танатотерапії може сприяти зниженню рівня деперсоналізації та покращенню копінг-стратегій. Вивчення міжнародного досвіду засвідчило ефективність системного підходу до підтримки медиків – зокрема, програми Великої Британії дозволяють знизити ризик вигорання до 40%.

**Висновки.** Практика патологоанатома потребує впровадження системи психологічної підтримки, що включає супервізію, групову роботу та тренінги з екзистенційної стійкості. Важливою є інтеграція танатотерапевтичного підходу до професійної активності, медичної освіти й післядипломного навчання. Визначено необхідність адаптації міжнародних біоетичних стандартів (CAP, NHS) до національної реальності з урахуванням культурних та релігійних особливостей.

**Ключові слова:** біоетика; патологоанатом; екзистенційна криза; танатотерапія; професійна деформація; етична культура.

### Contact information:

**Tamara Narbutova** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Histology, Cytology, Embryology, and Pathological Morphology with the Course in Forensic Medicine, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine)

**e-mail:** [narbutovat@gmail.com](mailto:narbutovat@gmail.com)

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-6774-195X>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57200104237>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GQZ-2231-2022>

### Контактна інформація:

**Нарбутова Тамара Євгенівна** – кандидат медичних наук з патологічної анатомії, доцент кафедри гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

**e-mail:** [narbutovat@gmail.com](mailto:narbutovat@gmail.com)

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-6774-195X>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57200104237>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GQZ-2231-2022>



Received for editorial office on 24/06/2025  
Signed for printing on 25/09/2025

# ІСТОРІЯ ВІТЧИЗНЯНОЇ ПЕДІАТРІЇ

УДК: 929 (477)

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.3

**О. П. Волосовець<sup>1</sup>, О. М. Науменко<sup>1</sup>,  
Н. В. Молочек<sup>2</sup>, В. С. Березенко<sup>1</sup>,  
С. П. Кривопустов<sup>1</sup>, А. О. Волосовець<sup>3</sup>,  
А. Я. Кузьменко<sup>1</sup>, Н. В. Грищенко<sup>1</sup>**

Національний медичний університет імені  
О. О. Богомольця<sup>1</sup>,  
Київський національний університет  
імені Тараса Шевченка<sup>2</sup>,  
Національний університет охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика<sup>3</sup>  
(м. Київ, Україна)

**ПРОФЕСОРИ І.В. ТРОЙЦЬКИЙ  
ТА В.Є. ЧЕРНОВ – ХТО ДІЙСНО  
ЗАСНОВУВАВ КИЇВСЬКУ ШКОЛУ  
ПЕДІАТРІЇ...**

## Резюме.

У 1889 році за ініціативи відомого київського акушера-гінеколога, професора Рейна Б. Є. в Університеті Святого Володимира у Києві була створена перша в Україні кафедра дитячих хвороб, котру очолив медичний чиновник, приват-доцент з Москви, Чернов Василь Єгорович. Але і нині постає питання, а чому на посаду завідувача кафедри дитячих хвороб не було обрано за конкурсом іншого претендента, відомого українського вченого-педіатра, на той час теж приват-доцента Університету Святого Володимира Івана Віссаріоновича Троїцького. Того Троїцького І. В., якого знав увесь Київ і обожнювали студенти, який творив добро і організовував дитячі притулки, створив і очолив Київське товариство дитячих лікарів (1900 р.), який досконало знав 14 мов та став ініціатором і організатором першого Європейського Конгресу дитячих лікарів у Парижі у 1912 році.

**Матеріали і методи.** На основі архівних даних, існуючих публікацій та використовуючи аналітичні і порівняльні методики, провести аналіз процесу обрання у 1889 році завідувача кафедри дитячих хвороб Університету Святого Володимира та зробити висновки щодо його об'єктивності і справедливості по відношенню до кандидатури видатного українського дитячого лікаря Троїцького Івана Віссаріоновича та визначені причини адміністративного призначення, без конкурсу медичного чиновника з Росії Чернова В. Є.

**Результати.** Наукові та освітні досягнення українського дитячого лікаря і вченого Троїцького І. В. викладені у цій статті, а саме: більша кількість наукових публікацій, наявність на момент конкурсу вже виданих посібників, знання 14 іноземних мов, закордонні стажування, строки педагогічної і педіатричної практики, його активна громадська діяльність на благо дітей безумовно переважають активи чиновника від медицини Чернова В. Є. на момент проведення призначення на кафедру дитячих хвороб Університету.

Власне Троїцький І. В. по суті і організував і провів усю підготовчу роботу по створенню майбутньої кафедри і дитячої клініки в Києві, яку він так мріяв очолити. Але не судилося, бо призначення професорів у російській імперії тоді мали характер політичних рішень.

І коли ми ставимо питання: хто ж дійсно заснував вітчизняну школу Педіатрії, то безумовний пріоритет необхідно надати випускнику Київського Університету Святого Володимира, українському вченому-педіатру, професору Івану Віссаріоновичу Троїцькому, перед діяннями і світлою пам'яттю якого нинішні покоління дитячих лікарів України схиляють голови.

**Висновки.** Справжнім організатором першої в Україні кафедри дитячих хвороб, що була утворена 1889 року в Університеті Святого Володимира у Києві, є фундатор вітчизняної Педіатрії, видатний український дитячий лікар, професор Іван Віссаріонович Троїцький. Призначення без конкурсу царом на посаду екстраординарного професора кафедри дитячих хвороб Університету доктора медицини, чиновника з Москви Василя Єгоровича Чернова слід розглядати у контексті проведення русифікації викладацького складу Київського університету, що відносився у Російській імперії до «неблагонадійних» через постійні студентські протести польських та українських студентів.

**Ключові слова:** І. В. Троїцький; В. Є. Чернов; кафедра дитячих хвороб; Університет Святого Володимира; Київська школа Педіатрії.

## Вступ

У 1889 році за ініціативи відомого київського акушера-гінеколога, професора Б. Є. Рейна (у подальшому лейб-медика і творця системи охорони здоров'я Рейна-Семашко) в Університеті Святого Володимира у Києві була створена перша в Україні кафедра дитячих хвороб, котру очолив медичний чиновник, приват-доцент з Москви, Василь Єгорович Чернов, якого вва-

жають одним із засновників київської педіатрії того часу. Історію його призначення на цю посаду яскраво описав у своїх неперевершених історичних виданнях видатний український вчений-педіатр, академік В. Г. Майданник [1, 2].

Але уже на сторінках цих цікавих історичних розвідок незримо постало питання, а чому на посаду завідувача кафедри дитячих хвороб не було обрано за

конкурсом іншого претендента, відомого українського вченого-педіатра, на той час теж приват-доцента Університету Святого Володимира Івана Віссаріоновича Троїцького. Того І. В. Троїцького, якого знав увесь Київ і обожнювали студенти, який творив добро і організовував дитячі притулки, створив і очолив Київське товариство дитячих лікарів (1900 р.), який досконало знав 14 мов (!) та став ініціатором і організатором першого Європейського Конгресу дитячих лікарів у Парижі у 1912 році. Який у подальшому був долучений до створення не тільки дитячої клініки у Олександрівській лікарні та кафедри у Києві (1885-1889 рр.), але і очолював кафедри дитячих хвороб у Харківському імператорському університеті (1903 р.) та на медичному факультеті Катеринославського університету (1919-1923 рр.) [1].

Чому призначення на цю кафедру проходило не за конкурсом згідно Університетського Статуту, а виключно через Міністерство народної освіти Російської імперії та відбулося за погодженням зі столичним лейб-медиком Карлом Раухфусом, який очорнив кандидатуру відомого київського вченого І. В. Троїцького і запропонував Вченій раді Університету Святого Володимира спочатку кандидатуру російського педіатра Н. Ф. Філатова, а коли той відмовився їхати до Києва, рекомендував іншого російського медичного чиновника В. Є. Чернова.

У контексті відновлення історичної справедливості ми хочемо повернутися до подій 135-річної давнини і встановити істину та причини того, що відбулось.

### Метою проведеного нами історичного аналізу

є дослідження обставин і причин щодо призначення завідувача на кафедру дитячих хвороб Університету Святого Володимира у 1889 році та встановлення особи істинного засновника Київської школи Педіатрії.

### Матеріали і методи

На основі архівних даних, існуючих публікацій та використовуючи аналітичні і порівняльні методи, проведено аналіз процесу обрання у 1889 році завідувача кафедри дитячих хвороб Університету Святого Володимира та зроблені висновки щодо його об'єктивності і справедливості по відношенню до кандидатури видатного дитячого лікаря Івана Віссаріоновича Троїцького та визначені причини адміністративного призначення, без конкурсу медичного чиновника з Росії В. Є. Чернова.

### Результати та обговорення

Для пояснення причин того, що відбулося, нам необхідно повернутися до першоджерел створення у Києві Університету Святого Володимира у 1834 році, коли російський імператор Микола I видав свій Указ щодо фундації у Києві Імператорського університету Святого Володимира (далі – Університет) [3, 4]. Це був другий університет на зросійщених українських землях після Харківського Імператорського університету. Відкриттям Київського університету російська влада хотіла перш за все зрусифікувати поляків та українців. Доречно згадати, що на початку XIX сторіччя у Києві

не було жодної школи, де б викладали українською мовою, а у гімназіях переважала польська мова.

Русифікація відбувалася постійно і була частиною загальної агресивної політики російської імперії щодо зменшення впливу української мови та культури, знецінення нашої історії, створення комплексу «малоросійської» меншовартості. Зокрема цей процес охоплював і недопущення української мови у навчальний процес згідно дискримінаційних Валуєвських та Ємських циркулярів, заборону видання книг українською мовою, знищення Кирило-Мефодієвського товариства, вигнання з Університету Тараса Шевченка, переслідування викладачів і студентів, які вимагали започаткування викладання українською мовою [3].

Однією з важливих ланок просування самодержавництва в освіті також стало призначення на посади викладачів Університету російських чиновників та вчених і обмеження української освітньої діяльності. Отже, на посади викладачів у Київському університеті призначалися особи, лояльні до імперської влади, без знання української мови та культури, які в усьому агресивно просували «великороську» політику. Так за даними Л. Могильного (2014): «З 1884 до 1905 рр. у Київському університеті змінилося три ректори, але всі вони (М. Ренненкампф, Ф. Ферганський, М. Бобрецький) були провідниками консервативної політики царизму в галузі вищої освіти, жорстоко розправлялися з проявами студентського руху» [3]. Це призводило до студентських протестів, репресій царської адміністрації та поступового витіснення з Університету прогресивних молодих українських науковців та викладачів.

Власне така доля і спіткала прогресивного науковця Івана Віссаріоновича Троїцького, який завжди співчував студентській молоді і мав активну громадянську позицію щодо подій того часу. Саме тому, через тиск університетської адміністрації та, вочевидь і завідувача кафедри В. Є. Чернова, відсутність будь-яких перспектив професійного і педагогічного зростання протягом 17 років у рідному Університеті, він був змушений у 1902 році виїхати до Харкова, де за конкурсом став професором, очільником кафедри та засновником першої Харківської дитячої університетської клініки. Потім його яскравий життєвий і творчий шлях продовжився у Катеринославі (нині – м. Дніпро).

Як вказує Л. Могильний (2014): «Професура за статутом 1884 р. була позбавлена будь-якої академічної свободи, самостійності. Статут відібрав у професорської колегії ті корпоративні права, якими вона користувалася за попередніми університетськими статутами. Професори призначались і звільнялись міністром. Вся їх навчальна і наукова діяльність підлягала ретельному наглядові з боку міністерства, попечителя, ректора. Зрозуміло, що при таких умовах професори не могли розраховувати на довіру і повагу з боку частини студентства, яке справедливо вбачало в них царських чиновників» [3].

Доречно зазначити, що на початку 20-сторіччя 13 з 52 професорів Університету Святого Володимира (серед них медики – В. К. Ліндеманн, А. А. Муратов, І. А. Сікорський, Н. А. Оболенський, О. Ф. Шимановський) були активними членами «Киевского клуба русских националистов»,

а професор-педіатр В. Є. Чернов був головним ідеологом та очолював його від моменту заснування [5]. Коментарі як кажуть зайві. Саме більшість з таких викладачів Університету після встановлення влади Української Держави Гетьмана Павла Скоропадського у 1918 році категорично відмовлялися викладати свої дисципліни українською мовою і залишилися вірними колишній імперії [4].

Курс дитячих хвороб у Університеті існував з 1874 року і викладався приват-доцентом Олександром Лукичем Липським (1836-1889 рр.) при кафедрі акушерства та жіночих і дитячих хвороб, котрою завідував відомий вчений, професор Олександр Павлович Матвеев. Івана Віссаріоновича Троїцького як знаного дитячого лікаря запросили на цей курс у 1885 році другим приват-доцентом з правом читати лекції та проводити практичні заняття педіатрії [1, 2].

Троїцький І. В. народився на Чернігівщині у 1856 році (деякі джерела вказують 1854 рік) у родині священника [6]. У 1878 році закінчив медичний факультет Університету Святого Володимира. Зіштовхнувшись під час своєї медичної практики із жахливим становищем сільських дітей, значним поширенням серед них інфекційної патології (передусім дифтерії, паротиту, сухот і скарлатини), високими рівнями малюкової смертності, він обрав Педіатрію як справу усього свого благородного життя. За даними В. Г. Майданника (2018) тільки за три роки роботи земським лікарем він опублікував у газеті «Врач» п'ять наукових праць з питань Педіатрії [1].



**Рисунок № 1. Професор Троїцький І. В. (1856-1923 рр.)**

У 1881-1883 рр. він стажувався у провідних дитячих клініках Європи. Наприкінці 1883 року під керівництвом відомого вченого, професора В. А. Манассеїна успішно захистив дисертацію «Материалы к учению об эпидемическом перипаротите» та був удостоєний

ступеня доктора медицини у Санкт-Петербурзькій імператорській військово-медичній академії [1, 6].

Варто зазначити, що Іван Віссаріонович Троїцький працював у Університеті як приват-доцент без грошового утримання на громадських засадах. Взагалі приват-доценти у російських університетах перебували у вкрай нужденному матеріальному і принизливому правовому становищі [3]. Їх не без підстав вважали у тодішніх освітніх виданнях «пасинками університету» [7].

Він також працював ординатором у Києво-Кирилівських богоугодних закладах (1885-1890). У 1891 р. заснував у Києві благодійне «Товариство надання допомоги хворим дітям». З 1896 по 1903 рр. керував створенням дитячих санаторіїв в Київській губернії.

Читаючи курс дитячих хвороб у Університеті він по суті розробив усю організаційно-методичну базу для створюваної майбутньої кафедри, на прохання студентів підготував два фундаментальних видання «Курс лекцій про хвороби дитячого віку» (1887 р., 1888-1889 рр.), що по суті стали першими посібниками з Педіатрії на теренах України. У викладанні курсу приват-доцент І. В. Троїцький започаткував абсолютно нові для того часу розділи: анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму, гігієну дитячого віку, хвороби перших днів життя, дитячі гострі інфекційні захворювання (дифтерія, скарлатина, кір, кашлюк, віспа, епідемічний паротит) [1].

Він же приймав участь у проектуванні і будівництві першої у Києві дитячої клініки у Олександрівській лікарні (1891), де за керівництва В. Є. Чернова йому попрацювати так і не довелося.

Тож, коли було оголошене рішення керівництва Університету Святого Володимира щодо утворення кафедри дитячих хвороб у 1887 році, Іван Віссаріонович Троїцький одразу прийняв рішення щодо своєї участі у конкурсі на посаду екстраординарного професора та керівника кафедри. А коли дізнався, що призначення відбудеться не шляхом конкурсу, а через Міністерство народної освіти Російської імперії, надіслав свої документи до Санкт-Петербурга.

Але лейб-медик, професор Карл Раухфус, який за дорученням Міністра визначався з призначенням очільника кафедри дитячих хвороб Університету Святого Володимира, ознайомившись із документами, науковими публікаціями та його посібником «Курсом лекцій про хвороби дитячого віку», дав негативний відгук щодо призначення приват-доцента Троїцького І. В. і звинуватив його у компіляції та відсутності у його працях власних наукових висновків і заключень [1]. Отак, не знаючи особисто цього прекрасного вченого і лікаря, царський сановник і по сумісництву вчений К. Раухфус знеславив і принизив І. В. Троїцького і у кінцевому підсумку дав «зелене світло» щодо призначення росіянина В. Є. Чернова, який був на час призначення медичним чиновником і головним лікарем Ольгинської лікарні у Москві.

Використовуючи усі можливі відомі джерела ми зробили порівняльну таблицю освітніх, наукових і громадських досягнень двох претендентів на посаду завідувача кафедри дитячих хвороб Університету Святого Володимира: приват-доцента цього ж Університету Троїцького І. В. та приват-доцента Московського університету Чернова В. Є. (табл.).

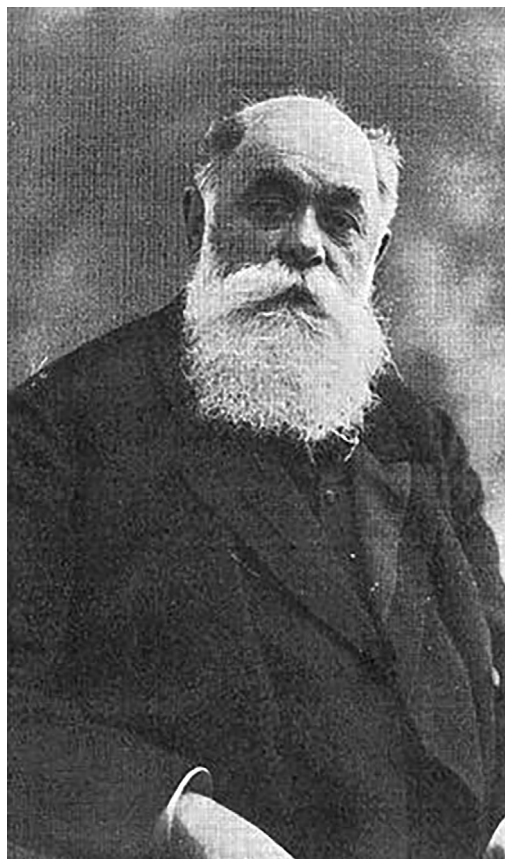
**Освітні, наукові і громадські досягнення двох претендентів на посаду завідувача кафедри дитячих хвороб Університету Святого Володимира: приват-доцента цього ж Університету Троїцького І. В. та приват-доцента Московського університету Чернова В.Є**

| <b>ВІХИ ЖИТТЯ І ДОСЯГНЕННЯ</b>                      | <b>Троїцький Іван Віссаріонович (1856-1923 рр.)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Чернов Василь Єгорович (1852-1912 рр.)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рік та місце народження                             | 1856 р. Чернігівщина                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1852 р. Тифліс                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Рік завершення навчання в університеті              | У 1878 р. закінчив медичний факультет Університету Святого Володимира (м. Київ). За видатні успіхи в навчанні на старших курсах університету Іван Віссаріонович отримував спеціальну стипендію «імені її імператорської високості Великої Княгині Марії Олександрівни»                                                                                                                                                                                                                                     | У 1874 р. закінчив Імператорську медико-хірургічну академію у м. Санкт-Петербург.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Захист дисертації / керівник                        | У 1883 р. успішно захистив дисертацію «Материалы к учению об эпидемическом перипаротите» та був удостоєний ступеня доктора медицини у Санкт-Петербурзькій Імператорській військово-медичній академії. Науковий керівник – професор В. А. Манассеїн.                                                                                                                                                                                                                                                        | У 1883 р. захистив докторську дисертацію «О всасывании жира взрослыми и детьми во время дихорадочных заболеваний и вне их» та був удостоєний ступеня доктора медицини у Санкт-Петербурзькій Імператорській військово-медичній академії. Науковий керівник – професор М. І. Бистров.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Стажування за кордоном                              | Стажування у Відні в клініках відомих професорів Widerhofer'a та Monti, у дитячих клініках Берна (Швейцарія) та Австро-Угорщини.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Невідомо                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Трудова діяльність до роботи в університеті         | Кілька місяців перебував на військовій службі у 1878 р.<br>З грудня 1878 по 1881 рр. працював земським лікарем у Сосницькому повіті Чернігівської губернії. Саме тут І. В. Троїцький визначився зі своєю майбутньою спеціальністю, зіткнувшись з тяжким становищем дітей. За роки роботи земським лікарем він опублікував 5 робіт і став збирати дані про епідемічний паротит у дітей. Був також ординатором Києво-Кирилівських богоугодних закладів і лікаря в Подільському денному притулку (1885-1890). | З 1877 р. перебував на військово-медичній службі, брав участь у російсько-турецькій війні 1877-1878 рр. У 1880 р. звільнився з військово-медичного відомства, був визначений надштатним молодшим медичним чиновником при медичному департаменті Міністерства внутрішніх справ. З 1883 року він служив у громаді сестер милосердя Св. Георгія у Можайському районі Санкт-Петербурга, 1 серпня 1884 р. звільнився з МВС, а з 1886 р. було призначено виконуючим посаду головного лікаря дитячої лікарні св. Ольги Імператорського людинолюбного товариства в Москві, крім того, був затверджений на посаді піклувальника Усачевсько-Чернявського жіночого училища. |
| Рік присвоєння звання приват-доцента                | У 1886 р. затверджений приват-доцентом кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячих хвороб Київського університету, де працював до 1902 р. не отримуючи платні                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | У 1888 р. затверджений приват-доцентом кафедри дитячих хвороб Московського університету, де недовго працював за сумісництвом до 1889 р.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Громадська діяльність                               | У 1888 р. ініціював відкриття у Києві денних притулків для дітей робітників. У 1891 р. заснував у Києві благодійне «Товариство надання допомоги хворим дітям». Організував у Києві кабінети безкоштовної видачі знезараженого коров'ячого молока «Крапля молока»; зазначені заклади працювали за принципом «Заможним – за гроші, бідним – безкоштовно». Саме ці заклади стали прообразом майбутніх дитячих консультацій. Згодом створив та очолив «Київське товариство дитячих лікарів»                    | З 1892 р. він був директором Київського Маріїнського дитячого притулку, а в 1896 р. році був призначений директором Київського Бактеріологічного інституту. Колезький радник (1889), згодом дійсний статський радник. Організатор і перший «председатель Киевского клуба русских националистов».                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Де працював на момент конкурсу та педагогічний стаж | Університет Святого Володимира (Київ) – 4 роки.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Московський університет – 2 роки.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Значимі публікації на момент конкурсу               | «Курс лекцій про хвороби дитячого віку» (1887 р., 1888-1889 р.), перший посібник з педіатрії на території сучасної України                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Статті: «О язвах и их лечении», «О нервных детях» (ib., 1882 р.). «О значении избыточного содержания жира в испражнениях при диспепсиях раннего детского возраста». («Дневники Пироговского III съезда врачей»).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Знання іноземних мов                                | 14 іноземних мов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Невідомо                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Основне наукове спрямування                         | Наукові праці були присвячені фармакології, антенатальній профілактиці, гігієні дітей, етіології та патогенезу дитячих інфекційних захворювань. Організатор Першого міжнародного конгресу педіатрів у м. Париж (1912 р.).                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Наукові праці щодо лікування хірургічної патології, дифтерії, хлороза. Уперше використав протидифтерійну сироватку О. Д. Павловського при лікуванні хворих на дифтерію, розробив показання до трахеостомії при потраплянні сторонніх тіл у дихальні шляхи, запропонував метод бужування рубцевих звужень стравоходу в дітей та низку лабораторних методів обстеження. Автор праць з питань бронхоектатичної хвороби у дітей.                                                                                                                                                                                                                                     |
| Імперські відзнаки                                  | Немає                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ордени Святого Станіслава 2, 3 ступеня, Орден Святої Анни 3 ступеня                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

На наш погляд, наукові та освітні досягнення українського дитячого лікаря і вченого І. В. Троїцького у викладеній вище таблиці № 1, а саме – більша кількість наукових публікацій, наявність на момент конкурсу вже виданих посібників, знання 14 іноземних мов, закордонні стажування, більші строки педагогічної і педіатричної практики, його активна громадська діяльність на благо дітей безумовно переважають активи чиновника від медицини В. Є. Чернова на момент проведення призначення на кафедру дитячих хвороб Університету.

Та власне І. В. Троїцький по суті організував і провів усю підготовчу роботу по створенню майбутньої кафедри і дитячої клініки, яку він так мріяв очолити. Але не судилося, бо призначення професорів у російській імперії тоді мали характер політичних рішень.

Отже 1 серпня 1889 року за наказом по Міністерству № 13112 призначають екстраординарним професором кафедри дитячих хвороб Університету Святого Володимира В. Є. Чернова, який по суті не мав практичного стажу роботи дитячим лікарем, був більше лікарем-хірургом та медичним адміністратором, довів свою відданість царському режиму, відзначений за це трьома орденами і повагою лейб-медика Раухфуса К. А. з Петербургу [2]. Імперське Міністерство народної освіти направило до Києва «правильного» російського приват-доцента, який мав вірні щодо «малоросії» політичні погляди та був готовий підтримувати самодержавницьку і шовіністичну політику царату у «неблагодійному» Київському університеті.



**Рисунок № 2. Професор Чернов В. Є.  
(1852-1912 рр.)**

Це професор В. Є. Чернов і довів усією подальшою адміністративною та іншою діяльністю у Київський період його життя на благо імперії: гласний Київської міської думи, голова Київського клубу російських націоналістів, увінчаний орденом Святого Володимира 4 ступеня і дійсним статським радником (дорівнює чину генерал-майора). Крім того ще й власник сахарного заводу у Вернячці (Христинівський повіт, Київської губернії) [1].

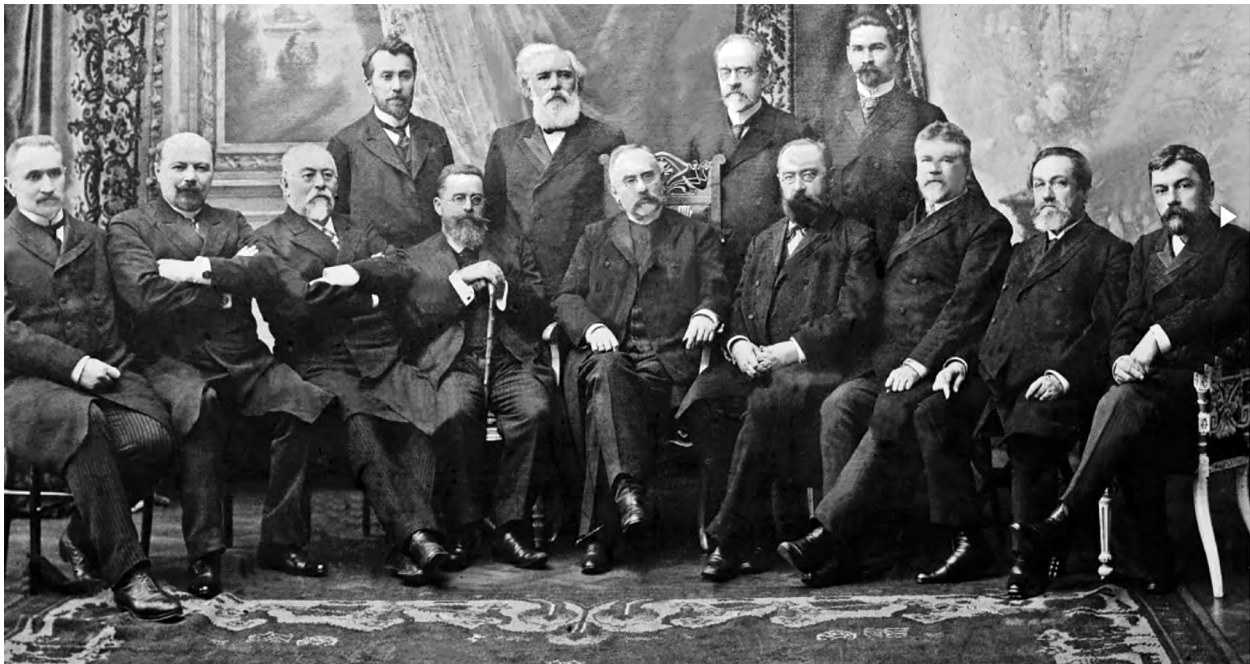
Київський клуб російських націоналістів (згодом Київський клуб прогресивних російських націоналістів) на чолі з В. Є. Черновим став однією з провідних організацій самодержавного та чорносотенного спрямування в Україні, він зібрав у своєму монархічному колі найбільш одіозних шовіністично налаштованих представників київської професури, реакційного духовенства, купецтва, військових, журналістів, які рішуче заперечували саме існування українського народу [5]. Усіх їх поєднувала відданість самодержавництву, боротьба з українофільством, відмова у існуванні української мови та просування на українських землях ідей «руського міра», що як і сто років тому, нині зазіхає на нашу свободу.

Відданий член Клубу, професор кафедри психіатрії Університету Святого Володимира та відомий прихильник расової теорії Іван Сікорський (батько відомого авіаконструктора Ігоря Сікорського) так характеризував тверде політичне кредо свого колеги і очільника В. Є. Чернова: *«Все увидели, что русский национализм чужд извилистостей и хитростей, чужд коварству, ... что это чистый и честный политический психизм – прямодушный и благородный как и его киевский председатель!»* [8].

Разом із царськими прокурорами і жандармами саме ці професори та «університетське начальство» брало участь у розправі з повсталим студентством, зокрема у примусовій віддачі в солдати 183 студентів Київського університету після студентських протестів проти придушення академічних свобод у вишах у 1901 році.

Достатньо також згадати декларацію професора Івана Сікорського, якого за відданість царату і ганебну участь у замовній судовій справі Бейліса сучасники називали «професор від поліції»: *«Пора нам сказать: мы – сыны великого народа и здесь в историческом Киеве, хозяева – мы! Городское управление матери городов русских должно быть русским... Мы должны решительно сказать: мы – русские, и Киев – наш... Я вас благословляю! Идите смело и дружно и никому не уступайте своего первородства»* [9, 10].

Показово, що такі відомі професори та вчені медичного факультету Університету Святого Володимира як: В. П. Образцов, М. Д. Стражеско, В. М. Волкович, Ф. Г. Яновський, А. П. Кримов, М. М. Дітеріхс, С. М. Реформатський, В. К. Високович, О. В. Корчак-Чепурківський та інші демонстративно проігнорували членство у такому одіозному клубі.



**Рисунок 3. Професори медичного факультету Імператорського Університету Святого Володимира (кінець 19 сторіччя) (з сайту Національного медичного університету імені О. О. Богомольця)**

А справжній рейтинг як дитячого лікаря і професора В. Є. Чернову визначили у 1897 році Санкт-Петербурзькі професори педіатри, які при конкурсі на посаду очільника кафедри дитячих хвороб Санкт-Петербурзької військово-медичної академії присудили йому у стінах його Alma Mater лише 3 місце серед претендентів. Переміг тоді відомий пітерський дитячий лікар, приват-доцент М. П. Гундобін (вчитель засновника кафедри госпітальної педіатрії Київського медичного інституту, професор Льва Йосиповича Фінкельштейна) [2, 11].

У цьому показовому випадку рейтингу В. Є. Чернову ні орден, ні Міністерство, ні лейб-медик Карл Раухфус не допомогли. А сам факт його участі у конкурсі у Санкт-Петербурзі свідчить про те, що у Київському Університеті у конкуренції з такою яскравою особистістю як І. В. Троїцький йому було вкрай незручно.

Просимо звернути увагу, що для столичної академії проводився конкурс на завідування кафедри дитячих хвороб з таємним голосуванням, а для Київського Університету було досить призначення московського чиновника В. Є. Чернова шляхом адміністративного ресурсу. Подвійні стандарти у російській імперії для неспокійного Київського Університету Святого Володимира, де вже серед студентства і викладачів відбувалися процеси відродження української свідомості.

Не будемо забувати, що у особистості професора В. Є. Чернова були і позитивні риси. Він багато оперував. Організував у Києві Бактеріологічний інститут, керував дитячою клінікою Олександрівської лікарні, опікувався Маріїнським дитячим притулком. Він став першим, хто застосував антидифтерійну сироватку А. Д. Павловського у Південно-Західному краї російської імперії. Був одним із засновників Товариства боротьби із заразними хворобами, організатором жіночих курсів Товариства трудової допомоги інтелігентним жінкам [2].

У дитячій клініці Університету плідно працювала ціла плеяда відомих у подальшому дитячих лікарів: А. О. Карницький (організатор у Києві жіночих педагогічно-медичних курсів «Мати й дитя»), Є. Я. Гіндес, С. К. Гогітідзе (згодом очільник кафедри дитячих хвороб у Одеському медінституті), Є. Л. Скловський (згодом засновник викладання педіатрії у Київському Клінічному інституті для удосконалення лікарів у 1918 році – нині Національний університет охорони здоров'я ім. П. Л. Шупика), Л. О. Фінкельштейн (фундатор підготовки лікарів-педіатрів у Київському медичному інституті у 1934 році), Ф. П. Григорович-Барський, П. Д. Бобровський, М. І. Александров, Т. Н. Сливак, Н. М. Ковесніков [12, 13].

Проте, що цікаво завідувач кафедри дитячих хвороб, професор В. Є. Чернов не зробив жодної доповіді і не брав участь у засіданнях відомого Київського товариства дитячих лікарів, що започаткував і очолював Іван Віссаріонович Троїцький. Це при тому, що почесними членами цього Товариства були такі всесвітньо відомі вчені як: Рудольф Вірхов, Абрахам Якобі та інші [1]. Мабуть у душі не міг він погодитись з успіхами свого опонента Івана Віссаріоновича Троїцького, якого знала вся Україна та Європа. Але історія та час усе розставляють на свої місця.

Життєве кредо професора І. В. Троїцького викладено у цих його словах: «... когда на смену нас явятся новые люди, а медицина запоет новые песни, о нас могут сказать, что мы ошибались и только, но при этом прибавят: люди стремились к познанию истины и все делали для проведения в жизнь полезных мероприятий» [1].

І коли ми ставимо питання: хто ж заснував вітчизняну школу Педіатрії, то безумовний пріоритет необхідно надати випускнику Київського Університету Святого Володимира, видатному українському вченому-педіатру, професору Івану Віссаріоновичу Троїцькому,

перед діяннями і світлою пам'яттю якого нинішні покоління дитячих лікарів України схиляють голови.

## Висновки

1. Справжнім організатором першої в Україні кафедри дитячих хвороб, що була утворена 1889 року в Університеті Святого Володимира у Києві, є фундатор вітчизняної Педіатрії, видатний український дитячий лікар, професор Іван Віссаріонович Троїцький. Призначення без конкурсу царатом на посаду екстраординарного професора кафедри дитячих хвороб Університету доктора медицини, чиновника з Москви Василя Єгоровича Чернова слід розглядати у контексті проведення русифікації викладацького складу Київського університету, що відносився у Російській імперії до «неблагонадійних» через постійні студентські протести польських та українських студентів. Свідоме приниження самодержавницькою владою Троїцького І. В. слід розглядати у тому ж контексті.

2. Наукові здобутки професора І. В. Троїцького, його інтелектуальні здатності і міжнародне визнання у галузі педіатричної науки не можна порівняти з діяльністю В. Є. Чернова, який був більше зосереджений на політичній, підприємницькій та організаційно-управлінській діяльності – був гласним Київської думи, дійсним статським радником, власником цукрового виробництва, організатором та керівником «Київського клубу російських націоналістів», що заперечував саме існування українського народу. Саме за це його відзначала царська влада і постійно нагороджувала за відданість самодержавству усіма можливими нагородами, відзнаками та пенсіями на відміну від професора І. В. Троїцького

3. Тим не менше, постійна конкуренція на кафедрі і у науковому полі професора В. Є. Чернова та приват-доцента І. В. Троїцького наприкінці XIX сторіччя сприяла розвитку київської та української Педіатрії. Обидва вони робили чимало для підготовки дитячих лікарів, але вклад професора І. В. Троїцького є набагато більшим, вагомим і значущим для України.

## Перспективи подальших досліджень

Дослідження невідомих сторінок вітчизняної Педіатрії необхідно продовжувати у контексті відновлення історичної правди та формування самоідентичності українських дитячих лікарів.

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

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

## Дотримання етичних норм

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

## Література:

1. Майданник ВГ. Троїцький Іван Віссаріонович. Факты известные и неизвестные. Киев: Логос; 2018. 215 с.
2. Майданник ВГ. Чернов Василий Егорович. Биография и судьба: кратк. очерк. Киев: Логос; 2017. 135 с.
3. Могильний Л. Київський імператорський університет Святого Володимира в 1884-1914 рр. Часопис української історії. 2014;30:7-14.
4. Волосовець ОП. Відомі та маловідомі сторінки історії ALMA MATER (до 180-річчя від дня заснування Національного медичного університету імені О. О. Богомольця). Українські медичні вісті. 2021;13(2):88-96. DOI: <https://doi.org/10.32471/umv.2709-6432.87.1410>
5. Енциклопедія історії України [Інтернет]. Т 4. Київ: «Наукова думка»; 2007 [цитовано 2025 Чер 7]. 528с. Любченко ВБ. Киевский клуб прогрессивных русских националистов. с. 321-528. Доступно: [http://resource.history.org.ua/cgi-bin/eiu/history.exe?&I21DBN=EIU&P21DBN=EIU&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=eiu\\_all&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=TRN=&S21COLORTERMS=0&S21STR=Kyevsky\\_klub\\_nacyonalistov](http://resource.history.org.ua/cgi-bin/eiu/history.exe?&I21DBN=EIU&P21DBN=EIU&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=eiu_all&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=TRN=&S21COLORTERMS=0&S21STR=Kyevsky_klub_nacyonalistov)
6. Асадчев О. До 100-річчя з дня смерті видатного вченого-педіатра кінця XIX – початку XX ст. І. В. Троїцького. Сіверянський літопис. 2023;1:85-90. DOI: <https://doi.org/10.58407/litopis.230109>
7. Миронов АМ. Правовое и материальное положение приват-доцентов в русских университетах. Москва: Типо-литогр. И. Н. Кушнерева и Ко; 1906. 28 с.
8. Чернов Василь Єгорович. Вікіпедія. Вільна енциклопедія [Інтернет]. с2013[оновлено 2025 Кві 28; цитовано 2025 Лип 13]. Доступно: [https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A7%D0%B5%D1%80%D0%BD%D0%BE%D0%B2\\_%D0%92%D0%B0%D1%81%D0%B8%D0%BB%D1%8C\\_%D0%84%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%87](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A7%D0%B5%D1%80%D0%BD%D0%BE%D0%B2_%D0%92%D0%B0%D1%81%D0%B8%D0%BB%D1%8C_%D0%84%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%87)
9. Яковенко О, Вискірко О. І. О. Сікорський: життя, діяльність, бібліофільська спадщина. Бібліотечний вісник. 2015;3:43-50.
10. Киевский клуб русских националистов. Сборник Клуба русских националистов. Вып. 3. Киев; 1911. 162 с.
11. Волосовець ОП, Кривопустов СП. Освітні та наукові горизонти педіатрії (до 80-річчя кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця). Медицина та фармація: освітні дискурси. 2024;3:9-21. DOI: <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-3-2>
12. Волосовець ОП, Жванко ЛМ, Волосовець АО. Формування основ державної допомоги дітям, медичної освіти та науки у часи Української Держави у 1918 році (історичний огляд у контексті сучасних викликів). Медицина та фармація: освітні дискурси. 2024;3:22-34. DOI: <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-3-3>

PROFESSORS I.V. TROITSKY AND V.E. CHERNOV –  
WHO REALLY FOUNDED THE KYIV SCHOOL OF PEDIATRICS...

*O. Volosovets<sup>1</sup>, O. Naumenko<sup>1</sup>, H. Molochek<sup>2</sup>, V. Berezenko<sup>1</sup>, S. Kryvopustov<sup>1</sup>, A. Volosovets<sup>3</sup>, A. Kuzmenko<sup>1</sup>, N. Gryshchenko<sup>1</sup>*

**Bogomolets National Medical University<sup>1</sup>**  
**Taras Shevchenko National University of Kyiv<sup>2</sup>**  
**Shupyk National University of Healthcare of Ukraine<sup>3</sup>**  
(Kyiv, Ukraine)

### Summary.

In 1889, the prominent Kyiv obstetrician-gynecologist Professor B. E. Rein initiated the establishment of Ukraine's first Department of Pediatrics at the University of St. Volodymyr in Kyiv. The department's leadership was entrusted to Chernov Vasyl Yegorovych, a medical official and private-docent from Moscow. A pertinent question arises: why was the position not filled through a competitive selection process, particularly considering another candidate – Ivan Vissarionovych Troitsky, a distinguished Ukrainian pediatrician and private-docent at the same university. This was the same Troitsky I. V. who was esteemed throughout Kyiv and adored by his students; who was known for his charity work and established orphanages; who founded and chaired the Kyiv Society of Pediatricians (1900); who was fluent in 14 languages; and who initiated and organized the first European Congress of Pediatricians in Paris in 1912.

**Materials and Methods.** This study employs archival materials and existing publications, utilizing analytical and comparative methods to examine the 1889 selection process for the head of the Department of Pediatrics at St. Volodymyr's University. The analysis focuses on the objectivity and fairness of the process regarding the candidacy of Ivan Vissarionovych Troitsky, an eminent Ukrainian pediatrician, and explores the reasons underlying the administrative, non-competitive appointment of Chernov V.Ye., a medical official from Russia.

**Results.** This article outlines the scientific and educational accomplishments of the Ukrainian pediatrician and scholar Troitsky I. V., which included a substantial number of scientific publications, several published textbooks at the time of the competition, proficiency in 14 foreign languages, internships abroad, extensive teaching and pediatric practice, and active public advocacy for children's welfare. These achievements undoubtedly surpassed the qualifications of the medical official Chernov V.Ye. at the time of his appointment to the Department of Pediatrics.

In fact, Troitsky I. V. organized and implemented all preparatory work for the establishment of the future department and children's clinic in Kyiv, which he aspired to lead. However, this outcome was precluded by the nature of professorial appointments in the Russian Empire, which constituted political decisions.

Thus, when examining the question of who truly founded the national school of pediatrics, unequivocal priority should be accorded to Ivan Vissarionovych Troitsky, a graduate of St. Volodymyr's University in Kyiv and a distinguished Ukrainian pediatrician professor. His contributions and enduring legacy are held in the highest esteem by contemporary generations of Ukrainian pediatricians.

**Conclusion.** Professor Ivan Vissarionovych Troitsky, an outstanding Ukrainian pediatrician and founder of domestic pediatrics, was the principal organizer behind the establishment of Ukraine's first Department of Pediatrics at the University of St. Volodymyr in Kyiv in 1889. The non-competitive appointment of Vasyl Yegorovych Chernov – a Moscow-based medical official and Doctor of Medicine – as extraordinary professor of this department by the tsar should be interpreted within the context of the russification policy imposed on Kyiv University, which was regarded by imperial authorities as «unreliable» due to persistent student protests led by Polish and Ukrainian youth.

**Key words:** I. V. Troitsky; V. Ye. Chernov; Department of Pediatrics; St. Volodymyr's University; Kyiv School of Pediatrics.

### Контактна інформація:

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

**Науменко Олександр Миколайович** – член-кореспондент НАМН України, член-кореспондент НАПН України, доктор медичних наук, професор, перший проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).  
**e-mail:** naumenko16@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-9001-7580>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57409698800>  
**ResearcherID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/OGO-1745-2025>

**Молочек Наталія Володимирівна** – кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри педіатрії, акушерства і гінекології Київського національного університету імені Тараса Шевченка (м. Київ, Україна).  
**e-mail:** nataliia.molochek@knu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6790-5099>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55662264100>

### Contact information:

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

**Naumenko Oleksandr** – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Corresponding Member of the National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, DSc, PhD, Professor, First Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work and Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** naumenko16@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-9001-7580>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57409698800>  
**ResearcherID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/OGO-1745-2025>

**Natalia Molochek** – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of Taras Shevchenko National University of Kyiv (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** nataliia.molochek@knu.ua  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6790-5099>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55662264100>

**Березенко Валентина Сергіївна** – докторка медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).  
**e-mail:** valentynaberezenko@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56175258400>  
**Researcher ID:** ISA-1898-2023

**Кривоустов Сергій Петрович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (Київ, Україна)  
**e-mail:** sergii.kryvopustov@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>  
**Scopus AuthorID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202620713>  
**ResearcherID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/2490776>

**Волосовець Антон Олександрович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Київ, Україна).  
**e-mail:** antonvolosovets@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-5225-1480>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58978715500>  
**ResearcherID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-3110-2016>

**Кузьменко Анатолій Яковлевич** – Доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (Київ, Україна)  
**e-mail:** kuzmenko.49@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4875-5918>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57549270800>  
**ResearcherID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/2388537>

**Грищенко Наталія Василівна** – Кандидатка медичних наук, доцент, доцентка кафедри педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (Київ, Україна)  
**e-mail:** natgrishchenko5@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4814-3919>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59274394800>  
**ResearcherID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/2388532>



**Valentina Berezenko** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** valentynaberezenko@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56175258400>  
**Researcher ID:** ISA-1898-2023

**Sergii Kryvopustov** – DSc, PhD, Professor, Professor of the Department of Pediatrics No. 2, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** sergii.kryvopustov@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>  
**Scopus AuthorID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202620713>  
**ResearcherID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/2490776>

**Anton Volosovets** – DSc, PhD, Professor, Head of Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** antonvolosovets@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-5225-1480>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58978715500>  
**ResearcherID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-3110-2016>

**Anatolii Kuzmenko** – DSc, PhD, Professor, Professor of the Department of Pediatrics No. 2, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** kuzmenko.49@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4875-5918>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57549270800>  
**ResearcherID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/2388537>

**Nataliia Gryshchenko** – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 2, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)  
**e-mail:** natgrishchenko5@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4814-3919>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59274394800>  
**ResearcherID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/2388532>

Надійшло до редакції 11.06.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

# ДОДИПЛОМНА ТА ПІСЛЯДИПЛОМНА МЕДИЧНА ОСВІТА

UDC: 378.016:616-083.98]-051:[378.091.12:005.962.131  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.4

**Igor Gerush<sup>1</sup>, Volodymyr Khodorovskyy<sup>1</sup>,  
Oleksii Godovanets<sup>1</sup>, Vitalii Smandych<sup>1</sup>,  
Olena Korotun<sup>1</sup>, Iryna Kozlovska<sup>1</sup>,  
Ruslan Knut<sup>1</sup>, Maryna Dolzhenko<sup>2</sup>,  
Mykhailo Pervak<sup>3</sup>, Tetiana Bilous<sup>1</sup>,  
Tetiana Shchudrova<sup>1</sup>**

Bukovinian State Medical University<sup>1</sup>  
(Chernivtsi, Ukraine)

Kharkiv National Medical University<sup>2</sup>  
(Kharkiv, Ukraine)

Odesa National Medical<sup>3</sup>  
(Odesa, Ukraine)

DEVELOPMENT, IMPLEMENTATION,  
AND EVALUATION OF THE TRAINING  
COURSE FOR SCHOOLTEACHERS  
«FIRST ON THE SCENE» AT UKRAINIAN  
MEDICAL UNIVERSITIES  
(THE EU CO-FUNDED ERASMUS+  
PROJECT SIMS 'SIMULATION MEDICINE  
AND SCENARIO-BASED LEARNING  
FOR EMERGENCY CARE')

## Summary

The EU co-funded Erasmus+ project SimS (Simulation Medicine and Scenario-Based Learning for Emergency Care) aims to improve first aid and emergency care training in Ukraine. As part of this initiative, a certified training course for schoolteachers titled «First on the Scene: First Aid and Psychological Support in Emergencies», has been developed and implemented across three Ukrainian medical universities. This paper describes the pedagogical approach adopted for the course and presents the results of its assessment and evaluation.

The course was designed by educators from Ukrainian partner universities following a train-the-trainer programme led by European experts. The pedagogical approach centred on scenario-based learning (SBL), integrating virtual cases with hands-on simulation training. This methodology was designed to promote experiential learning, critical thinking and the practical application of first aid and psychological support skills.

A total of 160 schoolteachers completed the course. Its effectiveness was evaluated using pre- and post-training tests, as well as an evaluation survey which assessed perceived skill improvement, confidence and satisfaction with the course. The majority of teachers demonstrated significant knowledge improvement and reported feeling more competent and confident in their ability to provide first aid and psychological support. They also expressed high satisfaction with the course and its relevance to their professional roles.

The 'First on the Scene' training course successfully prepared teachers to respond to emergencies in schools. The findings support the use of scenario-based and simulation training to build emergency response capacity among non-medical professionals, highlighting the importance of equipping schoolteachers with these vital skills.

**Keywords:** Erasmus+ SimS Project; Scenario-Based Learning; Simulation; First Aid; Psychological Support; Simulation-Based Training.

## Introduction

The EU co-funded Erasmus+ KA2 CBHE project SimS (Simulation medicine and Scenario-based learning for emergency care, 101082077-SimS-ERASMUS-EDU-2022-CBHE, 01.01.2023-31.12.2025) aims to improve the quality of first aid (including psychological) and emergency care training and delivery in Ukraine. The SimS project consortium brings together five Ukrainian HEIs: Bukovinian State Medical University (BSMU, the project coordinator), Dnipro State University of Internal Affairs (DSUIA), Kharkiv National Medical University (KhNMU), National Academy of Internal Affairs (NAIA), Odesa National Medical University (ONMedU), and four European partners: Aristotle University of Thessaloniki (AUTH, Greece), Lithuanian University of Health Sciences (LUHS, Lithuania), University of Santiago de Compostela (USC, Spain), Spanish Society of Primary Care Physicians SEMERGEN (FS, Spain), and National Agency for Higher

Education Quality Assurance (NAQA, Ukraine). The beneficiaries of the project are the Ministry of Education and Science of Ukraine, the Ministry of Health of Ukraine, and the Ministry of Internal Affairs of Ukraine.

The SimS project aims to deliver innovative scenario-based simulation training courses to three project target groups: undergraduate medical students, police cadets/officers, and school teachers. These courses are designed to provide participants with the knowledge and skills necessary to deliver first aid (including psychological support) and emergency care at the scene of an accident (the pre-hospital phase) and during the initial stage of hospital emergency care.

As part of the SimS project, experts from the European partner universities (AUTH, LUHS, USC and FS) conducted a series of train-the-trainer courses for Ukrainian teachers and trainers in 2023. The courses covered scenario-based learning, creating virtual patients on the

OpenLabyrinth platform, simulation-based emergency care training, and the psychological approach to disasters. The courses aimed to equip participants with the skills to design and implement clinical scenarios and simulation technologies in training courses. This would increase the competence of teachers and simulation trainers from Ukrainian partner universities, thereby ensuring the project's successful development.

The new 'First on the Scene' emergency care training courses were created in collaboration by trained teachers from Ukrainian partner universities (BSMU, DSUIA, KhNMU, NAIA and ONMedU) in 2024. These courses have since been incorporated into the curricula of all Ukrainian partner universities and introduced during the 2024-25 academic year. A total of 160 police cadets, 50 police officers, 160 schoolteachers, and 170 medical students have successfully completed the training courses.

This paper describes the pedagogical approach and methodology used to develop and implement the training course for schoolteachers, «First on the Scene: First Aid and Psychological Support in Emergencies», and presents the results of the course assessment and evaluation.

#### **Development and implementation of the training course.**

First aid refers to the immediate care provided to individuals in urgent or emergency situations resulting from trauma or illness, with the aim of preserving life, alleviating suffering and preventing further injury or illness until medical assistance becomes available [8, 17]. These interventions not only address physical injuries, but also provide essential initial social and psychological care following a traumatic event [4]. Psychological First Aid (PFA) is an evidence-based approach designed to address the immediate emotional and psychological needs of individuals affected by emergencies [2]. It can be adapted to various settings and cultural and social contexts, and has been used to address the acute emotional needs of children and adults in areas affected by war, displacement and the aftermath of disasters, as well as during large-scale emergencies [6, 7].

Due to the multifaceted nature of first aid, particularly its psychosocial dimension, it is crucial that schoolteachers, who often act as first responders in school emergencies, undergo training in first aid and PFA. This training aims to equip teachers with the skills needed to manage high-risk situations effectively and provide physical and emotional support to those affected [16].

#### **Methodology.**

Scenario-based learning (SBL) is recognised as an effective training methodology for improving preparedness and promoting the practical application of first aid and emergency care knowledge and skills among different groups of learners, including first responders and non-medical professionals [1, 3, 10, 11, 13]. SBL can be incorporated into first aid training programmes in various ways [15]. In traditional face-to-face training, it is typically delivered through in-person simulations, role-playing exercises or interactive group activities. Scenario-based simulations provide an opportunity for experiential learning, encouraging active decision-making

and enhancing critical thinking and communication skills. Simulation allows for practice and assessment of competence in a risk-free environment, which is beneficial for developing skills and confidence [5].

Alternatively, SBL can be delivered via digital platforms or tools in the form of interactive, story-based virtual scenarios. These virtual scenarios, also known as virtual patients or virtual cases, provide an adaptive learning environment that bridges the gap between theory and practice, thereby enhancing the learning experience. They are often used alongside simulation training to help trainees apply their theoretical knowledge and prepare for real-world practice more effectively [9, 12, 14].

In the 'First on the Scene' first aid training programme virtual cases are used for both self-directed learning and team-based learning. They help to standardise content delivery and prepare learners for live exercises (simulations). Virtual patients on the OpenLabyrinth platform (<https://demo.openlabyrinth.ca/>) promote iterative and reflective learning by enabling students to apply their knowledge and receive feedback on their decisions. Immediate feedback and assessment help trainees to evaluate their performance and identify areas for improvement, which is critical to reinforcing learning and ensuring skill acquisition.

The SimS training courses use a scenario-based active learning strategy that incorporates realistic clinical scenarios in the form of virtual cases and simulations. This provides trainees with a structured yet flexible training framework that enables them to rehearse real-life situations, make decisions under pressure, and reflect on their responses in a safe and controlled setting.

#### **Quality criteria.**

The SimS consortium has decided upon the following quality criteria for the development and delivery of the training courses:

- The courses are designed to enhance the first aid and emergency care skills of «first on the scene» responders, equipping them to handle the most common emergencies and accidents. They are developed in accordance with the relevant national and/or European emergency care and psychological first aid regulations, recommendations, and standards.
- The methodology is based on scenario-based learning (SBL) and simulation technologies, and teaching and learning activities and assessments are constructively aligned with the intended learning outcomes.
- The 'First on the Scene' emergency care training course for each project target group comprises a minimum of ten virtual cases, which are available on the OpenLabyrinth platform in Ukrainian and English alongside relevant simulation scenarios.
- Assessment methods include both formative and summative assessments to analyse participants' achievements and measure the effectiveness of the courses.
- Evaluation surveys are designed to analyse the course's effectiveness, identify areas for improvement, and assess the overall learning experience.
- The 'First on the Scene' emergency care training courses have been incorporated into the curricula of the

Ukrainian partner universities and are available on their LMS.

- A minimum of 50 participants at each university have completed the 'First on the Scene' emergency care training programme, including the pre-test, post-test and course evaluation survey.

#### ***Collaborative course design.***

After completing the train-the-trainer courses, educators from BSMU, KhNMU and ONMedU jointly developed a scenario-based simulation training course for schoolteachers, focusing on first response scenarios. Collectively, they designed the thematic plan, structure and content of the 1 ECTS credit training course, creating virtual cases, simulation scenarios and learning and assessment materials.

The training course has been developed in accordance with the regulations and standards established by the Law of Ukraine «On Emergency Medical Care» (5 July 2012, No. 5081-VI), the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine «On approval of the procedure for basic and advanced training of persons obligated to provide first aid» (21 November 2012, No. 1115), The Regulation of the Ministry of Health of Ukraine «On improving first aid training for non-medical personnel» (4 August 2021, No. 1627); the Regulation of the Ministry of Health of Ukraine «On approving procedures for providing pre-medical care to persons in emergencies» (9 March 2022, No. 441); and the Regulation of the Ministry of Health of Ukraine «Selected aspects of the professional development of pedagogical staff in educational institutions» (26 January 2022, No. 64; the standard training programme for school teachers, principals, and psychologists, «Training of teaching staff in first aid and road safety»; the European Resuscitation Council (ERC) guidelines; the WHO emergency preparedness competency model; and the psychological first aid (PFA) guides and recommendations.

#### ***«First on the Scene» training course.***

The 'First on the Scene: First Aid and Psychological Support in Emergencies' training course for schoolteachers was developed and implemented jointly during the 2024-25 academic year.

The course aims to provide schoolteachers with the essential knowledge, practical skills and psychological strategies needed to recognise, manage and respond effectively to medical emergencies and critical incidents involving children and adults in school settings, particularly in situations involving multiple casualties or high stress.

#### **The learning objectives of the course.**

By the end of the course trainees should be able to:

- identify the medical, legal and ethical principles that govern the provision of first aid by school teachers in Ukraine;
- recognise the signs and causes of common medical emergencies in school environments, including cardiac arrest (adult and pediatric), airway obstruction, convulsions and anaphylaxis;
- describe appropriate first aid procedures for trauma, external bleeding, acute poisoning, hypoglycemia, syncope, burns and electrical injuries;
- explain the physiological differences in managing paediatric versus adult medical emergencies;

- describe the steps of Basic Life Support (BLS) for children and adults, including how and when to initiate cardiopulmonary resuscitation (CPR) and use an automated external defibrillator (AED);

- demonstrate the correct first aid techniques for managing choking, controlling bleeding, performing CPR and stabilising injuries in both adults and children;

- respond correctly to cases of anaphylactic shock, hypoglycemia and seizures using school-appropriate resources;

- identify the principles of psychological first aid (PFA) and effective communication techniques for supporting victims, especially children, during and after emergencies and critical incidents;

- provide immediate emotional support and reassurance to affected schoolchildren and colleagues in the event of a stressful or traumatic incident;

- apply scene safety principles and organise the evacuation of children in the event of a mass casualty incident at school;

- assess emergency scenarios in the school setting and prioritise appropriate responses while maintaining control and clear communication;

- reflect on their own readiness and develop a personal emergency response plan that aligns with school safety policies and national protocols.

The course content (thematic plan)

1. First aid for adult cardiac arrest
2. First aid for pediatric cardiac arrest
3. First aid for airway obstruction (choking)
4. First aid for trauma and massive external bleeding
5. First aid for convulsive syndrome
6. First aid for acute poisoning
7. First aid for burn and electrical injury
8. First aid for syncope
9. First aid for hypoglycemia
10. First aid for anaphylaxis
11. Emergency preparedness and coordination during a threat/incident involving mass casualties
12. Psychological first aid (PFA) and effective communication in emergencies. Psychological self-help

#### **The course assessment.**

Both formative and summative assessment methods are employed to analyse participants' achievements and evaluate the effectiveness of the course.

- Skills checklists are used during hands-on practice to provide a step-by-step, standardised assessment of procedural tasks and adherence to protocols or guidelines.

- Direct observation and debriefing during role-play or simulation exercises evaluate decision-making, procedural accuracy, situational awareness, teamwork, and communication under pressure.

- Ongoing peer and instructor feedback is used during or after simulations to promote reflective learning.

- Pre- and post-tests measure baseline and acquired knowledge of first aid protocols and psychological support principles and provide an objective evaluation of the training course's impact and effectiveness.

The certified training course for schoolteachers, «First on the Scene: First Aid and Psychological Support in

Emergencies», was delivered by three partner medical universities (BSMU, KhNMU and ONMedU) in the form of three to five training sessions during the 2024-25 academic year. Participants' achievements were systematically assessed and analysed, and both trainees and trainers evaluated the courses via structured surveys.

#### Assessment and evaluation of the training course.

##### Assessment of the training course.

During the 2024-25 academic year, a total of 160 schoolteachers successfully completed the «First on the Scene: First Aid and Psychological Support in Emergencies» training course. To evaluate the effectiveness of the program, participants were asked to complete a pre-test and post-test, each consisting of

30 multiple-choice questions designed to assess their knowledge of first aid protocols and psychological support principles.

Analysis of the results of the pre- and post-training assessments reveals the strong, positive impact of the 'First on the Scene' training course. Participants demonstrated improved knowledge, with an average score increase of 27.2 percentage points (see Fig. 1). This substantial increase highlights the course's effectiveness in developing vital emergency care competencies, such as delivering first aid and providing psychological support. The results suggest that the training enhanced teachers' factual understanding, preparedness, and confidence in responding appropriately to critical incidents in a school setting.

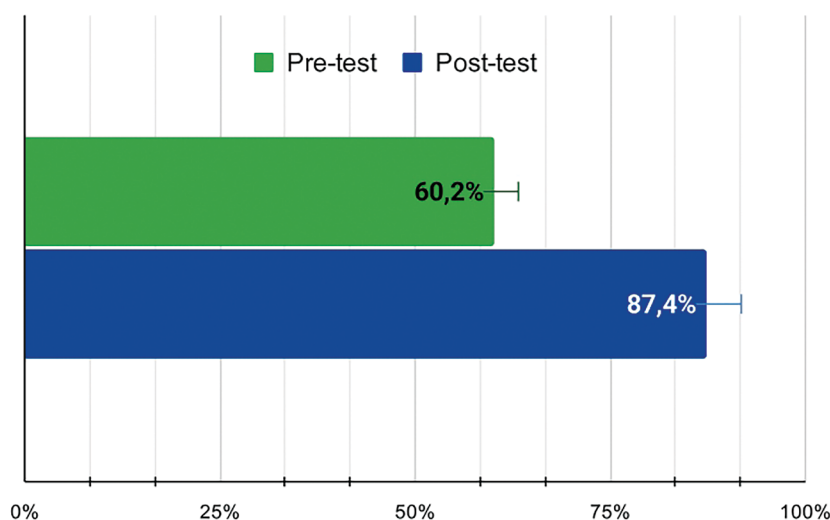


Fig. 1. Pre-test and post-test results, %

These findings affirm that the SBL methodology, which combines virtual scenarios and simulation training when aligned with clear learning objectives and supported by formative assessment, is an effective means of building emergency response capacity among non-medical professionals in educational settings.

Beyond overall score gains, the assessment data were used to evaluate instructional quality in terms of content relevance, delivery methods, and pedagogical approach; identify learning gaps through question-level analysis; provide personalized feedback to participants; encourage self-reflection on strengths and areas for growth; and inform future course iterations, allowing for targeted refinements in training and assessment design.

##### Evaluation of the training course.

The next section summarises the results of the evaluation survey completed by schoolteachers who undertook the «First on the Scene: First Aid and Psychological Support in Emergencies» training course during the 2024-25 academic year. The survey comprised 25 open and closed questions to gather qualitative and quantitative data about course content, teaching methods, quality of instruction, self-assessment of knowledge and skills acquired, and the learning environment.

The evaluation survey was designed to analyse the effectiveness of the training course, identify areas for improvement and assess the overall learning experience. It provides insights into the relevance, quality and practicality of the course content, structure and delivery from the

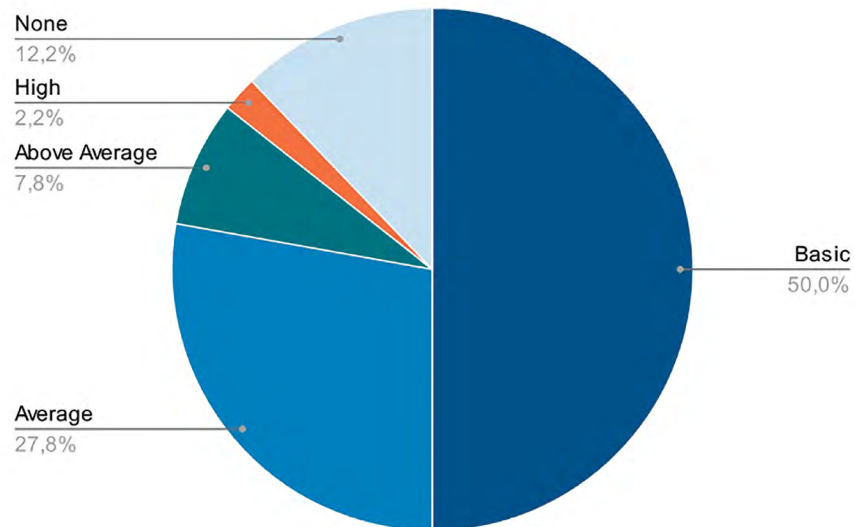
participants' perspective. Course trainers and instructors used these findings to assess how well the course achieved its learning objectives and supported learning. By analysing the feedback, we were able to evaluate the overall learning experience and identify areas for enhancement. These findings are then used to refine the course materials, teaching strategies, and assessment methods for future iterations of the course.

To evaluate perceived improvements in the trainees' knowledge and skills in providing first aid and psychological support in emergencies, they were asked to self-rate their level of expertise before and after completing the course. The results are shown in Figures 2A and 2B.

Before attending the training course, half of the schoolteachers rated their knowledge and skills in emergency situations as basic, while over 12% reported having no prior knowledge. This indicates that the majority entered the course with limited competence, highlighting the necessity and relevance of the training. There was a significant enhancement in the self-perceived knowledge and abilities of schoolteachers following completion of the training. Over 75% rated themselves as above average or high, demonstrating the training's clear impact on boosting confidence and competence.

To evaluate the relevance and quality of the course content and instructional methods, participants were asked to rate the effectiveness of simulation training and virtual scenarios in facilitating knowledge acquisition and the development of practical skills (see Fig. 3).

The level of knowledge and skills before the course (A)



The level of knowledge and skills after completing the course (B)

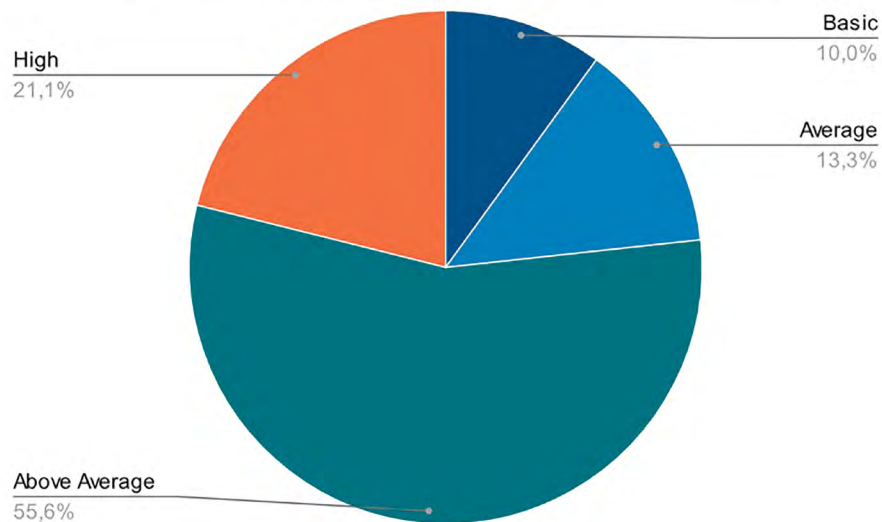


Fig. 2. The level of knowledge and skills before (A) and after completing the course (B), %

The effectiveness of the simulation training and virtual scenarios

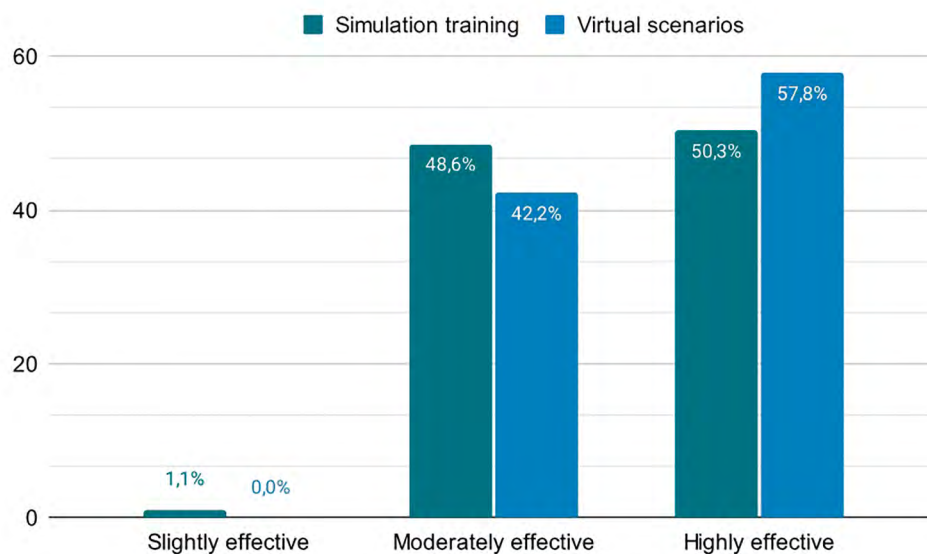
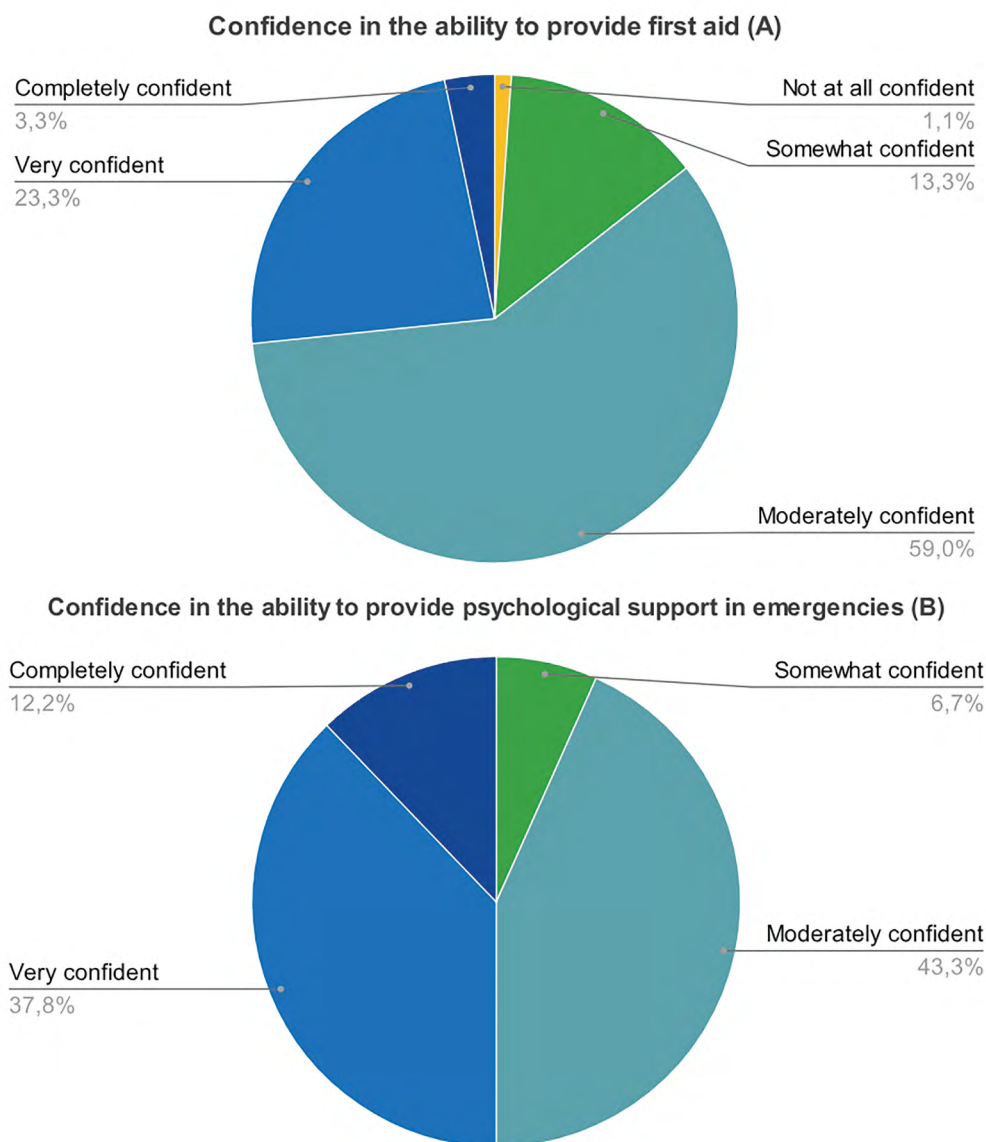


Fig. 3. The effectiveness of the simulation training and virtual scenarios, %

The findings clearly demonstrate the effectiveness of the scenario-based learning approach in emergency care training. Both simulation and virtual scenarios were rated as moderately to highly effective, and learners strongly preferred them for their ability to enhance practical skills, realism and engagement.

Participants were asked to rate their confidence in providing first aid and psychological support in emergencies after completing the course (see Fig. 4).

Following completion of the course, over 80% of participants reported feeling at least moderately confident in their ability to provide first aid. This suggests that the training effectively increased schoolteachers' perceived readiness to respond to emergencies. Furthermore, 50% of participants felt quite confident in providing psychological first aid in an emergency, which demonstrates the significant impact of the course on developing these skills.



**Fig. 4. Confidence in the ability to provide first aid (A) and psychological support in emergencies (B), %**

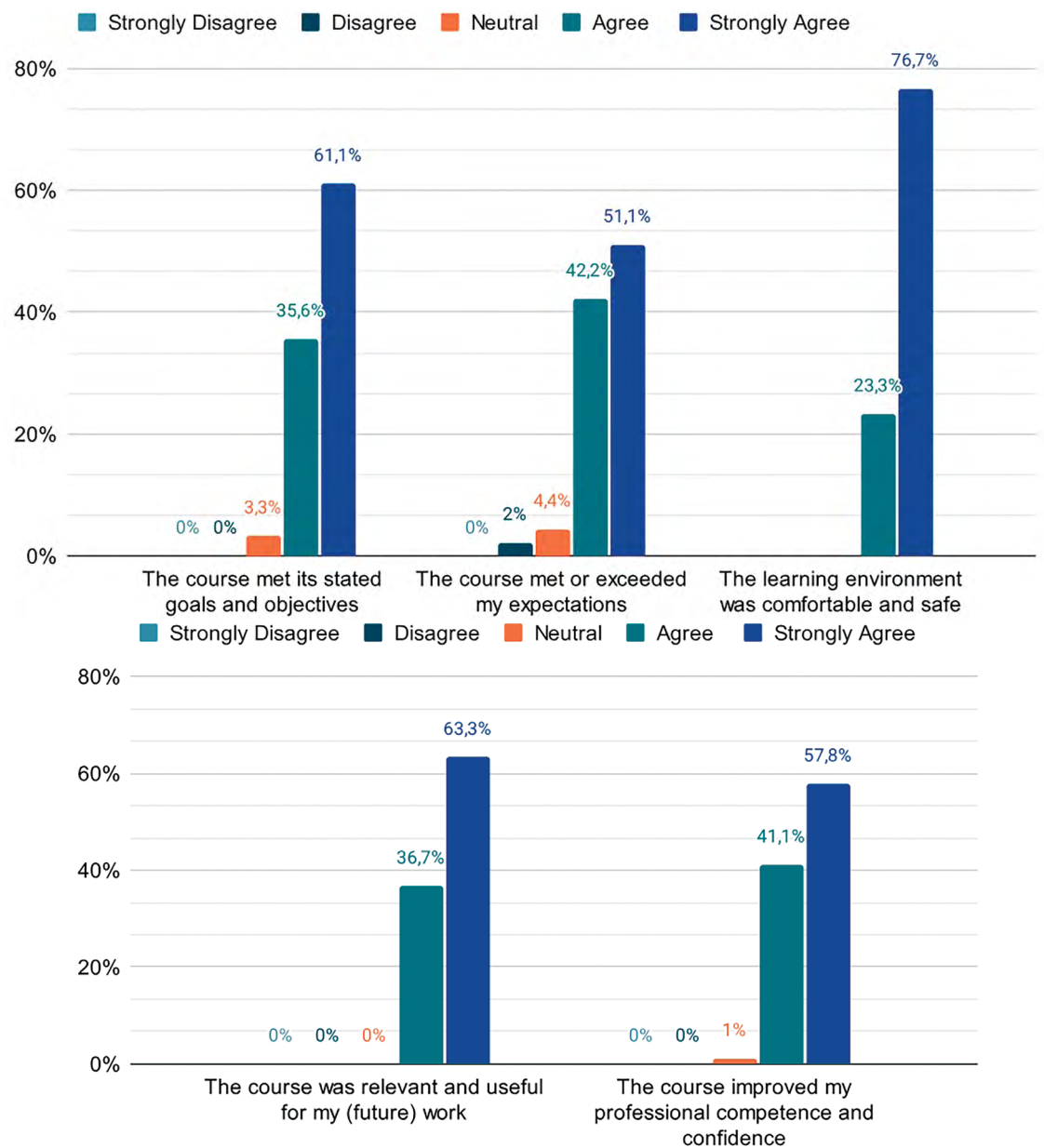
To estimate satisfaction with the learning outcomes of the course, we asked participants to indicate their level of agreement with the following statements: The training course met its stated goals and objectives; the course met or exceeded my expectations; the course was relevant and useful for my future work; the course improved my professional competence and confidence; and the learning environment was comfortable and safe (see Fig. 5).

Participants overwhelmingly agreed that the course had met its stated goals, matching or exceeding their expectations. Over 90% expressed strong satisfaction with the intended outcomes. Furthermore, almost all

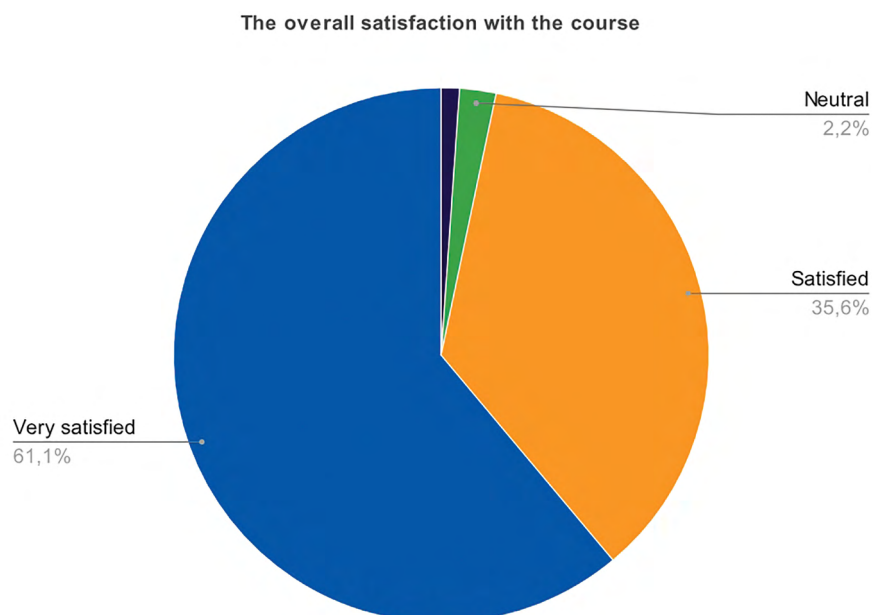
respondents affirmed the course's relevance to their work, reporting increased professional confidence and competence as a result. Finally, the training succeeded in fostering a supportive and psychologically safe learning environment.

Finally, we asked participants to indicate their overall satisfaction with the course (see Fig. 6).

The high overall satisfaction rating among schoolteachers with the 'First on the Scene: First Aid and Psychological Support in Emergencies' training course highlights its success in meeting their expectations and providing high-quality, useful training.



**Fig. 5. Satisfaction with the course learning outcomes, %**



**Fig. 6. The overall course feedback, %**

In summary, quantitative assessments revealed substantial improvements in emergency care knowledge, with schoolteachers achieving a 27-percentage-point increase in scores from pre- to post-training. These results were reflected in the self-assessments, with over 75% of participants rating their competence as above average or high after the course. Confidence in delivering first aid and psychological support increased significantly, with 80% feeling prepared to act in emergencies. Satisfaction levels were exceptionally high, with over 90% of learners affirming that the course met or exceeded their expectations, was professionally relevant and enhanced their capabilities. Participants consistently described the learning environment as supportive and psychologically safe, which highlights the strength of the course's pedagogical approach.

## Conclusion

The «First on the Scene: First Aid and Psychological Support in Emergencies» training course, developed under the EU co-funded SimS project (Simulation medicine and Scenario-based learning for emergency care, 101082077-SimS-ERASMUS-EDU-2022-CBHE, 01.01.2023-31.12.2025), has demonstrated strong pedagogical and practical impact in preparing Ukrainian

schoolteachers to respond effectively to medical and psychological emergencies in school settings.

By integrating scenario-based learning through simulations and virtual cases, the course offered a structured yet flexible framework for experiential learning, promoting the acquisition of knowledge and skills. Quantitative assessments revealed a significant increase in participants' knowledge, and self-assessments confirmed enhanced confidence and competence in delivering both first aid and psychological support. Evaluation surveys further validated the course's relevance, instructional quality and learner-centred design. Over 90% of participants expressed high satisfaction and affirmed the applicability of the training outcomes to their professional roles.

The course's alignment with Ukrainian and European emergency care standards, combined with its focus on psychological safety and reflective practice, highlights its potential as a scalable model for non-medical emergency preparedness. These findings support the continued integration of SBL methodologies in emergency training and highlight the importance of equipping schoolteachers with the tools to act decisively and compassionately during critical incidents. Future iterations will benefit from ongoing feedback and refinement to sustain impact and ensure long-term resilience in school communities.

## References:

1. Avau B, Vanhove AC, Scheers H, Stroobants S, Lauwers K, Vandekerckhove P, et al. Impact of the use of simulated patients in basic first aid training on laypeople knowledge, skills, and self-efficacy: a controlled experimental study. *Simul Healthc*. 2022;17(4):213-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/sih.0000000000000657>. PMID: 35921627; PMCID: PMC9351698.
2. Bisson JI, Lewis C. Systematic review of psychological first aid. World Health Organization [Internet]. 2009[cited 2025 May 2]. 17p. Available from: [https://pscentre.org/wp-content/uploads/2024/04/bisson-Systematic\\_Review\\_of\\_Psychological\\_First\\_Aid.pdf](https://pscentre.org/wp-content/uploads/2024/04/bisson-Systematic_Review_of_Psychological_First_Aid.pdf)
3. Breen N, Egan M, Headon M, Bury G, Steele M. Scenario-based emergency care training and improvement in confidence levels of pre-graduation senior medical students. *Resuscitation*. 2012;83(1): E105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.08.272>
4. de Melo Alves Silva LC, Leite Alves I, Gurgel dos Santos KV, Medeiros da Silva TT, da Silva Leal KC, Pinheiro TBM, et al. First aid teaching for schoolchildren: scoping review. *Int J Educ Res Open*. 2023;5:100305. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijedro.2023.100305>
5. Elendu C, Amaechi DC, Okatta AU, Amaechi EC, Elendu TC, Ezech CP, et al. The impact of simulation-based training in medical education: a review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(27): e38813. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000038813>
6. Everly GS Jr, Lating JM. Psychological first aid (PFA) and disasters. *Int Rev Psychiatry*. 2021;33(8):718-27. DOI: <https://doi.org/10.1080/09540261.2021.2016661>. PMID: 35412424.
7. Fennig M. The importance and implementation of psychological first aid in emergency mental health response. *Int J Emerg Ment Health Hum Resilience*. 2025;27(1):1-2. DOI: <https://doi.org/10.4172/1522-4821.1000674>
8. International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies. International first aid, resuscitation and education guidelines 2020. first aid Guidelines. Global First Aid Reference Centre [Internet]. 2020[cited 2025 Apr 25]. Available from: <https://www.globalfirstaidcentre.org/first-aid-guidelines-2020/>
9. Kononowicz AA, Woodham LA, Edelbring S, Stathakarou N, Davies D, Saxena N, et al. Virtual patient simulations in health professions education: systematic review and meta-analysis by the Digital Health Education Collaboration. *J Med Internet Res*. 2019;21(7): e14676. DOI: <https://doi.org/10.2196/14676>. PMID: 31267981; PMCID: PMC6632099.
10. Luckie K, Saini B, Soo YY, Kritikos V, Collins JC, Moles RJ. Impact of scenario based training on asthma first aid knowledge and skills in school staff: an open label, three-arm, parallel-group repeated measures study. *J Asthma*. 2019;56(9):973-84. doi: <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1508471>. PMID: 30307347.
11. Mujlli G, Alsalamah I, Alghosen A, Alenazi K, Alwazzan A, Fahad Alqahtani N, et al. Transformation and development of simulation-based education and child first aid skills training. *J Infrastruct Policy Dev*. 2024;8(11):7439. DOI: <https://doi.org/10.24294/jipd.v8i11.7439>
12. Plackett R, Kassianos AP, Mylan S, Kambouri M, Raine R, Sheringham J. The effectiveness of using virtual patient educational tools to improve medical students' clinical reasoning skills: a systematic review. *BMC Med Educ*. 2022;22(1):365. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12909-022-03410-x>. PMID: 35550085; PMCID: PMC9098350.
13. See PJ, Ong C, Poon N, Soh KH, Tan SG, Dhaliwal SS. Scenario-based simulation training for incident management: for whom and how. *Policing*. 2024;18:132. DOI: <https://doi.org/10.1093/policing/pae132>
14. Stathakarou N, Kononowicz AA, Mattsson E, Karlgren K. Gamification in the design of virtual patients for Swedish military medics to support trauma training: interaction analysis and semistructured interview study. *JMIR Serious Games*. 2024;12: e63390. DOI: <https://doi.org/10.2196/63390>. PMID: 39436692; PMCID: PMC11538879.
15. Tharris K, Muise J. First aid education guidelines for peer learning: the approach in practice. *Int J First Aid Educ*. 2022;4(2):26-32. DOI: <https://doi.org/10.25894/ijfae.4.2.3>
16. Wang L, Norman I, Xiao T, Li Y, Leamy M. Psychological first aid training: a scoping review of its application, outcomes and implementation. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4594. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18094594>. PMID: 33926108; PMCID: PMC8123604.
17. Zideman DA, Singletary EM, Borra V, Cassan P, Cimpoesu CD, De Buck E, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: first aid. *Resuscitation*. 2021;161:270-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.013>. PMID: 33773828.

**РОЗРОБКА, ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ТА ОЦІНЮВАННЯ ТРЕНІНГОВОГО КУРСУ ДЛЯ ШКІЛЬНИХ ВЧИТЕЛІВ «ПЕРШИЙ НА МІСЦІ ПОДІЇ» В УКРАЇНСЬКИХ МЕДИЧНИХ УНІВЕРСИТЕТАХ (СПІВФІНАНСОВАНИЙ ЄС ПРОЕКТ ERASMUS+ SIMS «СИМУЛЯЦІЙНА МЕДИЦИНА ТА СЦЕНАРІЙ-ОРІЄНТОВАНЕ НАВЧАННЯ З НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ»**

**I. В. Геруш<sup>1</sup>, В. М. Ходоровський<sup>1</sup>, О. С. Годованець<sup>1</sup>, В. С. Смандич<sup>1</sup>, О. П. Коротун<sup>1</sup>, І. М. Козловська<sup>1</sup>, Р. П. Кнут<sup>1</sup>, М. О. Долженко<sup>2</sup>, М. П. Первак<sup>3</sup>, Т. М. Білоус<sup>1</sup>, Т. С. Щудрова<sup>1</sup>**

**Буковинський державний медичний університет<sup>1</sup>  
(м. Чернівці, Україна)**

**Харківський національний медичний університет<sup>2</sup>  
(м. Харків, Україна)**

**Одеський національний медичний університет<sup>3</sup>  
(м. Одеса, Україна)**

**Резюме.**

Європейський Союз у межах проекту Erasmus+ SimS (*Simulation medicine and Scenario-based learning for emergency care*) співфінансує ініціативу, спрямовану на вдосконалення підготовки з надання першої допомоги та екстреної медичної допомоги в Україні. У рамках цього проекту було розроблено та впроваджено сертифікований навчальний курс для вчителів шкіл під назвою «Перший на місці події: перша допомога та психологічна підтримка в надзвичайних ситуаціях», який реалізується у трьох українських медичних університетах. У статті описано педагогічний підхід, застосований під час проведення курсу, а також наведено результати його оцінювання та аналізу.

Проект SimS (Симуляційна медицина та сценарій-орієнтоване навчання з невідкладної допомоги), співфінансований Європейським Союзом у рамках програми Erasmus+, має на меті вдосконалення навчання з надання першої та екстреної медичної допомоги в Україні. У межах цієї ініціативи було розроблено та впроваджено сертифікований тренінговий курс для вчителів закладів загальної середньої освіти під назвою «Перший на місці події: перша допомога та психологічна підтримка в надзвичайних ситуаціях», який реалізовано в трьох українських медичних університетах. У статті описано педагогічний підхід та представлено результати оцінювання ефективності курсу.

Тренінговий курс було спільно розроблено викладачами українських університетів-партнерів після проходження програми підготовки тренерів, організованої європейськими експертами. Педагогічний підхід ґрунтувався на методології сценарій-орієнтованого навчання з інтеграцією віртуальних кейсів та практичних симуляційних занять. Такий підхід спрямований на розвиток дослідницького навчання, критичного мислення та практичного застосування навичок надання першої допомоги і психологічної підтримки.

Загалом курс успішно завершили 160 учителів. Ефективність навчання оцінювали за допомогою тестування до і після проходження курсу, а також анкетування, яке охоплювало самооцінювання набутих навичок, рівня впевненості та задоволеності навчанням. Результати засвідчили суттєве зростання рівня знань, а також підвищення компетентності та впевненості учасників у своїй здатності надавати першу допомогу й психологічну підтримку. Учасники високо оцінили курс та його актуальність для професійної діяльності.

Тренінговий курс «Перший на місці події» ефективно підготував учителів до дій у надзвичайних ситуаціях у закладах освіти. Отримані результати підтверджують ефективність сценарного і симуляційного навчання для формування готовності до реагування на надзвичайні ситуації серед немедичних фахівців, підкреслюючи важливість забезпечення педагогів цими життєво необхідними знаннями і вміннями.

**Ключові слова:** проєкт Erasmus+ SimS; сценарій-орієнтоване навчання; симуляція; перша допомога; психологічна підтримка; симуляційне навчання.

**Contact information:**

**Igor Gerush** – MD, PhD, Professor, Rector of higher education institution Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** gerush.igor@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2177-5158>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55203615100>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HNR-7655-2023>

**Volodymyr Khodorovskyy** – MD, PhD, Vice- Rector on Scientific and Pedagogical Work of higher education institution Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** khodorovskyy.volodymyr@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4380-9884>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58493014400>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ADZ-1719-2022>

**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>

**Контактна інформація:**

**Геруш Ігор Васильович** – професор, ректор закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** gerush.igor@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2177-5158>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55203615100>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HNR-7655-2023>

**Ходоровський Володимир Михайлович** – кандидат медичних наук, проректор з науково- педагогічної роботи закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** khodorovskyy.volodymyr@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4380-9884>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58493014400>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ADZ-1719-2022>

**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>

**Vitalii Smandych** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Head of the Educational and Training Center for Simulation Medicine (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** smandych\_vitaliy@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1959-6575>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57208479066>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-2266-2017>

**Olena Korotun** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** elena\_korotun@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0297-6683>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57214764537>

**Iryna Kozlovskaya** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery № 2, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** kozlovskaya@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2778-009X>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223948014>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-2207-2017>

**Ruslan Knut** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Urology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** knut.ruslan@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3563-5458>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57216657376>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-1072-2017>

**Maryna Dolzhenko** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)  
**e-mail:** mo.dolzhenko@knu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7507-8425>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58402468300>

**Mykhailo Pervak** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Simulation Medical Technologies (Odesa, Ukraine)  
**e-mail:** mykhailo.pervak@onmedu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57197868780>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HLW-9999-2023>

**Tetiana Bilous** – MD, PhD, DMedSc, Professor of the Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** bilous.tetiana@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9469-401X>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202222608>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-3893-2016>

**Tetiana Shchudrova** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** shchudrova.tetiana@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4186-2013>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56507276300>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/I-2585-2016>

**Смандич Віталій Степанович** – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, керівник навчально-тренінгового центру симуляційної медицини БДМУ (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** smandych\_vitaliy@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1959-6575>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57208479066>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-2266-2017>

**Коротун Олена Павлівна** – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** elena\_korotun@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0297-6683>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57214764537>

**Козловська Ірина Михайлівна** – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри хірургії № 2 Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** kozlovskaya@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2778-009X>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223948014>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-2207-2017>

**Кнут Руслан Петрович** – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри загальної хірургії та урології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** knut.ruslan@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3563-5458>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57216657376>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-1072-2017>

**Долженко Марина Олександрівна** – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри медицини катастроф та військової медицини Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна)  
**e-mail:** mo.dolzhenko@knu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7507-8425>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58402468300>

**Пervak Михайло Павлович** – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри симуляційних медичних технологій Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)  
**e-mail:** mykhailo.pervak@onmedu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57197868780>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HLW-9999-2023>

**Білоус Тетяна Михайлівна** – доктор медичних наук, професор закладу вищої освіти кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** bilous.tetiana@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9469-401X>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202222608>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-3893-2016>

**Щудрова Тетяна Сергіївна** – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** shchudrova.tetiana@bsmu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4186-2013>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56507276300>  
**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/I-2585-2016>



УДК: 811.124:616-07

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.5

# ВЕРБАЛЬНЕ ФОРМУЛЮВАННЯ ЛАТИНСЬКИХ ДІАГНОЗІВ ТА ПРОБЛЕМ, ПОВ'ЯЗАНИХ ЗІ ЗДОРОВ'ЯМ

**В. Г. Синиця, О. С. Полянська,  
І. Ю. Полянський, О. В. Мироник,  
Л. Ю. Хлуновська**

Буковинський державний медичний університет  
(м. Чернівці, Україна)

## Резюме.

Термінологічна компетентність медичного працівника передбачає усвідомлене користування латинською медичною термінологією як в усному мовленні, так і писемному дискурсі. Адже і в третьому тисячолітті латинська мова залишається чи не єдиним лінгвістичним інструментом, який забезпечує стандартизований і точний термінологічний фонд медицини. Рівень володіння термінами латино-грецького походження свідчить про термінологічну фахову компетентність медика, його здатність розуміти професійні явища і поняття, закодовані вербально, готовність до професійно-мовленнєвої діяльності з використанням міжнародної латинської медичної термінології.

Словесне формулювання діагнозів хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, відбувається за певними морфолого-синтаксичними схемами, знання яких значно полегшує орієнтацію в багатослівних латинських клінічних термінах, маніфестованих у двадцять одному класі нині чинної Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) та Національному класифікаторі України (НК 025:2021).

**Мета дослідження** – виокремити типові структури та синтаксичні конструкції, що використовуються з метою вербального формулювання діагнозів і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, з використанням латинської міжнародної термінології та надати відповідні рекомендації для медичних працівників стосовно використання латинських медичних термінів у медичному дискурсі.

**Об'єктом дослідження** стали латинські терміни і термінологічні словосполучення, які мають бути зрозумілими для фахівців сфери охорони здоров'я будь якої країни світу з огляду на інтернаціональний характер латинської медичної термінології.

**Результати дослідження.** Дослідження структури усіх проаналізованих номінативних одиниць, включених до МКХ-10 та НК 025:2021, дозволило виокремити дві групи термінологічних сполучень залежно від функціонуючих синтаксичних конструкцій: 1) безприйменикові конструкції, серед яких вирізняються синтаксичні конструкції «узгоджене означення», «неузгоджене означення», «комбінований тип синтаксичного зв'язку»; 2) гетерогенні конструкції з прийменниковим керуванням.

**Висновки.** Формулювання діагнозу, уніфікація засад його написання, які б відповідали вимогам сьогодення, розуміння цієї проблеми організаторами охорони здоров'я, клініцистами, клінічними патологами, статистами залишаються, на думку сучасних клініцистів, нерозв'язаними. Надзвичайна структурна складність латинських багатослівних термінологічних номінацій призводить до проблем з перекладом. Тому укладання українською, латинською, англійською, німецькою, французькою, італійською та польською мовами діагнозів та проблем, пов'язаних зі здоров'ям з орієнтацією на нині чинну МКХ-10 та НК 025:2021, виокремлення та систематизація сталих клінічних виразів є своєчасним кроком у вирішенні окресленої вище проблеми..

**Ключові слова:** Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я; термінологічна компетентність; латинська клінічна термінологія; морфолого-синтаксичні конструкції діагнозів.

## Вступ

Термінологічна компетентність медичного працівника передбачає усвідомлене користування латинською медичною термінологією як в усному мовленні, так і писемному дискурсі. Рівень володіння термінами латино-грецького походження свідчить про термінологічну професійну компетентність медика, його здатність розуміти професійні явища і поняття, готовність до професійно-мовленнєвої діяльності з використанням міжнародної латинської медичної термінології.

Словесне формулювання діагнозів хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, відбувається за певними морфолого-синтаксичними схемами, знання яких значно полегшує орієнтацію в багатослівних латинських клінічних термінах, закодованих у двадцять одному класі нині чинної Міжнародної класифікації хвороб (МКХ). Фактичний матеріал, використаний у цій статті, базується на МКХ-10 перегляду, введений

у практику вітчизняних лікарів з 01.01.1999 року (наказ МОЗ України N 297 від 08.10.1998 р.) [1], оскільки перехід на МКХ-11, до якої включено 17 тисяч діагностичних категорій із понад 100 тисяч термінів медичного діагностичного вказівника, продовжено ВООЗ до 2027 року та матеріалі одностомного офіційного видання «Національний класифікатор України. Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я» (НК 0.25:2021) [2].

У своїй повсякденній роботі лікар будь-якої спеціальності має обстежити пацієнта з метою виявлення (чи профілактики) захворювання, оцінити результати аналізів та узагальнити їх у вигляді діагнозу – diagnosis (англ. diagnosis, франц. diagnostic). Сам термін diagnosis походить від давньогрецького іменника διαγνώσις (префікс δια через + іменник γνώσις знання), і дослівно перекладається «через знання». У низці медичних енциклопедичних словників [3, 4, 5, 6, 7, 8] та наукових

публікаціях [9, 10, 11]) тлумачення цього терміну практично не відрізняються: діагноз – це медичне закінчення про стан здоров'я, наявність хвороби (травми) або причину смерті, представлене у відповідних термінах, які передбачені існуючими класифікаціями та номенклатурою захворювань. Сучасний лікар розрізняє понад 20 різновидів діагнозів, як от попередній діагноз (лат. *diagnosis ante*; англ. *provisional diagnosis*, *presumptive diagnosis*; франц. *diagnostic précédent*), який може бути симптоматичним (лат. *diagnosis symptomatica*, англ. *symptomatic diagnosis*, франц. *diagnostic symptomatique*), синдромним (лат. *diagnosis syndromica*, англ. *syndromic diagnosis*, франц. *diagnostic syndromique*), нозологічним (лат. *diagnosis nosologica*, англ. *nosologic diagnosis*, франц. *diagnostic nosologique*) і є першим кроком у постановці клінічного діагнозу (лат. *diagnosis clinicalis*, англ. *clinical diagnosis*, франц. *diagnostic clinique*), патологоанатомічний діагноз (лат. *diagnosis pathologoanatomica*, англ. *pathologic diagnosis*, франц. *diagnostic pathologique*), епідеміологічний діагноз (лат. *diagnosis epidemiologica*, англ. *epidemiologic diagnosis*, франц. *diagnostic épidémiologique*) etc.

Оформлення діагнозу має важливе значення для медичної практики, тому що вірно сформульований діагноз є необхідною передумовою для проведення належного лікування, профілактики, статистики захворювань. Недарма в скарбниці античної мудрості знаходимо афоризми *Bene dignoscitur – bene curatur* (Добре (правильно) розпізнається – добре (правильно) лікується), *Diagnosis bona – curatio bona* (Гарний (правильний) діагноз – гарне (правильне) лікування), *Qui bene dignoscit – bene curat* (Хто добре (правильно) розпізнає (діагностує), добре (правильно) лікує), які акцентують вплив діагнозу на вибір методу лікування та подальше здоров'я людини.

Вивчення морфологічної та синтаксичної структури клінічних діагнозів, оформлених латинською мовою, неодноразово викликало зацікавленість як вітчизняних, так і зарубіжних дослідників. Зокрема, сучасний погляд на статус латинської мови як мови медицини розкривається в публікації Е. Marešková, F. Šimon, L. Červený [12]; питання структури латинських діагнозів окреслюються авторами А. Kołodziej, S. Kołodziej [13]; латинські діагнози як репрезентація спеціальних текстів у професійному медичному дискурсі досліджувала О. М. Беляєва [14]; елементи простого і складеного латинського клінічного діагнозу розкриті в публікації Савчук Г. О. [15]; методичні аспекти формування у студентів навичок написання діагнозу латинською мовою досліджували Паласюк Г. Б., Паласюк Б. М. [16].

Основою для формування діагнозу є короткі нозологічні одиниці, зафіксовані в нині чинній МКХ-10. Під нозологічною одиницею (інша назва нозологічна форма) розуміється певна хвороба, виокремлена з-поміж інших на підставі встановлених етіології та патогенезу, характерної клініко-морфологічної картини, напр.: Пахова грижа – *Hernia inguinalis* K 40. Однак короткий нозологічний діагноз (лат. *diagnosis nosologica*, англ. *nosologic diagnosis*, франц. *diagnostic*

*nosologique*) за необхідності змінюється розширеним, напр., Двостороння пахова грижа з гангrenoю – *Hernia inguinalis gangraenosa bilateralis* K 40.1 або Двостороння пахова грижа без непрохідності чи гангрені – *Hernia inguinalis bilateralis non incarcerata, non gangraenosa* K 40.2 тощо. Ґрунтовна інформація, що міститься у розгорнутому діагнозі, сприяє вибору правильної тактики лікування, передбаченні характеру перебігу захворювання й результату хвороби, що базується на знанні закономірностей розвитку патологічних процесів. Щоб краще розуміти значення медичних термінів, коректно й усвідомлено ними користуватися, треба знати принципи їхнього утворення, структуру, значення компонентів, з яких складається клінічний термін. Тому актуальність дослідження вбачаємо у висвітленні специфіки формування коротких та розширених діагнозів, включених до МКХ-10, з використанням міжнародної латинської медичної термінології.

**Мета дослідження** – виокремити типові структури та синтаксичні конструкції, які використовуються з метою вербального формулювання діагнозів і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, латинською мовою, та надати відповідні рекомендації для медичних працівників стосовно використання латинських медичних термінів і термінологічних сполучень у сучасному медичному дискурсі.

**Об'єктом дослідження** стали латинські терміни і термінологічні словосполучення, які мають бути зрозумілими для фахівців сфери охорони здоров'я будь якої країни світу з огляду на інтернаціональний характер латинської медичної термінології.

### Матеріал та методи дослідження

Напрямок наукової розвідки зумовлено комплексне використання загальнонаукових та лінгвістичних методів дослідження: метод суцільного добору дозволив виокремити фактичний матеріал з чинної МКХ-10 та Національного класифікатора України (НК 025:2021), гармонізованим з Міжнародним статистичним класифікатором хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я Десятого перегляду, Австралійська модифікація (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, Australian Modification, ICD-10-AM), розробленим Австралійським консорціумом з розробки класифікацій (ACCD). Описовий метод уможливив інвентаризацію мовних одиниць з метою вивчення особливостей їхньої будови та функціонування в синхронії. Аналіз безпосередніх складників проведено з метою визначення механізмів утворення термінологічних сполучень, вживаних у формулюванні діагнозів, та виявлення типових структурних моделей.

### Результати власних досліджень

Дослідження структури усіх проаналізованих номінативних одиниць дозволило виокремити кілька групи термінів залежно від функціонуючих синтаксичних конструкцій.

Першу позицію посідають **однослівні прості чи похідні терміни-субстантиви** латинського (*Кропивниця/Кропив'янка* – *Urticaria* L50; цей термін є дериватом до іменника латинського походження *urtica*, ae f кропива), грецького (*Піоторакс* – *Puothorax* J86; термін складається з двох компонентів грецького походження: πόνος гній + θώραξ грудна клітка) або гібридного (*Радикулопатія* – *Radiculopathia* M54.1; це композитний гібридний термін, утворений шляхом поєднання компонентів латинського – *radicul(o)*-демінутив *radicula*, ae f корінець до іменника *radix*, icis f корінь + кінцевий терміноелемент – *pathia* захворювання, хвороба від грецького іменника παθός страждання, чутливість) походження на позначення певної нозології. Ці терміни легко піддаються і запам'ятовуванню, і орфографії, і орфоєпії. В кожному класі МКХ-10 можна знайти значну кількість таких номінацій, напр., *Гепатобластома* – *Hepatoblastoma* (C 22.2), *Шигельоз* – *Shigellosis* (A 03), *Астма* – *Asthma* (J 45), *Адентія* – *Anodontia* (K 00. 0) etc.

Проте значно продуктивнішими є синтаксичні конструкції «узгоджене означення», «неузгоджене означення», «комбінований тип синтаксичного зв'язку». Детальніше різні типи формального синтаксичного зв'язку у латинських галузевих терміносистемах (анатомічній, гістологічній, фармацевтичній) розглядаються в публікації О. М. Беляєвої [17].

**Синтаксична конструкція «узгоджене означення»** передбачає наявність головного слова (іменника) та уточнювального компонента – прикметника чи дієприкметника (одного чи кількох), тому в МКХ-10 трапляються двослівні (таких більшість) термінологічні сполучення типу *Пухирчатка еритематозна* – *Pemphigus erythematosus* (L 10.4), *Артрит піогенний* – *Arthritis purulenta* (M 00), *Холецистит хронічний* – *Cholecystitis chronica* (K 81.1) etc. або трислівні утворення: *Гастрит геморагічний гострий* – *Gastritis haemorrhagica acuta* (K 29.0), *Грижа діафрагмальна гангренозна* – *Hernia diaphragmatica gangraenosa* (K 44. 1), *Дерматит контактний алергічний* – *Dermatitis contacta allergica* (L 23) тощо. Чотирислівні композиції фіксуються в МКХ – 10 рідше: *Артрит ревматоїдний серопозитивний, неуточнений* – *Arthritis rheumatoides seropositiva non specificata* (M 05.9), *Артропатія псоріатична міжфалангова дистальна* – *Arthropathia psoriatica interphalangica distalis* (M 07.)

**Синтаксична конструкція «неузгоджене означення»** складається з двох або кількох іменників; першу позицію посідає основне слово в Nominativus, усі інші означення, виражені іменниками, ставляться переважно в Genetivus singularis. Напр., *Абсцес селезінки* – *Abscessus splenis* (D 73. 3), *Бурсит кисті* – *Bursitis manus* (M 70. 1), *Мезотеліома плеври* – *Mesothelioma pleurae* (C 45.0).

В класах МКХ – 10 неодноразово фіксуються найменування хвороб і патологічних станів, до складу яких входять прийменники. Аналіз закоданих у МКХ-10 сполучень уможливив висновок про наявність гетерогенних конструкцій з **прийменниковим керуванням** та частотність використання того чи іншого прийменника. Отже, до назв нозологій можуть включатися такі прийменники:

**прийменник «per»**, який керує Accusativus (Acc., знахідний відмінок), і має значення «через, крізь». В МКХ-10 цей прийменник вживається переважно для окреслення патогенного збудника, який спричинює інфекційне захворювання. У цих випадках в українській мові зазначається дієприкметник «спричинений». Отже, *Інфекція ентеропатогенна, яку спричинює кишкова паличка*, латинською мовою позначається таким чином: *Infectio intestinalis per Escherichiam coli enteropathogenem* (A 04.0). Аналогічну структуру мають і інші назви, закодовані в A04.1- A04.3: *Infectio intestinalis per Escherichiam coli enterotoxigenem* (A04.1), *Infectio intestinalis per Escherichiam coli enteroinvasivam* (A04.2), *Infectio intestinalis per Escherichiam coli enterohaemorrhagicam* (A 04.3). Таку ж конструкцію спостерігаємо в низці інших термінологічних сполучень: *Dysenteria bacillaris per Shigellam dysenteriae* (A 03.0), *Dysenteria bacillaris per Shigellam flexneri* (A 03.1), *Dysenteria bacillaris per Shigellam boydi* (A 03.2), *Dysenteria bacillaris per Shigellam sonnei* (A 03.3); *Intoxicato alimentaria per Clostridium perfringentem* (A 05. 2), *Intoxicatio alimentaria per Vibrionem parahaemolytica* (A 05.3), *Intoxicatio alimentaria per Bacillum cereum* (A 05. 4);

**прийменник «post»** перекладається українською мовою «за, після, позаду» і керує також Accusativus. У МКХ-10 цей прийменник завжди має значення «після, від» і вказує на хворобу, яка виникла внаслідок певної дії, або на наслідки й ускладнення первинного захворювання. Напр., *Хвороба котячих подряпин* – *Morbus post excoriationem felis* (A 28.1); *Гарячка від укусу пацюка, неуточнена* – *Febris post morsum muris, non specificata* (A 25.9); *Гарячка стрептобацилярна від укусу пацюка* – *Febris streptobacillosa post morsum muris* A25.1; *Блювота після хірургічного втручання на шлунково-кишковому тракту* – *Vomitus post resectionem gastrointestinalem* (K 91. 0);

**прийменник «cum»** має значення «з, разом з чимось», вимагає після себе іменника в Ablativus (Abl., орудний відмінок). У назвах нозологій цей прийменник вказує на ускладнення, з якими перебігає захворювання. Часто в складі багатослівних термінологічних сполучень вживається кліше «**cum complicationibus**» (інколи в однині: **cum complicatione**) – з ускладненнями/з ускладненням чи вказується конкретна форма ускладнення: *Гепатит А з печінковою комою* – *Hepatitis A cum comate hepatico* (A.15), *Малярія, яку спричинює Plasmodium malariae, з нефропатією* – *Malaria cum Plasmodio malariae cum nephropathia* (B 52. 0);

**прийменник «sine»** + Abl. у значенні «без». Конструкції з цим прийменником підкреслюють відсутність ускладнень чи супутніх захворювань і є антонімічними щодо конструкцій з прийменником «cum». Для прикладу: *Гостра форма хвороби Шагаса без ураження серця* – *Morbus Chagas acutus sine laesione cordis* (B 57.1) і *Хвороба Шагаса (хронічна) з ураженням серця* – *Morbus Chagas acutus cum laesione cordis* (B 57.2);

**прийменник «in»** + Abl. (в) у МКХ-10 вживається найчастіше як кліше **in situ** (дослівно, на місці)

й інформує про початкову стадію розвитку злоякісного новоутворення; в українській версії МКХ – 10 це кліше завжди передається латинською мовою: *Меланома in situ* – Melanoma in situ (D.03); *Карцинома in situ* – Carcinoma in situ (D.04). Основна функція прийменникових сполучень з «in» – вказувати на локалізацію патологічного процесу: *Артрит при інших бактеріальних хворобах, класифікованих в інших рубриках* – Arthritis in morbis bacterialibus aliis alibi classificatis (M 01. 3), *Еклампсія під час вагітності* – Eclampsia in graviditate (O 15.0) За спостереженнями [18] кліше in situ та інші прийменникові термінологічні сполучення відносяться до частовживаних в англomовних медичних текстах, зокрема в медичних звітах;

**прийменник «propter» + Acc.** вказує на причину виникнення певного стану: *Анемія білководефіцитна* – Anaemia propter deficientiam proteinorum (D 53. 0), *Гемоглобінурія внаслідок гемолізу, пов'язаного з іншими зовнішніми причинами* – Haemoglobinuria haemolysi excitata propter agentes externos alios (D 59.6), *Геморагічні порушення, зумовлені циркулюючими в крові антикоагулянтами* – Disordo haemorrhagicus propter anticoagulantes circulatorios (D 68. 3);

**прийменник «ad» + Acc.** може перекладатися українською мовою «до, для, біля, поблизу, при»; в діагнозах українською мовою в таких випадках більш доречно перекладати «у, на»: *Реакція токсична на місцеву анестезію під час вагітності* – Reactio toxica ad anaesthesiam localem per graviditatem (O 29.30), *Остеомалія у дорослих внаслідок порушення всмоктування у кишках* – Osteomalacia ad adultum malabsorptionalis (M 83. 2).

На нашу думку, використання у формулюванні клінічних конструкцій прийменників вельми бажане з огляду на економію мовних засобів та уникнення громіздких багатослівних описових конструкцій. Розглянемо цю тезу на прикладі діагнозів стосовно туберкульозу – tuberculosis, A 15 – A19. Під цим кодом фіксуються описові термінологічні сполучення на позначення туберкульозу різних органів: A 15 *Туберкульоз органів дихання* – Tuberculosis organorum respiratoriorum; A15.0 *Туберкульоз легенів* – Tuberculosis pulmonum; A15.4 – *Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів* – Tuberculosis lymphonodorum intrathoracalium; A 15.5 – *Туберкульоз гортані, трахеї та бронхів* – Tuberculosis laryngis, tracheae et bronchi тощо з обов'язковою вказівкою на підтвердження чи не підтвердження захворювання бактеріологічно та гістологічно. Отже, в українському варіанті МКХ-10 маємо: A15 *Туберкульоз органів дихання, підтверджений бактеріологічно та гістологічно*; латинський варіант перекладу: Tuberculosis organorum respiratoriorum *per bacteriologiam et histologiam confirmata*. Пропонуємо порівняти формулювання діагнозів цієї рубрики українською та латинською мовами: A15.2 – Туберкульоз легенів, *підтверджений гістологічно* – A15.2 – Tuberculosis pulmonum *per histologiam confirmata*; A15.4 – Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, *підтверджений бактеріологічно та гістологічно* – A15.4 – Tuberculosis

lymphonodorum intrathoracalium, *per bacteriologiam et histologiam confirmata*; A 15.5 – *Туберкульоз гортані, підтверджений бактеріологічно та гістологічно* – A 15.5 – Tuberculosis laryngis *per bacteriologiam et histologiam confirmata*.

Як видно з наведених прикладів, коли йдеться про «... підтверджений ...» при перекладі латинською мовою рекомендуємо вживати кліше з прийменником «... **per ... confirmatus/ confirmata/confirmatum**». Вживання однієї з наведених форм залежить від узгодження цього дієприкметника з родом іменника, до якого відноситься: у наведених вище прикладах вживається форма confirmata, оскільки дієприкметник узгоджується з іменником tuberculosis, який відноситься до жіночого роду (словникова форма tuberculosis, is f).

Незважаючи на те, що ВООЗ рекомендує надавати перевагу неспонімним термінам над епоніміями, що призвело до дискусій [19], певна кількість епонімів включені до МКХ-10 і зберегли свою назву також в МКХ-11: *Саркома Капоші* – Sarcoma Kaposi (C 46.0) та ще сім термінологічних сполучень з уточненням місця локалізації новоутворення: *Саркома Капоші шкіри* – Sarcoma Kaposi cutis (C 46.0) чи *Саркома Капоші лімфатичних вузлів* – Sarcoma Kaposi lymphoglandularum (C 46. 3); *Хвороба Ходжкіна* – Morbus Hodgkini (C 81.0), *Макроглобулінемія Вальденстрема* – Macroglobulinaemia Waldenströmi (C 88.0), *Лімфома Леннерта* – lymphoma Lennerti (C 88. 4).

Та найбільша кількість термінологічних сполучень, закодovаних в МКХ –10, містять ускладнені конструкції, включаючи узгоджене + неузгоджене означення, при цьому неузгоджене означення зазвичай перебуває у препозиції: *Остеохондроз верхньої кінцівки ювенільний інший* – Osteochondrosis extremitatis superioris juvenilis alia (M 92. 3), *Гіпертрофія тіла жирового піднадколінного* – Hypertrophia corporis adiposi interpatellaris (M 79. 4). Однак у класі C 02 – D 48 Новоутворення неузгоджене означення зазвичай знаходиться у постпозиції: *Новоутворення злоякісне кінчика язика* – Neoplasma malignum marginis linguae (C 02. 1), *Новоутворення злоякісне задньої стінки гортанної частини глотки* – Neoplasma malignum parietis hypopharyngis posterioris (C 13. 2); *Доброякісне новоутворення стравоходу* – Neoplasma benignum oesophagi (D 13.0) Думається, це пояснюється необхідністю зацентувати увагу на характері новоутворення: злоякісне чи доброякісне.

Значно менша кількість громіздких багатослівних найменувань з одночасним використанням **без-прийменникових синтаксичних конструкцій і прийменникового керування**: *Аборт медичний невдалий, ускладнений інфекцією статевих шляхів та тазових органів* – Abortus medicalis inefficax propter infectionem tractus genitalis et pelvis complicatus (O 07. 0), *Стани, пов'язані зі штучною менопаузою* – Status cum menopausi artificiali conjuncti (N 95. 3) etc.

У ході проведеного дослідження був зафіксований факт використання стандартних зворотів, так званих кліше, які є типовими для оформлення діагнозів латинською мовою. Серед них виокремлюємо ті, що функці-

онують у різних класах МКХ-10, і ті, які слугують характерною ознакою для конкретного розділу МКХ-10. Наведімо декілька прикладів. В діагнозах класу II МКХ-10 Новоутворення неодноразово можна побачити формулювання: новоутворення, яке виходить за межі однієї і більше вищезгаданих локалізацій; у цьому випадку доречно використовувати кліше *limites transiens*. Отже, *Ураження шкіри, яке виходить за межі однієї і більше вищезгаданих локалізацій* латинською мовою передається таким чином: *Neoplasma malignum cutis, limites transiens* (C 44. 8). Схематично цю модель можна відобразити таким чином: першу позицію посідає головне слово – іменник *neoplasma*; другу позицію – означення – прикметник *malignum/benignum*, яке конкретизує характер новоутворення; далі вказується орган, в якому діагностовано захворювання; останню позицію посідає кліше *limites transiens*. Доказом вищесказаного можуть слугувати діагнози: *Neoplasma malignum coli, limites transiens* (C 18. 8); *Neoplasma malignum hypopharyngis, limites transiens* (C 13. 8); *Neoplasma malignum pancreatis, limites transiens* (C 25. 8) etc.

Окрім того, досліджувана схематична модель може бути розширена за рахунок додаткових уточнювальних компонентів, виражених іменниками або прикметниками у третій позиції: *Neoplasma malignum intestini tenuis, limites transiens* (C 17.8); *Neoplasma malignum tractus biliaris, limites transiens* (C 24.8); *Neoplasma malignum systematis digestivi, limites transiens* (C 26. 8) etc.

Разом з тим, проведений аналіз показав значну кількість кліше, притаманних діагнозам різних класів МКХ-10. До регулярно вживаних відносимо:

1) коли йдеться про неуточнену локалізацію, неуточнені ділянки чи частини захворювання треба використовувати кліше *loci non specificati*, напр., *Вірусні інфекції неуточненої локалізації* – *Infectio viralis, loci non specificati* (B 34); або *partis non specificatae/ pars non specificata*, напр., *Злоякісне новоутворення верхнього дихального тракту, неуточненої частини* – *Neoplasma malignum tractus respiratorii superioris, pars non specificata* (C 39. 0) etc. Однак, як видно з дослідження, слова «loci, partis, pars» найчастіше опускаються, а означення відноситься до головного слова: *Гіпопаратиреоз неуточнений* – *Hypoparathyroidismus, non specificatus* (E 20.9); *Анемія неуточнена* – *Anaemia, non specificata* (D64.9); *Порушення плаценти неуточнене* – *Morbus placentae, non specificatus* (O 43. 9) etc.;

2) коли йдеться про поняття «... не класифіковані в інших рубриках» треба використовувати кліше *non alibi classificatae*, напр., *Інші ускладнення після вакцинації, не класифіковані в інших рубриках* – *Complicationes post immunisationem aliae, non alibi classificatae* (T 88.1); *Сплющений хребець, не класифікований в інших рубриках* – *Collapsus vertebrae, non alibi classificatus* (M 48.5);

3) коли йдеться про поняття «... при хворобах, класифікованих в інших рубриках» слушно скористатися кліше *in morbis alibi classificatis*, напр., *Спондилопатія при інших захворюваннях, класифікованих в інших рубриках* – *Spondylopathia in morbis aliis, alibi classificatis* (M 49.8);

4) коли йдеться про «... як причина хвороб», варто застосовувати кліше *ut causa morborum*, напр., *Мycoplasma pneumoniae, як причина хвороб, класифікованих в інших рубриках* – *Mycoplasma pneumoniae ut causa morborum* (B 96.0).

На нашу думку, описане явище потребує детальнішого дослідження з метою виокремлення готових універсальних структур – кліше та рекомендацій щодо їхнього раціонального використання в медичному дискурсі.

Ще один аспект, на якому треба зупинитися – це використання загальновизнаних європейських скорочень, які допускаються в клінічній термінології. Вони можуть використовуватися в писемному дискурсі при оформленні відповідної медичної документації (запис в історії хвороби; в протоколі розтину; наукових статтях тощо). Кількість таких скорочень обмежена; переважно вони несуть загальну інформацію типу *st. p.* → *status post* – стан після; *v.s.* → *verisimiliter* – вірогідно; *l.dx.* → *lateris dextri* – з правого боку; *l.sin.* → *lateris sinistri* – з лівого боку; *l. utr(q).* → *lateris utriusque* – з обох боків; *gr.* → *gradus* – ступінь; *susp.* → *suscipio* – підозра; *dg.* → *diagnosis* – діагноз et cetera. Скорочено можна записувати також деякі терміни на позначення певних патологій, як от: *sa* → *sarcinoma* – ракова пухлина; *npl.* → *neoplasma* – новоутворення; *epi.* → *epilepsia* – епілепсія; *tu.* → *tumor* – пухлина; *tbc.* → *tuberculosis* – туберкульоз чи патологічних станів; *insuf.* → *insufficiencia* – недостатність; *mb.* → *morbus* – хвороба тощо.

## Висновки.

За останні роки фахівці-медики значно віддалилися від виписування рецептів та оформлення діагнозів в медичній документації латинською мовою, адже вони користуються національною термінологією. З іншого боку, значно розширилися можливості українців щодо консультування чи лікування за кордоном. Відомо, що часто та чи інша країна вимагає у виписці історії хвороби формулювання діагнозу саме латинською мовою. Вищевикладений матеріал підтверджує тезу про надзвичайну структурну складність багаточленних термінологічних номінацій, що призводить до проблем з перекладом, і є певним внеском стосовно підвищення лінгвопрофесійної компетентності працівників медичної сфери зважаючи на переважання інтернаціоналізмів у медичних словниках і наукових публікаціях. погоджуємося з позицією дослідників [14], що діагнози, сформульовані латинською мовою, містять вичерпну екстралінгвальну інформацію і є одним з показників термінологічної компетентності лікаря. На жаль, на сьогоднішній день в Україні немає версії МКХ-10 з латинськими відповідниками як це практикується у деяких європейських країнах [20, 21]. На це звернули увагу латиністи та фахівці-медики вищих медичних закладів України і на даний час завершують роботу щодо укладання в алфавітному порядку українською, латинською, англійською, німецькою, французькою, італійською та польською мовами діагнозів та проблем, пов'язаних зі здоров'ям з орієнтацією на МКХ-11.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Стаття опублікована без фінансової підтримки.

## References:

1. Міністерство охорони здоров'я України. Про перехід органів і закладів охорони здоров'я України на Міжнародну статистичну класифікацію хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду. Наказ МОЗ України № 297 від 08.10.98р. [Інтернет]. Київ; 1998 [цитовано 2025 Кві 15]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0297282-98#Text>
2. Національний класифікатор України. Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. НК 025:2021 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2021 [цитовано 2025 Тра 7]. 1670с. Доступно: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/11/nacjonalnyj-klassifikator-nk-025.pdf>
3. Петрух ЛІ, Головка ІМ, укладач. Українсько-латинсько-англійський медичний енциклопедичний словник: у 4 т. Т 1. Київ: Медицина; 2012. 700 с.
4. Джуль П, Зіменковський Б, редактор. Ілюстрований медичний словник Дорланда. Українсько-англійський. Т 1. Львів: НАУТІЛУС; 2003. 1354с.
5. Бездітко НВ. Діагноз. Фармацевтична енциклопедія [Інтернет]. Національний фармацевтичний університет. 2025 [цитовано 2025 Чер 7]. Доступно: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2525/diagnoz>
6. Беляєва ОМ. Латинсько-український тлумачний словник клінічних термінів. Київ: «Медицина»; 2016. 224с.
7. Беляєва ОМ, Ждан ВМ, Цісик АЗ. Латинсько-український медичний енциклопедичний словник: у 2 т. Т1 А-М. Київ: ВСВ «Медицина»; 2020. 344с.
8. Rudzitis K. Terminologia medica: in duobus voluminibus. Vol 1. Riga: Liesma, 1973. p. 511-2.
9. Зербино ДД, Гичка СГ, Рибка ВН. Формулювання клінічного та патологоанатомічного діагнозів: сучасний погляд на проблему. Український медичний часопис [Інтернет]. 2009 [цитовано 2025 Тра 7]; 7-8(4):45-7. Доступно: [https://api.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/72/pdf/1480\\_ukr.pdf](https://api.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/72/pdf/1480_ukr.pdf)
10. Кривенко ВІ, Пахомова СП, Федорова ОП, Колесник МЮ, Непрядкіна ІВ, Качан ІС. Основи формулювання клінічного діагнозу та визначення умов надання медичної допомоги пацієнтам із захворюваннями внутрішніх органів. Запоріжжя: ТАН-ДЕМ; 2017. 432с.
11. Яблучанський МІ. Клінічний діагноз. Медицина транспорту України. 2015;2:81-4.
12. Mareckova E, Cervený L. Latin as the language of medical terminology: some remarks on its role and prospects. Swiss Med Wkly. 2002;132;581-7.
13. Kolodziej A, Kolodziej S. Lingua Latina medicinalis. Exercises in medical terminology. 7. The structure of medical diagnosis. Katowice; 2015. s.44-9.
14. Беляєва ОМ. Діагноз і рецепт як основні репрезентації спеціальних текстів у професійному медичному дискурсі. В: Збірник статей І Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні питання лінгвістики, професійної лінгводидактики, психології і педагогіки вищої школи; 2016 Тра 11-12; Полтава. Харків: ТОВ «Тім Пабліш Груп»; 2016. с. 11-5.
15. Савчук ГО. Морфолого-синтаксична структура клінічних діагнозів латинською мовою. Закарпатські філологічні студії. 2019;1(9):177-80.
16. Паласюк ГБ, Паласюк БМ. Методичні аспекти формування у студентів навичок написання клінічного діагнозу латинською мовою. Медична освіта. 2023;1:98-103. DOI: <https://doi.org/10.11603/m.2414-5998.2023.1.13831>
17. Зернова ВК, редактор. Лінгвістичні та методичні проблеми навчання мови як іноземної: матеріали сьомої міжнар. наук.-практ. конф., 16-17 Тра 2008, Полтава. Ч 1. Полтава: ППЕП; 2008. Беляєва ОМ. Вивчення та навчання латинських медичних нарізнооформлених термінологічних одиниць. с. 56-62.
18. Lysanets YV, Bieliaieva OM. The use of Latin terminology in medical case reports: quantitative, structural, and thematic analysis. J Med Case Rep. 2018;12(1):45. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1562-x>. PMID: 29471882; PMCID: PMC5824564.
19. Whitworth JA. Should eponyms be abandoned? No. BMJ. 2007;335(7617):425. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.39308.380567.ad>. PMID: 17762034; PMCID: PMC1962881.
20. Ilic D, editor. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Tenth Revision. MKB-10 [Internet]. Vol.1. Serbia: Institute of Public Health «Dr Milan Jovanović Batut»; WOS; 2011 [cited 2025 Jul 1]. 1123p. Available from: <https://www.batut.org.rs/download/MKB102010Knjiga1.pdf>
21. Hamar T. Sustaining Graeco-Latin linguistic heritage in medicine: The ICD-11 translation [Internet]. In: 3rd International Conference on Language Teaching at Medical Faculties III; 2024 Sep 11-12; Brno. Brno 2024 [cited 2025 Jul 9]. Available from: <https://jazyky.lf2.cuni.cz/en/conference-2024/abstracts-presentations>

## VERBAL FORMULATION OF LATIN DIAGNOSES AND HEALTH PROBLEMS

*V. Synytsia, O. Polianska, I. Polianskyi, O. Myronyk, L. Khlunovska*

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

## Summary.

Terminological competence in medical professionals necessitates the conscious use of Latin medical terminology both in oral communication and written discourse. Proficiency in Latin-Greek derived terminology reflects a clinician's professional lexical competence, encompassing the ability to comprehend professionally encoded concepts and engage in appropriate terminological communication using standardized international Latin medical vocabulary.

Diagnostic formulation for diseases and health-related conditions consistently adheres to established morphological and syntactic patterns. Mastery of these structures facilitates navigation through complex Latin clinical terminology as systematically organized within the twenty-one categories of the currently valid International Classification of Diseases (ICD-10) and the Ukrainian National Classifier (NC 025:2021).

The purpose of the study is to identify the predominant structural and syntactic models employed in diagnostic formulation through the lens of international Latin terminology, with particular attention to their standardized application in clinical practice.

The object of the study. The research focused specifically on Latin terms and terminological phrases designed for universal comprehension within the global medical community, capitalizing on the international status of Latin medical terminology.

**Research results.** Comprehensive structural analysis of all nominative units contained within ICD-10 and NC 025:2021 permitted the categorization of terminological combinations into two functionally distinct groups based on their syntactic behavior: 1) prepositional constructions, among which the syntactic constructions «consistent meaning», «non-consistent meaning» are distinguished, «combined type of syntactic connection»; 2) heterogeneous constructions with prepositional governance.

**Conclusions.** Contemporary clinical practice continues to face unresolved challenges regarding diagnostic formulation standardization that would satisfy current medical documentation requirements, with notable discrepancies persisting among healthcare administrators, practicing clinicians, pathologists, and medical statisticians. The exceptional structural complexity inherent to multi-word Latin terminological units generates substantial translation difficulties across languages. This reality underscores the critical importance of developing parallel diagnostic formulations in Ukrainian, Latin, and major European languages (English, German, French, Italian, Polish) that maintain strict alignment with current ICD-10 and NC 025:2021 standards, while simultaneously identifying and systematizing stable clinical expressions as a fundamental step toward resolving these pressing terminological challenges.

**Keywords:** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Care Problems; Terminological Competence; Latin Clinical Terminology; Morphological and Syntactic Constructions of Diagnoses.

#### Контактна інформація:

**Синиця В. Г.** – кандидат філологічних наук, доцент, доцентка кафедри іноземних мов Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

**e-mail:** synycja.valentyna@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4132-7494>

**Scopus Author ID:** [https://www.scopus.com/authid/detail.uri? = 57203509258](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?%3Fauthorid%3D57203509258)

**Полянська О. С.** – доктор медичних наук, професор, професорка кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

**e-mail:** okspolyan@ukr.net

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

**Scopus Author ID:** [https://www.scopus.com/authid/detail.un?authorid=6505477175](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6505477175)

**Researches ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/CD-1450-2017>

**І. Ю. Полянський** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 1 Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна),

**e-mail:** ipolyanskiy@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6520-1143>

**Scopus Author ID:** [https://www.scopus.com/authid/detail.uri? = 57216150225](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?%3Fauthorid%3D57216150225)

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1754-2017>

**О. В. Мироник** – кандидат медичних наук, доцент, доцентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна),

**e-mail:** myronyk800@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-5717-7267>

**Scopus Author ID:** [https://www.scopus.com/authid/detail.uri? = 57215350649](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?%3Fauthorid%3D57215350649)

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-9950-2017>

**Л. Ю. Хлуновська** – к.мед.н., доцент, доцентка кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна),

**e-mail:** khlunovska.liudmyla@bsmu.edu.ua,

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-9285-2336>

**Scopus Author ID:** [https://www.scopus.com/authid/detail.uri? = 57499307200](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?%3Fauthorid%3D57499307200)

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HKP-1895-2023>

#### Contact information:

**Valentyna Synytsia** – Ph. D. in Philology, Associate professor, Associate professor, Bukovinian State Medical University at the Department of Foreign Languages (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** synycja.valentyna@bsmu.edu.ua,

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4132-7494>

**Scopus Author ID:** [https://www.scopus.com/authid/detail.uri? = 57203509258](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?%3Fauthorid%3D57203509258)

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

**e-mail:** okspolyan@ukr.net,

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

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.un?authorid=6505477175>

**Researches ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/CD-1450-2017>

**Igor Polianskyi** – Doctor of Medical Science, MD, Full Professor, Head of the Department of Surgery No. 1 of the Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** ipolyanskiy@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6520-1143>

**Scopus Author ID:** [https://www.scopus.com/authid/detail.uri? = 57216150225](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?%3Fauthorid%3D57216150225)

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-1754-2017>

**Olena Myronyk** – candidate of Medical Sciences, Associate professor, Associate professor, Bukovinian State Medical University at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** myronyk800@ukr.net,

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-5717-7267>

**Scopus Author ID:** 57215350649

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/B-9950-2017>

**Liudmyla Khlunovska** – candidate of Medical Sciences, Associate professor, Associate professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** khlunovska.liudmyla@bsmu.edu.ua,

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-9285-2336>

**Scopus Author ID:** [https://www.scopus.com/authid/detail.uri? = 57499307200](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?%3Fauthorid%3D57499307200)

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HKP-1895-2023>



Надійшло до редакції 27.06.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

# РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 618.25-06:616-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.6

**Т. К. Знаменська<sup>1</sup>, О. В. Воробйова<sup>1</sup>,  
В. В. Біла<sup>2</sup>, О. О. Лапа<sup>2</sup>, Т. В. Голота<sup>1</sup>**

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства  
НАМН України»<sup>1</sup>,  
КНП «Перинатальний центр м. Києва»  
(м. Київ, Україна)<sup>2</sup>

**АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ  
ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ У ПІЗНІХ  
НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ ВІД БАГАТОПЛІДНОЇ  
ВАГІТНОСТІ**

## Резюме.

На даний час в Україні, враховуючи соціально-демографічну ситуацію, спостерігається зростання частоти використання допоміжних репродуктивних технологій, що зумовлює підвищення кількості багатоплідних вагітностей. Одним із провідних ускладнень таких вагітностей є передчасні пологи, значну частку серед яких складають пізні недоношені новонароджені (гестаційний вік (ГВ) від 34 тиж. до 36 тиж. 6 днів). Попри відносно задовільний соматичний стан при народженні, дана когорта дітей характеризується підвищеним ризиком розвитку неонатальних ускладнень і тривалих порушень здоров'я. У зв'язку з цим є необхідність посилення уваги до організації системи виходжування саме пізніх недоношених новонароджених, яка наразі поступається за рівнем забезпечення догляду за глибоко недоношеними дітьми.

**Мета дослідження.** Оцінити вплив перинатальних факторів на перебіг багатоплідних вагітностей, що настали із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, та стан здоров'я пізніх недоношених дітей протягом неонатального періоду.

**Матеріали та методи дослідження.** Ретроспективно селективно проведено аналіз материнського, перинатального анамнезу, оцінка стану здоров'я дітей у неонатальному періоді. У дослідження включено: 124 жінки із багатоплідною вагітністю, яка настала із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, та їх 248 новонароджених. Основну групу склали 94 пізні недоношені (47 двійень) із ГВ 34 тиж. до 36 тиж. і 6 днів. Група порівняння – 154 доношені дитини (77 двійень) із ГВ  $\geq 37$  тиж.

**Результати дослідження.** Під час дослідження встановлено, що жінки з багатоплідною вагітністю, яка настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій, мали обтяжений акушерсько-гінекологічний, соматичний анамнез з високою частотою реалізації загрози передчасних пологів, гестаційної гіпертензії, преєклампсії та плацентарної дисфункції. Пізні недоношені двійні, народжені в результаті таких вагітностей, відрізнялися від доношених немовлят пролонгованим періодом постнатальної адаптації, утримували частіше потребували респіраторної підтримки, у 2 рази більше діагностувалася неонатальна жовтяниця, у 3 рази – гіпоглікемія, порушення до ентимального харчування та перинатальні інфекції. Пізнім недоношеним немовлятам проводилися антибактеріальна та інфузійна терапія, а також тривалий моніторинг життєво важливих функцій. Вони майже в 3 рази довше перебували у неонатологічних відділеннях перинатального центру в порівнянні з доношеними двійнями від допоміжних репродуктивних технологій.

**Висновки.** Отримані дані свідчать про необхідність удосконалення підходів до медичного супроводу пізніх недоношених новонароджених із багатоплідних вагітностей після допоміжних репродуктивних технологій, які, попри гестаційний вік, залишаються у групі підвищеного перинатального ризику.

**Ключові слова:** багатоплідна вагітність; допоміжні репродуктивні технології; пізні недоношені діти; перинатальні чинники; передчасні пологи.

## Вступ

Репродуктивне здоров'я – це основа для демографічної стабільності та сталого розвитку суспільства. Відповідно до визначення ВООЗ, репродуктивним здоров'ям є стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не лише відсутність хвороб у сфері репродукції [1]. Основними ризиками для даного виду здоров'я є низка чинників: шкідливі звички, немодифікований спосіб життя, спадковість, екологічні проблеми, низький рівень соціального забезпечення, недостатній рівень освіченості та доступності медичних послуг для усіх верств населення [2]. Значна кількість людей протягом життя страждають на безпліддя. Згідно даних ВООЗ поширеність безпліддя складає 17,8% у країнах з високим рівнем доходу та 16,5% у країнах з низьким та середнім рівнем доходу [3].

Дана проблема може мати прямий чи опосередкований негативний вплив на психічний стан, нервову та емоційну стабільність населення, спричиняти стигматизацію населення. Війна на території України підсилює проблему зниження якості репродуктивного здоров'я, впливаючи на збільшення рівня безпліддя як серед цивільного населення, так і серед військових, тому це є не лише медичною, але й соціально-демографічною проблемою сьогодення.

Для вирішення даної проблеми широко застосовуються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) – система методик, за яких окремі або всі етапи запліднення відбуваються поза межами організму людини (в умовах *in vitro*). Є багато видів ДРТ (внутрішньо-маткова інсемінація, екстракорпоральне запліднення, метод ІКСІ, метод ТЕСА, донорство ембріонів, перенос ембріонів,

кріоконсервація ембріонів, сурогатне материнство, донорство сперми і ооцитів) і всі вони використовуються в Україні [4]. Оскільки застосування ДРТ для настання вагітності є фінансово затратним методом, то для збільшення шансів українців на батьківство та для відновлення здоров'я та людського потенціалу до Програми медичних гарантій в Україні у 2024 році додано новий пакет «Лікування безпліддя за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (запліднення *in vitro*)» [5].

У теперішній час дана проблема актуальна для вивчення, тому S. Marleen, W. Kodithuwakku, R. Nandasena та інші (2024 р.) досліджували материнські та перинатальні результати при багатоплідній вагітності, що настала після використання ДРТ за допомогою статистичних методів пошуку в електронних базах даних MEDLINE та EMBASE. У результаті аналізу отримано висновки про те, що багатоплідна вагітність із використанням ДРТ має значно вищі несприятливі материнські та перинатальні наслідки, ніж багатоплідна вагітність без використання ДРТ. Жінки з двійнею, зачатою за допомогою ДРТ, частіше народжують передчасно, розвивають медичні ускладнення, включаючи гіпертонічні розлади та гестаційний діабет, наявні плацентарні порушення, а розродження зазвичай відбувається шляхом операції кесаревого розтину. Їхні новонароджені діти мають підвищений ризик вроджених вад розвитку, дискордантності маси при народженні та неонатальної захворюваності, що потребує госпіталізації до відділень інтенсивної терапії новонароджених.

ДРТ сприяють збільшенню кількості багатоплідних вагітностей, які в порівнянні з одноплідною вагітністю пов'язані зі збільшенням рівня материнської та перинатальної захворюваності. Також пацієнтки з двійнятами мають значно вищий ризик передчасних пологів, порівняно з жінками із одноплідною вагітністю [6]. L-L. Lei, Y-L. Lan, S-Y. Wang (2019 р.) у своєму дослідженні виявили підвищені перинатальні ризики під час вагітності, що настала із застосуванням ДРТ, порівняно із вагітністю, що настала самостійно: гестаційна гіпертензія (у 2,25 рази), легка прееклампсія (у 1,57 рази), гестаційний діабет (у 1,85 рази), тромбоцитопенія (у 2,37 рази), післяпологова кровотеча (у 2,99 рази), передчасні пологи (у 1,85 рази), низька маса тіла дітей при народженні (у 1,74 рази). Науковці встановили, що синдром полікістозних яєчників є найпоширенішою ендокринопатією у жінок, яким діагностовано безпліддя. Дані пацієнтки мають підвищений ризик викидня, гестаційного діабету. Вагітність із ендометріозом у анамнезі може призвести до складних акушерських пологів, обмеженого росту плода, передчасних пологів, низької маси тіла дитини при народженні [7].

T. El-Toukhy, S. Bhattacharya, V. A. Akande (2018 р.) зазначають, що материнські ускладнення при використанні ДРТ включають підвищений ризик гестаційної гіпертензії, гестаційного діабету, кровотечі в перинатальному періоді, оперативного розродження, післяпологової депресії, тривоги та стресу батьків. Багатоплідна вагітність також пов'язана з шестикратним збільшенням ризику передчасних пологів, що є основною причиною дитячої смертності та довгострокових психічних і фізичних вад, включаючи церебральний параліч, труднощі

в навчанні та хронічні захворювання легень. Вартість догляду за дітьми, народженими передчасно в результаті багатоплідних пологів, також є значною. Згідно з дослідженням, оціночні витрати на лікування новонароджених для Національної служби охорони здоров'я Великої Британії у випадку народження двійні у 16 разів вищі, ніж у випадку народження однієї дитини [8].

Ураховуючи актуальність проблеми та наявні сучасні дані міжнародних досліджень, обмеженість подібної інформації в Україні, нами проведена оцінка впливу материнських і перинатальних факторів на перебіг багатоплідних вагітностей і далі на стан здоров'я новонароджених від матерів, яким застосовані ДРТ.

**Мета дослідження.** Оцінити вплив перинатальних факторів на перебіг багатоплідних вагітностей, що настали із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, та стан здоров'я пізніх недоношених дітей протягом неонатального періоду.

### Матеріали і методи

Ретроспективне селективне дослідження проведене на базі КНП «Перинатальний центр м. Києва» за період із 2022 по 2024 рр. Проведена оцінка перинатального анамнезу 124 жінок та їх 248 новонароджених. Критерії включення: вагітність наступила із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, багатоплідна вагітність (двійнята), пізні недоношені двійнята (гестаційний вік (ГВ) 34 тиж – 36 тиж 6 днів) та доношені двійнята (ГВ  $\geq 37$  тиж, група порівняння). Критерії виключення: трійнята, вроджені вади розвитку плода та новонародженого.

### Результати та їх обговорення

У результаті проведеної оцінки акушерсько-гінекологічного анамнезу встановлено, що із 124 пацієнток, вагітність яких настала із застосуванням ДРТ, у 83,9% випадків (104 жінки) розродження відбулося шляхом операції кесаревого розтину; самовільні пологи через природні пологові шляхи спостерігалось лише у 16,1% випадків (20 жінок). Варто зазначити, що двійнята від ДРТ та відмова жінки від спроби вагінальних пологів є показом до операції кесаревого розтину. За даними сучасних клінічних протоколів, оптимальним терміном планових пологів при багатоплідній вагітності є ГВ 37-38 тиж. при біхоріальній біамніотичній двійні та 36-37 тиж. при монохоріальній біамніотичній двійні. Після 38 тиж. гестаційного віку не рекомендується пролонгування вагітності двійнею через вищий ризик мертвонароджуваності та ранньої неонатальної смертності [9].

Під час аналізу виявлено, що 96,0% (119) жінок мали біхоріальну біамніотичну двійню та 4,0% (5) – монохоріальну біамніотичну. Передлежання I плода: головне – 78,2% (97), тазове – 21,8% (27). Передлежання II плода: головне – 63,7% (79), тазове – 36,3% (45) випадків.

Зазвичай акушерсько-гінекологічний анамнез включає інформацію про репродуктивне здоров'я жінки та має важливе прогностичне та клінічне значення у веденні вагітності, оскільки дозволяє ідентифікувати жінок із підвищеним ризиком акушерських ускладнень, виділити їх у окрему групу, своєчасно скласти інди-

відуальний план ведення вагітності та пологів. Крім того, є необхідним для прогнозування ймовірних перинатальних наслідків для плода.

При аналізі гінекологічного анамнезу обстежених жінок встановлено, що 83,9% (104 вагітних) мали

певні проблеми, серед яких превалювали мимовільний викидень (16,9% випадків), патологія маткових труб (14,5%); патологія матки: кістектомія (10,5%), лейоміома (9,7%), поліпектомія (13,7%). Дані представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Особливості гінекологічного анамнезу жінок, вагітність яких настала із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, абс. к-ть (%)**

| Показник                     | n = 124    | Показник                | n = 124    |
|------------------------------|------------|-------------------------|------------|
| Позаматкова вагітність       | 10 (8,1%)  | Аднексектомія           | 3 (2,4%)   |
| Мимовільний викидень         | 21 (16,9%) | СПКЯ                    | 10 (8,1%)  |
| Штучний аборт                | 12 (9,7%)  | Патологія маткових труб | 18 (14,5%) |
| Завмерла вагітність          | 3 (2,4%)   | Кістектомія             | 13 (10,5%) |
| Передчасні пологи в анамнезі | 5 (4,0%)   | Лейоміома               | 12 (9,7%)  |
| Анембріонія                  | 3 (2,4%)   | Поліпектомія            | 17 (13,7%) |
| Ендоментрит                  | 5 (4,0%)   | Ерозія ш/м              | 11(8,9%)   |
| Ендометриоз                  | 3 (2,4%)   | Дисплазія               | 3 (2,4%)   |
| Апоплексія                   | 3 (2,4%)   | Фібroadенома            | 4 (3,2%)   |

Для медичного супроводу жінок групи ризику, вагітність яких настала із застосуванням ДРТ, важливо враховувати інформацію про клінічний перебіг вагітності, що може вплинути на формування перинатальної патології у плода та новонародженого. Особливості перебігу вагітності у жінок групи дослідження представлено в таблиці 2.

Ускладнення перебігу вагітності мало місце у 83,1% (103 пацієнтки) випадків. Найбільш часто діагностувалися істміко-цервікальна недостатність, корегована накладанням шва на шийку матки (22,6% випадків), пре-

еклампсія (13,7%), гестаційна анемія (36,2%), удавані перейми (17,7%), передчасний розрив плодових оболонок (15,3%). Реалізація ускладнень під час вагітності обумовлені порушенням плацентації, ендотеліальною дисфункцією, імунологічною дизрегуляцією та/або метаболічними порушеннями, що негативно впливає як на стан матері, так і на внутрішньоутробний розвиток плода. Ведення вагітності із даними чинниками диктує необхідність мультидисциплінарного підходу медичного супроводу для мінімізації негативних наслідків для матері та дитини.

Таблиця 2

**Особливості перебігу вагітності у жінок групи дослідження, абс. к-ть (%)**

| Показник                             | n = 124    | Показник                      | n = 124    |
|--------------------------------------|------------|-------------------------------|------------|
| ЗРП плода                            | 8 (6,5%)   | Гестаційна анемія             | 45 (36,2%) |
| Передчасний розрив плодових оболонок | 19 (15,3%) | Гестаційна тромбоцитопенія    | 2 (1,6%)   |
| Олігогідроамніон                     | 6 (4,8%)   | Безсимптомна бактеріурія      | 9 (7,3%)   |
| Гестаційний цукровий діабет          | 10 (8,1%)  | Носійство стрептококу групи В | 3 (2,4%)   |
| Істміко-цервікальна недостатність    | 28 (22,6%) | Удавані перейми               | 22 (17,7%) |
| Гестаційні набряки                   | 6 (4,8%)   | Гіперплазія плаценти          | 1 (0,8%)   |
| Прееклампсія                         | 17 (13,7%) | Передлежання плаценти         | 2 (1,6%)   |
| Гестаційна гіпертензія               | 7 (5,6%)   | Відшарування плаценти         | 2 (1,6%)   |

Наявність хронічних екстрагенітальних захворювань у жінок до настання вагітності та/або їх загострення/декомпенсація під час вагітності є одним з основних факторів, що визначають високий ступінь акушерського та перинатального ризиків, ускладнюють фізіологічний перебіг вагітності, порушують адаптаційні механізми організму жінки та впливають на розвиток і життєздатність плода. Хронічні захворювання серцево-судинної, ендокринної, респіраторної, ниркової та гепатобіліарної систем, а також аутоімунні розлади асоціюються з вищим ризиком гестаційних порушень. Згідно з даними WHO (2016) у жінок із хронічними неінфекційними захворюваннями частота тяжких акушерських ускладнень зростає в середньому в 2-3 рази порівняно зі здоровими вагітними [10].

У даному дослідженні ускладнення соматичного анамнезу мали 44,4% (55) пацієнток, що найчас-

тіше включали: ожиріння (4,8%), варикозну хворобу (10,5%), патологію щитоподібної залози: гіпотиреоз (6,5%), зоб (8,1%), аутоімунний тиреоїдит (4,8%); апендектомію (8,1%), офтальмологічну патологію (8,1%). Дані представлено в таблиці 3. Обтяжений соматичний анамнез є одним із ключових чинників, що визначає необхідність ведення вагітності в умовах спеціалізованих центрів III рівня надання перинатальної допомоги для ретельної прегравідарної підготовки до пологів, регулярного моніторингу стану плода, реалізації індивідуалізованого плану ведення вагітності та пологів.

Урахування усіх даних материнського анамнезу необхідне для персоналізованого ведення вагітності із метою визначення та запобігання реалізації перинатальних ризиків шляхом впровадження превентивних заходів для вагітних і плодів.

Таблиця 3

## Особливості соматичного анамнезу в жінок групи дослідження, абс. к-ть (%)

| Показник               | n = 124    | Показник                             | n = 124   |
|------------------------|------------|--------------------------------------|-----------|
| Ожиріння               | 6 (4,8%)   | Патологія опорно-рухової системи     | 3 (2,4%)  |
| Варикозна хвороба      | 13 (10,5%) | Антифосфоліпідний синдром            | 3 (2,4%)  |
| Гіпотиреоз             | 8 (6,5%)   | Тромбофілія                          | 3 (2,4%)  |
| Тиреотоксикоз          | 1 (0,8%)   | Гепатит С                            | 3 (2,4%)  |
| Зоб                    | 10 (8,1%)  | Апендектомія                         | 10 (8,1%) |
| Аутоімунний тиреоїдит  | 6 (4,8%)   | Офтальмологічна патологія            | 10 (8,1%) |
| Кардіологічні проблеми | 4 (3,2%)   | Гостра респіраторна вірусна інфекція | 12 (9,7%) |

Доведено, що у пізніх недоношених дітей (ПНД) основними причинами обмеження можливостей та зриву постнатальної адаптації на тлі морфо-функціональної та метаболічної незрілості є внутрішньоутробна затримка росту, порушення плацентарної, хронічна гіпоксія, пре-еклампсія або багатоплідна вагітність, що підвищує ризик коротко- та довгострокових ускладнень. Найважливіші перинатальні наслідки, пов'язані з пізньою недоношеністю, включають вищу порівняно з показниками доношених новонароджених частоту гіпоглікемії, гіпотермії, респіраторних порушень, гіпербілірубінемії та подовження періодів адаптації [12].

Наступним кроком дослідження була порівняльна оцінка перинатальних наслідків у двієнь різного гестаційного віку від матерів групи обстеження із вагітностями, що наступили із застосуванням ДРТ. Загальна кількість дітей з різним гестаційним віком, включених у ретроспективне дослідження, становила 248 новонароджених (124 двієнь). До основної групи було віднесено 94 ПНД (47 двієнь) з ГВ 34-36 тиж 6 днів. Групу порівняння складала 154 новонароджених (77 двієнь) з ГВ  $\geq 37$  тиж. Причому, дівчаток було 132 (53,2%), хлопчиків – 116 (46,8%).

Відомо, що внаслідок багатоплідної вагітності широко розповсюджене народження дітей із низькою масою тіла (< 2500 г). Серед пізніх недоношених кількість таких дітей становила 68 (72,3%), серед доношених – 46 (29,9%) немовлят.

У результаті проведеного аналізу встановлено, що найбільш уразливими після народження та з порушенням постнатальної адаптації протягом неонатального періоду були двієнь, які народилися з ГВ 34-36 тиж. і 6 днів. Вони потребували ретельного спостереження та медичного супроводу. Так, у пологовій залі первинна стабілізація проводилася більш ніж 1/3 пізнім недоношеним – 35 (37,2%) та 4 (2,6%) доношеним дітям. Серед групи ПНД 29 (30,9%) потребували перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених у порівнянні із 1 (0,6%) доношених новонароджених.

Відомо, що попри відносно більший гестаційний вік у порівнянні з рештою категорією передчасно народжених дітей, пізні недоношені залишаються у групі ризику по дихальних розладах, оскільки структура легень сформована, але функціональна зрілість недостатня, тому дана когорта дітей уразлива до реалізації патологічних перинатальних станів, які потребують респіраторної підтримки. В основній групі новонароджених двієнь дихальні розлади та дихальна недостат-

ність спостерігалися у 1/3-29 (30,9% випадків). Усі ці немовлята отримували респіраторну підтримку. Із них ПНД потребували неінвазивну вентиляцію < 24 год. – 17 (18,1%) дітей; > 24 – < 96 год. – 11 (18,1%); комбіновану ШВЛ (> 96 год.) – 1 (1,1%). Серед когорти доношених новонароджених дихальна підтримка у вигляді неінвазивної вентиляції (< 24 год.) була потрібна 1 (0,6%) доношених новонароджених. Важливо зазначити, що 2,1% пізніх недоношених новонароджених потребували введення сурфактанту із лікувальною метою.

Діагноз інфекція, специфічна для перинатального періоду, був установлений у 3 рази частіше у ПНД – 7,4% проти 2,3% у доношених дітей, вроджена пневмонія – у 2 рази (2,1% – у дітей основної групи); некротизуючий ентероколіт мали 5,3% ПНД; діагноз спостереження за новонародженим при підозрі на інфекційне захворювання наявний у 21 (22,3%) ПНД та 2 (1,3%) доношених дітей.

Антибактеріальна терапія (АБТ) унаслідок реалізації перинатального інфікування призначалася в 9 разів частіше саме пізнім недоношеним немовлятам у порівнянні з доношеними дітьми – 29,8% проти 2,6% новонароджених. За даними літератури, ПНД потребують АБТ через поєднання реалізації інфекційних перинатальних факторів ризику, неспецифічної клінічної картини інфекційного процесу та функціональної незрілості імунної системи [11].

У певної кількості новонароджених була потреба в проведенні інфузійної терапії, а саме у 2/3 ПНД – 66 (70,2%) немовлят та 13 (8,4%) доношених дітей. Інфузійна терапія призначалася з метою проведення часткового або повного парентерального харчування, корекції гіпоглікемії, метаболічних порушень та водно-електролітного балансу. Гіпоглікемія діагностувалася у 29 (30,9%) пізніх недоношених та 11 (7,1%) доношених дітей. Порушення толерантності до ентерального харчування мали 44 (46,8%) ПНД та 3 (1,9%) доношених новонароджених.

Неонатальна жовтяниця відмічалася у 84 (89,4%) пізніх недоношених та 68 (44,2%) доношених новонароджених. Причинами патологічної жовтяниці у ПНД може бути низький гестаційний вік, підвищений гемоліз еритроцитів, незрілість гепатобіліарної системи, неоптимальний об'єм ентерального харчування, інфекційні захворювання, тощо [12].

Слід зазначити, що ПНД майже в 3 рази довше перебували у неонатологічних відділеннях, що в середньому складало 13,2 дні, водночас тривалість перебування у перинатальному центрі доношених дітей становила 5,0 діб.

## Висновки

Отже, під час дослідження встановлено, що жінки з багатоплідною вагітністю, яка настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій, мали обтяжений акушерсько-гінекологічний, соматичний анамнез з високою частотою реалізації загрози передчасних пологів, гестаційної гіпертензії, пре-еклампсії та плацентарної дисфункції. Пізні недоношені двійні, народжені у результаті таких вагітностей, відрізнялися від доношених немовлят пролонгованим періодом постнатальної адаптації, утричі частіше потребували респіраторної підтримки, у 2 рази більше діагностувалася неонатальна жовтяниця, у 3 рази – гіпоглікемія, порушення до ентерального харчування та перинатальні інфекції. ПНД проводилися антибактеріальна та інфузійна терапія, а також тривалий моніто-

ринг життєво важливих функцій. Вони майже в 3 рази довше перебували у неонатологічних відділеннях перинатального центру в порівнянні з доношеними двійнями від ДРТ. Отримані дані свідчать про необхідність удосконалення підходів до медичного супроводу пізніх недоношених новонароджених із багатоплідних вагітностей після ДРТ, які, попри гестаційний вік, залишаються у групі підвищеного перинатального ризику.

Перспективи подальших досліджень. Згідно з наведеними вище результатами та отриманими висновками необхідно удосконалювати медичну допомогу для пізніх недоношених дітей, народжених унаслідок багатоплідної вагітності із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій, шляхом розробки індивідуалізованих алгоритмів перинатального менеджменту та вивчення довготривалих неврологічних і психо-соматичних наслідків.

## Література:

1. World Health Organization. Reproductive health. Reproductive health in the South-East Asia Region [Internet]. c2025[cited 2025 May 6]. Available from: <https://www.who.int/southeastasia/health-topics/reproductive-health>
2. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Що варто знати про репродуктивне здоров'я [Інтернет]. c2020[цитовано 2025 Чер 9]. Доступно: <https://www.phc.org.ua/news/scho-var-to-znati-pro-reproduktivne-zdorovya>
3. World Health Organization. 1 in 6 people globally affected by infertility [Internet]. c2023[cited 2025 Jul 5]. Available from: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
4. Міністерство охорони здоров'я України. Проект закону України «Про допоміжні репродуктивні технології» [Інтернет]. 2021[цитовано 2025 Тра 20]. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/proekt-zakonu-ukraini-pro-dopomizhni-reproduktivni-tehnologii>
5. Національна служба здоров'я України. Лікування безпліддя у Програмі медичних гарантій. Урядовий портал [Інтернет]. c2024[цитовано 2025 Бер 12]. Доступно: <https://www.kmu.gov.ua/news/likuvannia-bezpliddia-u-pmh>
6. Marleen S, Kodithuwakku W, Nandasena R, Mohideen S, Allotey J, Fernandez-Garcia S, et al. Maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies following assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis involving 802 462 pregnancies. Hum Reprod Update. 2024;30(3):309-22. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae002>. PMID: 38345641; PMCID: PMC11063550.
7. Lei LL, Lan YL, Wang SY, Feng W, Zhai ZJ. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. Chin Med J (Engl). 2019;132(20):2408-16. DOI: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000484>. PMID: 31634242; PMCID: PMC6831076.
8. Multiple Pregnancies Following Assisted Conception: Scientific Impact Paper No. 22. BJOG. 2018;125(5): e12-e18. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14974>. PMID: 29392810.
9. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю. Наказ МОЗ України № 205 від 08 квітня 2015 року [Інтернет]. Київ; 2015 [цитовано 2025 Тра 16]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0501-15#Text>
10. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience: summary. Highlights and Key Messages from the World Health Organization's 2016. Global Recommendations for Routine Antenatal Care [Internet]. Geneva: WHO; 2018[cited 2025 Jun 7]. 10p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259947/WHO-RHR-18.02-eng.pdf>
11. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017;390(10104):1770-80. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31002-4). PMID: 28434651.
12. Ng E, Altig G, Joynt C. Guidelines for detection and management of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborns (≥35 weeks gestational age). Pediatrics [Internet]. 2022[cited 2025 Jul 6];150(1): e2022057987. Available from: <https://cps.ca/en/documents/position/hyperbilirubinemia-newborns>

## ANALYSIS OF THE FEATURES OF THE PERINATAL PERIOD IN LATE PREMATURE INFANTS FROM MULTIPLE PREGNANCIES

*T. K. Znamenska<sup>1</sup>, O. V. Vorobiova<sup>1</sup>, V. V. Bila<sup>2</sup>, O. O. Lapa<sup>2</sup>, T. V. Holota<sup>1</sup>*

**State Institution «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»<sup>1</sup>,  
Municipal Non-Commercial Enterprise «Kyiv Perinatal Center»<sup>2</sup>  
(Kyiv, Ukraine)**

## Summary.

Currently in Ukraine, due to the socio-demographic situation, the use of assisted reproductive technologies is increasing, which leads to a higher incidence of multiple pregnancies. One of the major complications of such pregnancies is preterm birth, a significant proportion of which consists of late preterm infants (gestational age (GA) from 34 weeks to 36 weeks + 6 days). Despite a relatively satisfactory somatic condition at birth, this cohort of neonates is characterized by an elevated risk of developing neonatal complications and long-term health problems. Therefore, greater attention should be directed to the organization of care for late preterm infants, which currently remains less developed compared with the care provided to extremely preterm neonates.

**The aim of the study** was to evaluate the influence of perinatal factors on the course of multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies and on the health status of late preterm infants during the neonatal period.

**Materials and methods.** A retrospective selective analysis of maternal and perinatal history was performed, and the neonatal health status was assessed. The study included 124 women with multiple pregnancies achieved through assisted reproductive technologies and their 248 newborns. The main group comprised 94 late preterm infants (47 twin pairs) with a gestational age of 34 weeks to 36 weeks + 6 days. The comparison group consisted of 154 full-term infants (77 twin pairs) with a GA  $\geq$  37 weeks.

**Research results.** The study demonstrated that women with multiple pregnancies conceived through assisted reproductive technologies had a complicated obstetric, gynecological, and somatic history, with a high incidence of preterm birth, gestational hypertension, preeclampsia, and placental dysfunction. Late preterm twins born from such pregnancies differed from full-term infants by a prolonged period of postnatal adaptation, requiring respiratory support three times more often, being diagnosed with neonatal jaundice twice as frequently, and being diagnosed three times more often with hypoglycemia, enteral feeding disorders, and perinatal infections. Late preterm infants required antibiotic and infusion therapy, as well as extended monitoring of vital functions. Their length of stay in neonatal departments of the perinatal center was almost three times longer than that of full-term twins conceived through assisted reproductive technologies.

**Conclusions.** The findings highlight the need to improve medical care approaches for late preterm infants from multiple pregnancies following assisted reproductive technologies, as these infants, despite their gestational age, remain in the group of increased perinatal risk.

**Keywords:** Multiple Pregnancy; Assisted Reproductive Technologies; Late Preterm Infants; Perinatal Factors; Preterm Birth.

#### Контактна інформація:

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», завідувача 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->

**Біла Вікторія Володимирівна** – д.мед.н., доцент, завідувач кафедри акушерства, гінекології та неонатології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О. О. Богомольця, медичний директор КНП «Перинатальний центр м. Києва» (м. Київ, Україна).

**e-mail:** bilaviktoria@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3139-2313>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57718519500>

**Лапа Ольга Олександрівна** – лікар педіатр-неонатолог КНП «Перинатальний центр м. Києва», аспірантка кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).

**e-mail:** olya.lapa29@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0003-1946-6441>

**Голота Тетяна Вікторівна** – к.мед.н., науковий співробітник відділення неонатології та завідувача Центру катамнестичного спостереження ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ, Україна).

**e-mail:** tatianagolota@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-6816-7438>

#### 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>

**Viktoriia Bila** – DM, associate professor, head of the Department of Obstetrics, Gynaecology and Neonatology, Institute of Postgraduate Education of the O. O. Bogomolets National Medical University, medical director of the MNCE «Kyiv Perinatal Center» (Kyiv, Ukraine).

**e-mail:** bilaviktoria@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3139-2313>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57718519500>

**Olha Lapa** – doctor pediatrician-neonatologist of the MNCE «Kyiv Perinatal Center», PhD student of the Department of Postgraduate Pediatrics of the O. O. Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

**e-mail:** olya.lapa29@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0003-1946-6441>

**Tetiana Holota** – PhD, Researcher of the Department of Neonatology, Head of the Catamnestic Observation Center of the SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine).

**e-mail:** tatianagolota@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-6816-7438>



Надійшло до редакції: 24.06.2025 р.  
Підписано до друку: 25.09.2025 р.

UDC: 618.4/.5:612.015.2:616.831-005-053.2  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.7

## PREDICTING NEURO-MENTAL DEVELOPMENT DELAY IN INFANTS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY BORN FROM MOTHERS WITH METABOLIC SYNDROME

A. Davydenko<sup>1</sup>, V. Pokhylko<sup>1</sup>,  
O. Kovalova<sup>2</sup>, Yu. Cherniavska<sup>1</sup>,  
S. Tsvirenko<sup>1</sup>, H. Soloviova<sup>1</sup>

Poltava State Medical University<sup>1</sup>  
(Poltava, Ukraine)  
Department of the Strategy for Universal  
Coverage of the Population with Medical Services  
of the National Health Service<sup>2</sup>  
(Kyiv, Ukraine)

### Summary.

Among neonates, 2 per 1,000 experience hypoxia/ischemia at birth, resulting in hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and subsequent neurodevelopmental disorders, which impose a lifelong burden on families and society. Infants with stage 3 HIE exhibit a high incidence of convulsive syndrome and severe neurodevelopmental delay. Even in the absence of profound impairments, affected children may present with motor, cognitive, or behavioral abnormalities.

**The aim of our study** was to analyze and identify maternal and neonatal risk factors associated with psychomotor developmental delay.

**Materials and methods of the study.** The study enrolled 45 infants born to mothers with metabolic syndrome who were diagnosed with moderate or severe HIE in the early neonatal period; among them, 30 were preterm and 15 were full-term. Follow-up of infants continued until 9 months of age; continued observation was possible in 27 (17 preterm, 10 full-term) of the 45 infants diagnosed with moderate or severe HIE. Statistical analysis was performed using standard descriptive methods and simple and multiple logistic regression, including Poisson regression. The predictive value of maternal history, metabolic parameters, and other variables was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis with calculation of the area under the curve (AUC) in STATA 14.0.

According to the decision of the Bioethics Commission of Poltava State Medical University No. 217 dated 12.06.2023, the study adhered to ethical standards for the humane treatment of patients, as defined by the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the Helsinki Declaration, the Universal Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, current Ukrainian legislation, orders of the Ministry of Health, and the Code of Ethics for Physicians of Ukraine. Informed consent was obtained from all parents.

The study was conducted as part of the scientific research project of the Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology, Poltava State Medical University, No. 0120U102856: «Development of clinical and laboratory criteria and methods for predicting and preventing metabolic disorders in young children.»

**Research results.** Most infants included in the study were diagnosed with moderate asphyxia at birth. The Apgar scores at 1 and 5 minutes were  $5.83 \pm 0.23$  and  $6.7 \pm 0.14$  points, respectively; in preterm infants, and  $5.8 \pm 0.52$  and  $7.2 \pm 0.34$  points in full-term infants. Mechanical ventilation was required immediately after birth in 16.7% of preterm infants with HIE and 46.7% of full-term infants; the duration of mechanical ventilation was  $4.26 \pm 0.7$  days in preterm infants and  $5.47 \pm 1.26$  days in full-term infants. The most common neurological conditions at 9 months of age were hypoxic-ischemic CNS injury and psychomotor delay. The frequency of hypoxic-ischemic CNS injury was 88.2% in preterm infants and 60% among full-term infants. The incidence of psychomotor delay was 20.0% in preterm infants and 17.6% in full-term infants. Multivariate logistic regression analysis, adjusted for gestational age at birth, was used to develop predictive models for psychomotor delay. The Apgar score and duration of mechanical ventilation were identified as the strongest prognostic factors. The predictive model including the duration of mechanical ventilation demonstrated a reliable predictive coefficient ( $\beta = 0.31$ ; 95% CI, 0.11-0.50) with an area under the ROC curve of 0.9180.

**Conclusion.** Approximately 20% of infants with HIE, both preterm and full-term, exhibited delayed neurodevelopment at 9 months of age. Multivariate logistic analysis identified low Apgar scores and prolonged mechanical ventilation as the most significant prognostic factors, with the predictive model incorporating ventilation duration demonstrating the highest predictive accuracy. These findings highlight the need to optimize medical monitoring and follow-up of infants with HIE born to mothers with metabolic syndrome.

**Key words:** Newborns; Hypoxic-Ischemic Encephalopathy; Neuromental Development Delay; Duration of Mechanical Ventilation.

### Relevanc

Despite advances in perinatal care, asphyxia remains a significant challenge in neonatology and pediatrics. Every two out of 1,000 infants experience hypoxia/ischemia at birth, resulting in hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and subsequent neuropsychiatric disorders, which impose a lifelong burden on parents and society [1].

Infants with stage 3 hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) demonstrate a high incidence of convulsive syndrome

and severe neurodevelopmental delay. The prognosis of severe asphyxia is further influenced by the involvement of other organs and systems. The timing of spontaneous breathing, as assessed by the Apgar score, represents an additional predictor of adverse outcomes. Mortality among neonates with an Apgar score of 0-3 at 10 minutes is 20%, with 5% subsequently developing cerebral palsy. When the assessment is extended to 20 minutes, mortality increases to 60%, and the incidence of cerebral palsy rises to 55% [2].

In preterm infants, HIE predominantly results in periventricular leukomalacia, whereas in full-term infants, cerebral edema and cortical necrosis involving the basal ganglia are more common. Both conditions may result in cortical atrophy, intellectual disability, and spastic quadriplegia or diplegia [3]. The involvement of nitric oxide (NO) and related metabolites in HIE pathogenesis remains under investigation, as these compounds may function as vasoactive regulators, modulate vascular tone, influence blood-brain barrier permeability, drive neuroinflammation, and trigger apoptotic pathways [4, 5].

Even in the absence of severe neurological deficits, affected children may present with motor, cognitive, or behavioral abnormalities. A recent systematic review reported that a substantial proportion of such children remain at risk for general and domain-specific cognitive impairments, even after therapeutic hypothermia (THT) [6].

Despite the neuroprotective effects of THT, children with a history of HIE who are not subsequently diagnosed with cerebral palsy demonstrate reduced behavioral, cognitive, and motor performance at 6-8 years of age compared with peers, with approximately one-third requiring additional educational support [7].

Mechanical ventilation is an independent risk factor for neurodevelopmental delay in preterm infants. Shorter ventilation duration and noninvasive strategies may reduce the risk of neurodevelopmental impairment [8]. The morphological and functional immaturity of preterm brain increases vulnerability to deleterious factors, including hypoxia, asphyxia, placental dysfunction, and intensive pharmacological therapy, which can impair postnatal nervous system development.

Conversely, modern perinatal technologies and neurodevelopmental care strategies promote effective stimulation of central nervous system maturation through controlled sensory input [9].

Identifying clinically relevant prognostic indicators of neurodevelopmental delay is critical, as understanding long-term outcomes and their progression improves predictive accuracy and informs preventive and therapeutic interventions

**The aim of our study** was to analyze and determine maternal and neonatal risk factors associated with psychomotor developmental delay.

### Materials and methods of the study

The study enrolled 45 infants born to mothers with metabolic syndrome and diagnosed with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) during the early neonatal period, including 30 preterm and 15 full-term infants. All neonates received care in the neonatal intensive care unit (NICU) of the Perinatal Center. HIE diagnosis was established according to the Sarnat scale. Diagnostic procedures followed the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 28.03.2014, No. 225, «On approval and implementation of medical and technological documents for the standardization of medical care for initial, resuscitation, and post-resuscitation care for newborns in Ukraine.»

The primary diagnostic criteria for inclusion in the HIE group were: evidence of moderate or severe perinatal asphyxia (Apgar score  $\leq 7$  at 1 and 5 minutes and/or umbilical artery blood acidosis); neurological manifestations within the first hours of life persisting for more than 24 hours, including alterations in consciousness (hyperactivity, generalized depression, or comatose state), abnormal muscle tone (hypertonia or hypotonia), diminished or absent primitive reflexes (e. g., sucking and grasping), seizure activity, and indicators of brainstem involvement (abnormal respiration, impaired pupillary light reflex, and other brainstem reflex abnormalities).

Inclusion criteria for newborns comprised maternal diagnosis of metabolic syndrome, presence of clinical signs and laboratory-confirmed HIE according to regulatory healthcare documents, neonatal stay in the post-intensive care unit of the Poltava Regional Clinical Hospital named after M. V. Sklifosovsky, and complete medical documentation on demographic, anamnestic, and clinical characteristics. Exclusion criteria comprised one or more of the following: pronounced dysfunction of vital organs (heart, liver, kidneys) during the perinatal period, hematological diseases or congenital anomalies, convulsive syndrome associated with metabolic disorders (hypocalcemia or hypoglycemia), birth trauma, intrauterine infection, hereditary metabolic disorders or other congenital diseases, and therapy involving controlled hypothermia.

Observation of newborns with HIE continued until 9 months of age. The study was continued in 27 of the 45 infants initially diagnosed with moderate or severe HIE in the early neonatal period. Within this cohort, 17 infants were premature and 10 were full-term.

Statistical analysis was performed using standard descriptive statistics and simple and multiple logistic regression, including Poisson regression. The predictive value of anamnestic, metabolic, and other parameters was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves, with the area under the curve (AUC) calculated using STATA 14.0 software package.

Ethical approval for the study was granted by the Bioethics Commission of Poltava State Medical University (Decision No. 217, 12 June 2023). The study complied with ethical standards for the humane treatment of patients as defined by the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the Helsinki Declaration, the Universal Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, current Ukrainian legislation, relevant Ministry of Health orders, and the Code of Ethics of a Doctor of Ukraine. Written informed consent was obtained from all parents.

The study was conducted as part of the scientific research project of the Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology at Poltava State Medical University (No. 0120U102856), entitled «Development of clinical and laboratory criteria and methods for predicting and preventing metabolic disorders in young children.»

### Research results

Analysis of maternal risk factors revealed that pregnancy in mothers of infants with HIE was most

frequently complicated by preeclampsia (40% in mothers of both preterm and full-term infants). Anemia was diagnosed in 36.7% of mothers of preterm infants with HIE and in 13.3% of mothers of full-term infants with HIE. Among delivery complications, the most common were weak labor activity (3.3% in mothers of preterm infants with HIE and 26.7% in mothers of full-term infants), placental abruption (16.7% and 13.3%, respectively), the need for amniotomy (6.7% and 13.3%), and cesarean section (73.3% and 40%). Hypoxic episodes during labor could have necessitated urgent cesarean delivery. The association between cesarean section and the development of HIE is supported by other studies [10]. Furthermore, preeclampsia in pregnant

women with overweight or obesity is a recognized risk factor for preterm birth and increased likelihood of neonatal asphyxia [11]. Most infants in the study were diagnosed with moderate asphyxia at birth. The Apgar scores at 1 and 5 minutes were  $5.83 \pm 0.23$  and  $6.7 \pm 0.14$  points in preterm infants, and  $5.8 \pm 0.52$  and  $7.2 \pm 0.34$  points in full-term infants, respectively. Mechanical ventilation was required immediately after birth in 16.7% of preterm infants with HIE and 46.7% of full-term infants. The duration of mechanical ventilation was  $4.26 \pm 0.7$  days in preterm infants and  $5.47 \pm 1.26$  days in full-term infants. Neurosonographic data at birth were analyzed to assess the severity of nervous system changes (Table 1).

**Table 1**

**Frequency of neurosonographic changes among infants with HIE at birth, n (%)**

| Indicators             | Infants with HIE |             | p     |
|------------------------|------------------|-------------|-------|
|                        | Preterm (n=30)   | Term (n=15) |       |
| Periventricular edema  | 6 (20.0)         | 8 (53.33)   | 0.067 |
| Subependyma 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 |

Periventricular edema was more frequent in full-term infants with HIE than in preterm infants with HIE. No significant differences were observed in the frequency of other conditions between full-term and preterm infants (Table 1) (Table 1).

Analysis of anthropometric parameters revealed a significant difference in birth weight: the median percentile in preterm infants was 94.5% (interquartile range: 68-100), significantly higher than in term infants (61%; 37-80;  $p < 0.001$ ). The mean weight/length ratio at birth did not differ significantly between groups.

At 6 months of age, the interquartile range of the weight/length ratio percentile in preterm infants was broader than

in term infants, reflecting greater variability, including both elevated and reduced values. No significant differences in body weight percentiles were observed between groups. The weight/length ratio may therefore serve as a more precise indicator of physical development in infants with HIE.

Analysis of neurological disorders at 9 months showed that the most frequent conditions were hypoxic-ischemic CNS injury and neurodevelopmental delay. Hypoxic-ischemic CNS injury was observed in 88.2% of preterm infants and 60% of term infants. Neurodevelopmental delay occurred in 20.0% of preterm infants and 17.6% of term infants, with no statistically significant differences between groups (Table 2).

**Table 2**

**Frequency of diagnosed neurological disorders among children with GIE at the age of 9 months, n (%)**

| Indicators                    | Children with HIE after birth |             | p     |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------|-------|
|                               | Preterm (n=17)                | Term (n=10) |       |
| Hypoxic-ischemic CNS injury   | 15 (88.24)                    | 6 (60.0)    | 0.112 |
| Neuromental development delay | 3 (17.65)                     | 2 (20.0)    | 0.628 |
| Epilepsy                      | 0                             | 1 (10.0)    | 0.393 |

The data were analyzed considering two aspects. First, the diagnosis of hypoxic-ischemic central nervous system injury may be influenced by a history of moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in the early neonatal period, since no clearly defined objective markers of this condition currently exist. Second, approximately 20% of children with a history of HIE in the early neonatal period exhibited psychomotor developmental delay at 9 months of age. One

full-term infant was diagnosed with epilepsy. Supervision of these children was performed in accordance with current industry standards, which, however, do not provide specific recommendations for the management of infants with HIE in the early neonatal period. Neurosonographic evaluation at 9 months identified ventriculodilation in two preterm infants and one full-term infant, and hydrocephalic syndrome in one full-term infant (Table 3).

**Table 3**

**Frequency of development of morphological neurological changes among children who had HIE at birth at 9 months of age, n(%)**

| Indicators         | Preterm (n=17) | Term (n=10) | p     |
|--------------------|----------------|-------------|-------|
| Ventriculodilation | 2 (11.76)      | 1 (10.0)    | 0.697 |
| Hydrocephalus      | 0              | 1 (10.0)    | 0.393 |

Among the examined children, up to 20% of both full-term and preterm infants at 9 months of age exhibited neuropsychiatric developmental delay, emphasizing the need to enhance monitoring of infants with HIE born to mothers with metabolic syndrome.

Potential predictors of neuropsychiatric developmental delay at 9 months were assessed using multivariate logistic regression, adjusting for gestational age at birth, which

enabled the development of predictive models for estimating the risk of this outcome. The analysis demonstrated that the Apgar score and the duration of mechanical ventilation had the highest prognostic significance. All children with developmental delay had undergone mechanical ventilation and presented with periventricular leukomalacia, hypertension, and muscular dystonia syndrome; therefore, these indicators were excluded from the predictive models (Table 4)

Table 4

Predictive models of neuro-mental development delay in infants at 9 months of age

| Indicators                           | OR (95% CI)           | $\beta$ (95% CI)      | p     | Area under ROC-curve |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|----------------------|
| <i>I model</i>                       |                       |                       |       |                      |
| Apgar score on 5 <sup>th</sup> min   | 0.81 (0.30-2.18)      | -0.21 (-1.19-0.78)    | 0.683 |                      |
| Mechanical ventilation_duration      | 1.31 (1.01-1.69)      | 0.27 (0.01-0.53)      | 0.039 |                      |
| _cons                                | 0.06 (0.00001-2220.9) | -2.68 (-10.76-5.39)   | 0.515 | 0.9170               |
| <i>II model</i>                      |                       |                       |       |                      |
| Mechanical lung ventilation_duration | 1.35 (1.11-1.65)      | 0.31 (0.11-0.50)      | 0.002 |                      |
| _cons                                | 0.01 (0.002-0.069)    | -4.35 (-6.02-(-2.66)) | 0.000 | 0.9180               |

Analysis of predictive factors for psychomotor developmental delay indicated that only the duration of mechanical ventilation demonstrated a reliable predictive coefficient ( $\beta = 0.31$ ; 95% CI, 0.11-0.50), with an area under the ROC curve of 0.9180. Mechanical ventilation in neonates significantly affects the functioning of vital systems, including the cardiovascular, respiratory, and central nervous systems during the first days of life [12]. A complex interaction between supportive therapy and the still-immature organs and systems may disrupt normal neurodevelopment, representing a significant risk factor for adverse neurological outcomes [13]. Moderate sensory and motor impairments, as well as pronounced hearing deficits, have been reported as

potential consequences of various mechanical ventilation modalities [14, 15].

### Conclusion

Approximately 20% of the examined children with HIE, both full-term and preterm, at 9 months of age exhibited delayed neuropsychiatric development. Multivariate logistic analysis confirmed that a low Apgar score and the duration of mechanical ventilation have the greatest prognostic significance, with the predictive model incorporating mechanical ventilation duration demonstrating the highest predictive accuracy. These findings underscore the necessity of enhancing medical supervision for children who experienced HIE and were born to mothers with metabolic syndrome.

### References:

1. Wu CQ, Cowan FM, Jary S, Thoresen M, Chakkarapani E, Spencer APC. Cerebellar growth, volume and diffusivity in children cooled for neonatal encephalopathy without cerebral palsy. *Sci Rep*. 2023;13(1):14869. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41838-3>. PMID: 37684324; PMCID: PMC10491605.
2. Chen X, Chen H, Jiang D. Maternal and Fetal Risk Factors for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Retrospective Study. *Int J Gen Med*. 2023;16:537-45. DOI: <https://doi.org/10.2147/ijgm.s394202>. PMID: 36818762; PMCID: PMC9936872.
3. Li Y, Wisnowski JL, Chalak L, Mathur AM, McKinstry RC, Licon G, et al. Mild hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): timing and pattern of MRI brain injury. *Pediatr Res*. 2022;92(6):1731-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02026-7>. PMID: 35354930; PMCID: PMC9771796.
4. 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. *Ukr Biochem J*. 2019;91(1):80-5. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080>
5. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016;88(6):70-5. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070>. PMID: 29236285.
6. Edmonds CJ, Helps SK, Hart D, Zatorska A, Gupta N, Cianfaglione R, et al. Minor neurological signs and behavioural function at age 2 years in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;27:78-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.04.003>. PMID: 32327390.
7. Lee-Kelland R, Jary S, Tonks J, Cowan FM, Thoresen M, Chakkarapani E. School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in 2008-2010. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(1):8-13. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316509>. PMID: 31036702.
8. Vargas Caicedo V, de la Plaza San Frutos M, Sosa Reina MD, Garcia Arrabe M, Salniccia F, Reina Aguilar C, et al. Effects of mechanical ventilation on neurodevelopment at 12 months in preterm low birth weight pediatric patients: a systematic review. *Front Pediatr*. 2024;12:1363472. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1363472>. PMID: 39497733; PMCID: PMC11532196.
9. Babinceva A, Godovanecz' Yu. Osobly'vosti dozrivannya bioelektry'chnoyi akty'vnosti golovnoho mozku u peredchasno narodzhenny'x ditej za dany'my' amplitudno-integrovanoyi elektroencefalografii/ [Features of the maturation of bioelectrical activity of the brain in premature infants according to amplitude-integrated electroencephalography data] *Neonatologiya, hirurgiya ta perinatal'na medicina*. 2024;14(3(53)):39-47. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.6> ((in Ukrainian))
10. Wang Y, Zhang Y, Luo S, Wang K. Gender-specific association of multiple risk factors with neonatal moderate or severe hypoxic ischemic encephalopathy: a cross-sectional study. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):169. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01748-0>. PMID: 39245710; PMCID: PMC11382476.

11. Nelson KB, Bingham P, Edwards EM, Horbar JD, Kenny MJ, Inder T, et al. Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. *Pediatrics*. 2012;130(5):878-86. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0714>. PMID: 23071210; PMCID: PMC4074646.
12. Adams-Chapman I, Heyne RJ, DeMauro SB, Duncan AF, Hintz SR, Pappas A, et al. Neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants in the neonatal research network. *Pediatrics*. 2018;141(5): e20173091. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3091>. PMID: 29666163; PMCID: PMC5914487.
13. Guillot M, Guo T, Ufkes S, Schneider J, Synnes A, Chau V, et al. Mechanical ventilation duration, brainstem development, and neurodevelopment in children born preterm: a prospective cohort study. *J Pediatr*. 2020;226:87-95.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.039>. PMID: 32454115.
14. Davidenko AV. Udoshkonalennya dlagnostiki, prognozuvannya ta katamnesticchnogo sposterezheniya za novonarodzhenimi z gipoksichno-ishemichnim urazhenniam tsentralnoyi nervovoyi sistemi, yakI narodilis vId materIv z metabolichnim sindromom [Improving diagnosis, prognosis and follow-up observation of newborns with hypoxic-ischaemic damage to the central nervous system born to mothers with metabolic syndrome][disertatsiya]. Poltava: Poltavskiy derzh.med.univ-t; 2025. 236 s. (in Ukrainian) [https://pdmu.edu.ua/storage/spetsrada\\_rsvr\\_dysertacii/files/lPp0Yq19VmcefwmWQtTsJKpqE6OENozYjn1FSvqd.pdf](https://pdmu.edu.ua/storage/spetsrada_rsvr_dysertacii/files/lPp0Yq19VmcefwmWQtTsJKpqE6OENozYjn1FSvqd.pdf)

## ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАТРИМКИ НЕРВОВО-ПСИХІЧНОГО РОЗВИТКУ У НЕМОВЛЯТ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

*А. В. Давиденко<sup>1</sup>, В. І. Похилько<sup>1</sup>, О. М. Ковальова<sup>2</sup>, Ю. І. Чернявська<sup>1</sup>, С. М. Цвіренко<sup>1</sup>, Г. О. Соловійова<sup>1</sup>*

**Полтавський державний медичний університет<sup>1</sup>  
(м. Полтава, Україна)**

**Департамент стратегії універсального охоплення населення медичними послугами НСЗУ<sup>2</sup>  
(м. Київ, Україна)**

### Резюме.

Кожні двох немовлят з 1000 піддаються дії гіпоксії/ішемії при народженні, що призводить до розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) та порушень нервово-психічного розвитку, що, у свою чергу, лягає тягарем на все життя для батьків і суспільства. У дітей, які перенесли 3 стадію ГІЕ, спостерігаються висока частота судомного синдрому й виражена затримка нервово-психічного розвитку. Окремі дослідження демонструють, що навіть за відсутності тяжких порушень діти можуть мати моторні, когнітивні або поведінкові відхилення.

**Метою** нашого дослідження були аналіз та визначення факторів ризику затримки психомоторного розвитку шляхом ідентифікації материнських і дитячих чинників.

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідження було включено 45 немовлят, які народилися від матерів з метаболічним синдромом, і у яких у ранньому неонатальному періоді діагностовано помірну або тяжку ГІЕ, із них 30 дітей були передчасно народженими, а 15 дітей – доношеними. Спостереження за дітьми, які перенесли ГІЕ, продовжувалося до 9 місяців їхнього життя. Дослідження продовжено у 27 з 45 немовлят, у яких у ранньому неонатальному періоді діагностовано помірну або тяжку ГІЕ. У цій групі дітей 17 немовлят були передчасно народженими, а 10 немовлят – доношеними.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартних методів описової статистики, простого та множинного логістичного регресійного аналізу, в тому числі за Пуассоном. Прогностичну цінність анамнестичних, метаболічних та інших показників оцінювали за допомогою ROC-кривої, визначаючи площу під нею за допомогою пакету прикладних програм STATA 14.0.

Відповідно до рішення комісії з біоетики Полтавського державного медичного університету № 217 від 12.06.2023, матеріали наукового дослідження відповідають етичним вимогам гуманного поводження з пацієнтами, визначеним Токійською декларацією Всесвітньої медичної асоціації, Гельсінкськими міжнародними рекомендаціями, Загальною декларацією прав людини, Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину, а також чинним законодавством України, наказами МОЗ і положеннями Кодексу етики лікаря України. Усі батьки дали згоду на обстеження.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету № 0120U102856 «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку».

**Результати дослідження.** У більшості немовлят, що були включені у дослідження, була діагностована помірна асфіксія при народженні, оцінка по Апгар на 1 і 5 хвилині у передчасно народжених дітей становила  $5,83 \pm 0,23$  та  $6,7 \pm 0,14$  балів відповідно, у доношених дітей –  $5,8 \pm 0,52$  та  $7,2 \pm 0,34$  балів. 16,7% передчасно народжених дітей з ГІЕ та 46,7% доношених дітей потребували ШВЛ одразу після народження, тривалість ШВЛ становила  $4,26 \pm 0,7$  діб у передчасно народжених дітей з ГІЕ та  $5,47 \pm 1,26$  діб у доношених дітей. Найпоширенішими неврологічними станами у 9-місячному віці виявилися гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи (ГІУ ЦНС) та затримка психомоторного розвитку. Частота виявлення ГІУ ЦНС склала 88,2% серед передчасно народжених дітей та 60% – серед доношених. Показники затримки психомоторного розвитку були також подібними у двох групах: 17,6% у доношених і 20,0% – у передчасно народжених. Проведено багатофакторний логістичний регресійний аналіз, з урахуванням гестаційного віку дитини на момент народження, що дозволило створити прогностичні моделі для оцінки ймовірності затримки психо-моторного розвитку. З'ясувалось, що найбільшу прогностичну значущість мають оцінка за шкалою Апгар та тривалість ШВЛ. Прогностична модель, що включає тривалість ШВЛ має достовірний прогностичний коефіцієнт ( $\beta$  0,31 (95% ДІ 0,11-0,50), площа під ROC становить 0,9180).

**Висновок.** Близько 20% обстежених дітей з ГІЕ, як доношених, так і передчасно народжених, у віці 9 місяців демонструють ознаки затримки нервово-психічного розвитку. При проведенні множинного логістичного аналізу було доведено, що найбільшу прогностичну значущість мають низька оцінка за шкалою Апгар та тривалість ШВЛ, а прогностична модель, що включає саме тривалість ШВЛ, має найкращі предиктивні властивості. Це підкреслює необхідність вдосконалення системи медичного нагляду за дітьми, які перенесли ГІЕ та народилися від матерів із метаболічним синдромом.

**Ключові слова:** новонароджені; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; затримка нервово-психічного розвитку; тривалість ШВЛ.

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

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

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

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

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

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

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

**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>

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

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

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

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

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

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

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

**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 Аліна** – 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>

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

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

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

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

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

**Ковальова Олена** – 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>

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

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

**Чернявська Юлія** – 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>

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

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

**Цвіренко Світлана** – 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>

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

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

**Соловійова Галина** – 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>



Received for editorial office on 27/06/2025

Signed for printing on 25/09/2025

УДК: 616.831-005.4+616-008.8]-053.32  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.8

## КАТАМНЕСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ: КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

**Н. І. Токарчук, В. О. Власенко**

Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова  
(м. Вінниця, Україна)

### Резюме.

*Передчасно народжені діти становлять особливо вразливу категорію пацієнтів щодо розвитку несприятливих нейроспецифічних наслідків. Гіпоксично-ішемічне ураження (ГІУ) головного мозку в неонатальному періоді значно підвищує ризик формування когнітивного дефіциту, порушень моторного розвитку, дитячого церебрального паралічу, нейросенсорних та поведінкових розладів. Одним із найбільш інформативних періодів для оцінки психомоторного розвитку вважається вік 12 місяців, коли завершується активна мієлінізація та формуються основи когнітивної функції. У зв'язку з цим зростає актуальність використання стандартизованих діагностичних шкал, зокрема шкали Гріффітс, для оцінки розвитку дітей, які перенесли ГІУ.*

**Мета дослідження.** Провести аналіз віддалених неврологічних наслідків гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей у скорегованому віці 12 місяців.

**Матеріали і методи дослідження.** До дослідження було включено 60 передчасно народжених дітей із терміном гестації <34 тижнів. У скорегованому віці 12-місяців проводилось комплексне клінічне, неврологічне та інструментальне обстеження, у тому числі оцінка за шкалою Гріффітс. Статистичний аналіз проведено із використанням програмного забезпечення Microsoft Excel для Windows 2011 та JASP 0.19.3 методами варіаційної статистики відповідно до сучасних методологічних підходів.

**Результати дослідження.** Катamnестичне спостереження дозволило обстежити 47 (78,33%) дітей у віці 12 місяців. У 63,8% учасників виявлено затримку психомоторного розвитку. Діти, які перенесли тяжке ГІУ, мали достовірно нижчі бали за шкалою Гріффітс ( $81,4 \pm 40,9$ ) порівняно із дітьми з легким ГІУ ( $125,7 \pm 22,7$ ,  $p < 0,001$ ). У дітей, які перенесли тяжке ГІУ, спостерігалися як значно нижчі показники у сферах соціальної адаптації, мови, зору, гри, моторики, так і вища частота рухових порушень, розладів стато-кінетичного розвитку та офтальмологічної патології. Структурні зміни на НСГ та МРТ, такі як вентрикуломегалія, гліоз та зниження об'єму білої речовини також частіше реєструвались у дітей із ГІУ тяжкого ступеня.

**Висновки.** Наявність ГІУ головного мозку помірного та тяжкого ступеня достовірно асоціюється із підвищенням ризиком затримки психомоторного розвитку у передчасно народжених дітей у віці 12 місяців. Рекомендовано впровадження системної оцінки психомоторного розвитку дітей, які перенесли ГІУ тяжкого ступеня, за шкалою Гріффітс у поєднанні з аналізом клініко-анамнестичних та нейровізуалізаційних даних, що дозволить оптимізувати ранню діагностику, спостереження та реабілітацію осіб групи ризику.

**Ключові слова:** передчасно народжені діти; діти раннього віку; гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку; затримка психомоторного розвитку; шкала Гріффітс; віддалені наслідки; катamnез.

### Вступ

Передчасні пологи є провідною причиною розвитку несприятливих нейроспецифічних наслідків у дітей [10,12]. До 60% передчасно народжених дітей із дуже низькою та екстремальною масою тіла при народженні мають розлади когнітивної сфери в дитинстві та підлітковому віці [1]. Передчасне народження, спричинене низкою антенатальних факторів ризику, супроводжується морфо-функціональною незрілістю центральної нервової системи, а також підвищеною вразливістю структур головного мозку до гіпоксично-ішемічного та інфекційно-запального ушкодження. У таких дітей виникає потреба в тривалому виходженні та інвазивному лікуванні. Комплекс цих факторів визначає спектр віддалених нейроспецифічних наслідків, що проявляються вже на першому році життя [2, 3, 6]. Сучасні дослідження підтверджують, що вік 12 місяців є ключовим для оцінки психомоторного розвитку. Саме у цьому віці завершується інтенсивна мієлінізація, формується провідникова система слуху, зору та основ комунікації, з'являються ознаки самостійної ходьби, а також закладаються передумови

когнітивного розвитку. Таким чином, дослідження на цьому етапі дозволяє визначити відставання у розвитку та виявити дітей із групи високого ризику щодо формування інвалідизуючої патології, зокрема дитячого церебрального паралічу (ДЦП) та нейросенсорних порушень [5,8]. Окрім того, протягом перших 12 місяців життя можливе застосування реабілітаційної програми раннього втручання, що демонструє високий позитивний вплив на когнітивні функції у дітей, народжених передчасно [4,11]. Саме тому, протягом останніх років особливу увагу приділено вивченню нейроспецифічних біомаркерів та діагностичних шкал оцінки психомоторного розвитку, які дозволяють проводити кількісну оцінку функціонального стану центральної нервової системи. Такі шкали, як Griffiths Scale, Bayley Scales of Infant Development (BSID III), Денверський скринінг-тест розвитку (DDST), Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI), Leiter-3 (Міжнародна шкала продуктивності Лейтера) є широко поширеними у світовій практиці, однак не мають адаптованої української версії та наразі недоступні для вільного використання.

Шкала Гріффітс є визнаним стандартизованим інструментом для оцінки психомоторного розвитку дітей віком від 1 місяця до 6 років 11 місяців [13,14]. За даними літератури, показник <85 балів за шкалою Griffiths у віці 12 місяців достовірно асоціюється із підвищеним ризиком розвитку епілепсії [7]. Крім того, результати, отримані за цією шкалою, демонструють кореляцію із об'ємом білої речовини головного мозку та рівнем її мієлінізації [9]. У зв'язку з цим, застосування шкали Griffiths є як клінічно доцільним, так і науково обґрунтованим підходом до оцінки психомоторного розвитку у передчасно народжених дітей.

**Мета дослідження.** Провести аналіз віддалених неврологічних наслідків гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей у скорегованому віці 12 місяців.

### Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 60 передчасно народжених дітей, які після народження перебували у відділенні інтенсивної терапії недоношених та хворих новонароджених (ВІТНХН) з подальшим диспансерним спостереженням у кабінеті катамнезу комунального некомерційного підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини» (КНП «ВМКЛ «ЦМтаД»). Критеріями включення у дослідження були: термін гестації менше 34 тижнів, маса тіла при народженні менше 2500 г, ознаки ацидозу за результатами газового складу крові в перші 6 годин життя, ураження головного мозку, підтверджене за допомогою нейросонографії. Критеріями виключення були: не відповідність критеріям включення, підтверджена нейроінфекція, діагностована за результатами аналізу цереброспінальної рідини, отриманої шляхом люмбальної пункції, вроджені вади розвитку, метаболічні та генетичні захворювання, відсутність письмової інформованої згоди батьків або законних представників дитини на участь у дослідженні.

Залежно від важкості гіпоксично-ішемічного ураження (ГІУ) головного мозку дітей було розділено на 2 групи. До основної групи (ОГ) увійшли 45 передчасно народжених дітей, які мали ГІУ головного мозку легкого ступеня, а саме набряк головного мозку та внутрішньополушкочкові крововиливи (ВШК) I-II ступеня. До групи порівняння (ГП) увійшли 15 передчасно народжених немовлят, які в неонатальному періоді мали ГІУ головного мозку помірного та важкого ступеня, а саме ВШК III-IV ступеня, перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ), гідроцефальний та судомний синдроми.

Після виписки зі стаціонару діти обох груп перебували під спостереженням у кабінеті катамнезу, де проводилися огляди у визначені вікові періоди: 6, 9 та 12 місяців скорегованого віку. Огляд дитини проводився мультидисциплінарною командою, до складу якої входили лікар-педіатр, дитячий невролог, дитячий хірург-ортопед, дитячий офтальмолог, дитячий кардіолог. Оцінка психомоторного розвитку проводилась за допомогою шкали Гріффітс та стандартним методом. Шкала Гріффітс розрахована на дітей віком від 1 місяця до 6 років 11 місяців та містить 5 субшкал: моторика,

соціальна адаптація, слух і мова, зір і рухи та здатність до гри. Кожен із патернів оцінювався за бальною шкалою, загальна сума балів дозволяла встановити відповідність розвитку дитини певному віковому рівню. Завдяки широкому віковому діапазону шкали забезпечувалося динамічне спостереження за розвитком дитини впродовж часу. Отримані результати обстеження були задокументовані в індивідуальних картах, розроблених спеціально для даного дослідження. Методи, використані в дослідженні, не заперечують основним біоетичним нормам та затверджене комітетом біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Статистичний аналіз проведено з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel для Windows 2011 та JASP 0.19.3 методами варіаційної статистики відповідно до сучасних методологічних підходів. Для змінних із нормальним розподілом результати описували у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD), порівняння середніх значень між двома незалежними групами проводили за допомогою t-критерію Стюдента. У випадках непараметричного розподілу змінних дані описували у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону [Q1–Q3]. Порівняння між двома незалежними групами проводили за допомогою критерію Манна-Уїтні. Для аналізу зв'язку між категоріальними змінними використовували  $\chi^2$ -критерій Пірсона. У випадках, коли очікувані частоти в клітинках були менше 5, був застосований точний критерій Фішера. Для виявлення факторів ризику розвитку ускладнень було проведено логістичну регресію з розрахунком відношення шансів (Odds Ratio, OR) та 95% довірчих інтервалів (CI). Рівень статистичної значущості приймали за  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

Катамнестичне спостереження за дітьми, включеними у дослідження, дозволило відстежити та проаналізувати стан здоров'я 47 (78,33%) дітей у віці 12 місяців, серед яких 40 дітей були включені до основної групи, а 7 дітей до групи порівняння. Стан здоров'я 13 дітей (21,67%) встановити не вдалося, оскільки 7 (11,67%) дітей вибули із дослідження у зв'язку з переїздом або виїздом за кордон через військові дії в Україні, з них 5 дітей, які були включені в основну групу та 2 дитини – в групу порівняння та 6 дітей (10%) померли протягом першого року життя. Всі діти із летальним наслідком протягом першого року життя мали гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку важкого ступеня, масу тіла при народженні  $1236,3 \pm 452,1$  г і були включені у групу порівняння.

Оцінка фізичного розвитку обстежених дітей виявила, що дані показники відповідали середньостатистичним віковим параметрам у переважній більшості ( $n=42$ , 89,4%) передчасно народжених немовлят у скорегованому віці 12 місяців та не залежали від групи дослідження,  $p > 0,05$ . Це вказує на стабільність фізичного розвитку незалежно від важкості гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку в неонатальному періоді.

Нами також проведений аналіз антропометричних показників у дітей залежно від наявності чи відсутності затримки психомоторного розвитку у віці 12 місяців. Встановлено, що маса тіла, зріст та обвід голови у дітей без затримки розвитку становили  $9,3 \pm 1,0$  кг,  $76,5 \pm 3,0$  см,  $45,7 \pm 1,7$  см відповідно і не мали достовірних відмінностей у порівнянні з дітьми із затримкою психомоторного розвитку, у яких маса тіла була  $9,2 \pm 1,3$  кг, зріст  $75,1 \pm 4$  см, обвід голови  $45,2 \pm 1,6$  см ( $p > 0,05$ ).

Відомо, що особливості фізичного розвитку немовлят тісно пов'язані з типом вигодовування, що обумовлює відмінності у зростанні маси та лінійних параметрів тіла протягом перших 12 місяців життя. Отже, у подальшому нами проведений аналіз впливу вигодовування на фізичний розвиток обстежених дітей. Варто зауважити, що лише 9 (22,5%) дітей ОГ та 1 (14,3%) дитина ГП перебували на грудному вигодовуванні у віці 12 місяців. Нами виявлено достовірну різницю показника маси тіла залежно від типу вигодовування (грудне чи штучне) у обстежених дітей у віці 12 місяців. Так, у дітей, які протягом першого року життя перебували на грудному вигодовуванні маса тіла становила  $8,3 \pm 0,6$  кг, що достовірно нижче у порівнянні з дітьми, які перебували на штучному вигодовуванні, у яких маса тіла становила  $9,5 \pm 1,2$  кг ( $p = 0,004$ ). Така закономірність ймовірно обумовлена відмінностями у калорійності та об'ємах спожитого молока.

У подальшому дослідженні нами проведений аналіз психомоторного розвитку обстежених дітей із використанням шкали Гріффітс. Отримані результати показали, що переважна більшість ( $n=30$ , 63,8%) передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку в неонатальному періоді мали затримку психомоторного розвитку у скоригованому віці 12 місяців. У 16 (40%) дітей ОГ та 1 (14,3%) дитини ГП у віці 12 місяців психомоторний розвиток відповідав віку 9-10 місяців. Психомоторний розвиток відповідав віку 7-8 місяців у 6 (15%) дітей ОГ та лише у 1 (14,3%) дитини ГП у віці 12 місяців. Однак, нами виявлена достовірна відмінність у психомоторному розвитку, який відповідав віку менше 7 місяців серед дітей ОГ 2 (5%) обстежених та дітей ГП 4 (57,1%) обстежених, ( $p < 0,001$ , OR=21,9, 95% CI: 3,2-199,7). Разом з тим, лише 17 (36%) передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку в неонатальному періоді не мали затримки психомоторного розвитку у скоригованому віці 12 місяців. Серед них 1 (14,3%) дитина мала ГІУ головного мозку помірного та важкого ступеня в неонатальному періоді, та решта 16 (40%) дітей мали ГІУ легкого ступеня в неонатальному періоді.

Аналіз психомоторного розвитку дітей, включених у дослідження показав, що діти, які перенесли ГІУ головного мозку помірного та важкого ступеня в неонатальному періоді, мали достовірно нижчу оцінку за шкалою Гріффітс у віці 12 місяців ( $p < 0,001$ ), (табл. 1).

Таблиця 1

Показники психомоторного розвитку обстежених дітей за шкалою Гріффітс у віці 12 місяців

| Показник, (ME $\pm$ SD)   | ОГ (n=40)         | ГП (n=7)        | p      |
|---------------------------|-------------------|-----------------|--------|
| Оцінка за шкалою Гріффітс | 125,7 $\pm$ 22,7* | 81,4 $\pm$ 40,9 | <0,001 |
| Моторика                  | 25,1 $\pm$ 5,3*   | 16,5 $\pm$ 8,1  | <0,001 |
| Соціальна адаптація       | 25,5 $\pm$ 4,6*   | 14,7 $\pm$ 9,9  | <0,001 |
| Слух і мова               | 24,6 $\pm$ 5*     | 15,9 $\pm$ 7,9  | <0,001 |
| Зір і рухи                | 24,9 $\pm$ 4,5*   | 18,3 $\pm$ 7    | 0,002  |
| Здатність до гри          | 25,7 $\pm$ 5*     | 16,1 $\pm$ 8,9  | <0,001 |

Примітка. \*-достовірність відмінностей між показниками ОГ та ГП  $p < 0,05$

Отриманий у ході наукової роботи аналіз паєтернів психомоторного розвитку обстежених дітей за шкалою Гріффітс у віці 12 місяців засвідчив, що всі показники ОГ достовірно перевищували такі у дітей ГП ( $p < 0,05$ ).

Разом із тим, у групі дітей із ГІУ головного мозку легкого ступеня у неонатальному періоді, згідно шкали Гріффітс, найбільш вразливі виявились показники розвитку слуху, мовлення ( $24,6 \pm 5$  балів), зору та дрібної моторики ( $24,9 \pm 4,5$  балів).

Натомість, у дітей із перенесеним у неонатальному періоді ГІУ помірного та тяжкого ступеня, низькі оцінки за шкалою Гріффітс були зафіксовані у всіх доменах. Найнижчі значення у цих дітей виявлені у доменах соціальної адаптації ( $14,7 \pm 9,9$  балів), слуху і мовлення ( $15,9 \pm 7,9$  балів), здатності до гри ( $16,1 \pm 8,9$  балів).

Згідно результатів інструментальних методів обстеження у віці 12 місяців, кожна 4 передчасно народжена дитина із ГІУ головного мозку в неонатальному періоді, не мала структурних змін на нейросонографії

(НСГ). Найчастішими знахідками на НСГ були ліквородинамічні зміни, які проявлялись розширенням зовнішніх та внутрішніх лікворних просторів головного мозку, які було виявлено лише у 15 (37,5%) дітей ОГ. Натомість, вентрикулоділяція II-III ступеня достовірно частіше зустрічалась у дітей ГП 2 (28,6%) проти 2 (5%) дітей ОГ ( $p = 0,039$ ). За результатами магнітно-резонансної томографії зниження об'єму білої речовини та ознаки перивентрикулярної гліозної перебудови переважали у дітей ГП 2 (28,6%) обстежених проти 1 (2,5%) дитини ОГ ( $p = 0,009$ ). Кожна 5 дитина, яка народилась передчасно, мала кісти судинних сплетень у віці 12 місяців за результатами НСГ без достовірної різниці між групами.

В результаті неврологічного огляду нами виявлено, що синдром рухових порушень був домінуючим у пацієнтів ГП 5 (71,4%) дітей проти 5 (12,5%) дітей ОГ ( $p < 0,001$ ). Синдром ліквородинамічних порушень зустрічався лише у дітей ОГ 15 (37,5%) обстежених ( $p = 0,05$ ). Затримка стато-кінетичного розвитку перева-

жала у дітей ГП 4 (57,1%) обстежених проти 4 (10%) дітей ОГ ( $p=0,002$ ). Ризик розвитку ДЦП у 6 разів перевищував у дітей, які в неонатальному періоді перенесли ГПУ головного мозку помірного та важкого ступенів, ( $p=0,002$ ). Розлади слуху у вигляді двобічної нейросенсорної приглуховатості виявлено лише у 2 (4,3%) передчасно народжених дітей, по одній з кожної групи дослідження ( $p>0,05$ ).

Аналіз результатів огляду суміжних спеціалістів, встановлено, що домінуючою хірургічною патологією була плоско-вальгусна деформація стопи, яку виявили у 7 (17,5%) дітей ОГ. Рідше зустрічався вроджений вивих стегна, з переважанням у дітей ГП 2 (28,6%) проти дітей ОГ 1 (2,5%) ( $p=0,009$ ).

Офтальмологічна патологія у віці 12 місяців достовірно частіше зустрічалась у дітей, які в неонатальному періоді мали ГПУ головного мозку помірного та важкого ступеня. Так, косоокість у 5,7 разів частіше було виявлено у дітей ГП ніж у дітей ОГ ( $p=0,002$ ). Окрім того, у віці 12 місяців було виявлено рубцеві зміни сітківки у 2 (28,57%) дітей ГП внаслідок проведеної лазерної корекції ретинопатії недоношених.

Кардіологічне обстеження засвідчило, що у більшості ( $n=32$ , 68%) передчасно народжених дітей у віці 12 місяців залишалося гемодинамічно значиме відкрите овальне вікно, без достовірної різниці між групами. Разом із тим, відкрита артеріальна протока була виявлена лише у 2 (4,3%) дітей, без достовірної різниці між групами. Крім того, було виявлено у 11 (27,5%) дітей основної групи додаткову хорду лівого шлуночка

та у 4 (10%) – вроджені вади міжпередсердної та/або міжшлуночкової перетинки.

Кожна 4 передчасно народжена дитина, включена у дослідження, мала залізодефіцитну анемію у віці 12 місяців, з них 10 (25,0%) обстежених належали до основної групи та 2 (28,6%) – до групи порівняння, ( $p>0,05$ ). Кожна 5 передчасно народжена дитина, включена у дослідження, мала atopічний дерматит у тому ж віці: 8 (20,0%) дітей основної групи та 1 (14,3%) дитина з групи порівняння, ( $p>0,05$ ).

## Висновки

Результати проведеного дослідження дозволили виокремити найбільш значущі предиктори затримки психомоторного розвитку у передчасно народжених дітей, серед яких провідне місце займає помірне та тяжке ГПУ головного мозку, яке має вагоме прогностичне значення. Поєднання виявлених факторів ризику обумовлює необхідність ретельного клінічного спостереження, поглибленої неврологічної оцінки та формування групи підвищеного ризику щодо затримки психомоторного розвитку.

Таким чином, для своєчасного прогнозування порушень психомоторного розвитку у дітей віком 12 місяців, які народилися передчасно та перенесли ГПУ головного мозку, доцільним є проведення комплексної оцінки факторів перинатального ризику, результатів нейровізуалізаційних обстежень, а також динамічного моніторингу показників розвитку на першому році життя за шкалою Гріффітс.

## Література:

1. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124(2):717-28. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2816>. PMID: 19651588.
2. Abiramalatha T, Devi U, Nagaraj S, Ramya GM, Tangirala S, Chandrasekaran A. Determination of Predictors of Brain Injury in Very Preterm Infants – A Retrospective Cohort Study. *Neurol India*. 2022;70(4):1610-4. DOI: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.355129>. PMID: 36076666.
3. Beacom MJ, Gunn AJ, Bennet L. Preterm Brain Injury: Mechanisms and Challenges. *Annu Rev Physiol*. 2025;87(1):79-106. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022724-104754>. PMID: 39532110.
4. Cainelli E, Vedovelli L, Trevisanuto D, Suppiej A, Bisiacchi P. Prospective assessment of early developmental markers and their association with neuropsychological impairment. *Eur J Pediatr*. 2023;182(11):5181-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05182-y>. PMID: 37707588; PMCID: PMC10640515.
5. George JM, Pannek K, Rose SE, Ware RS, Colditz PB, Boyd RN. Diagnostic accuracy of early magnetic resonance imaging to determine motor outcomes in infants born preterm: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(2):134-46. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13611>. PMID: 29193032.
6. Huf IU, Baque E, Colditz PB, Chatfield MD, Ware RS, Boyd RN, et al. Neurological examination at 32-weeks postmenstrual age predicts 12-month cognitive outcomes in very preterm-born infants. *Pediatr Res*. 2023;93(6):1721-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02310-6>. PMID: 36151299; PMCID: PMC10172122.
7. Jonsson H, de Sena S, Linnankivi T, Gaily E, Stjerna S. Gaze behavior in infancy associates with developmental outcome at the age of two years in early-onset epilepsies. *Epilepsy Behav*. 2025;167:110397. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2025.110397>. PMID: 40174489.
8. Lebel C, Deoni S. The development of brain white matter microstructure. *Neuroimage*. 2018;182:207-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.097>. PMID: 29305910; PMCID: PMC6030512.
9. Martini S, Lenzi J, Paoletti V, Maffei M, Toni F, Fetta A, et al. Neurodevelopmental Correlates of Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Extremely Low-birth-weight Infants. *J Pediatr*. 2023;262:113646. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113646>. PMID: 37516269.
10. Rees P, Callan C, Chadda KR, Vaal M, Diviney J, Sabti S, et al. Preterm Brain Injury and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2022;150(6): e2022057442. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057442>. PMID: 36330752; PMCID: PMC9724175.
11. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11): CD005495. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005495.pub4>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Feb 13;2: CD005495. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005495.pub5>. PMID: 26597166; PMCID: PMC8612699.

12. Wang J, Shen X, Yang H, Li Z, Liang S, Wu F, et al. Early markers of neurodevelopmental disorders based on general movements for very preterm infants: study protocol for a multicentre prospective cohort study in a clinical setting in China. *BMJ Open*. 2023;13(5):e069692. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069692>. PMID: 37142311; PMCID: PMC10163464.

13. Бедрий Н. Адаптована шкала Гріффітс – сучасний досвід оцінки психомоторного розвитку дітей дошкільного віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2022;12(1):26-30. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.5>

14. Похилько ВІ, Траверсе ГМ, Цвіренко СМ, Жук ЛА, Оскоменко ММ. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016;1(2):22-7.

## CATAMNESIS OBSERVATION OF PREMATURE INFANTS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN DAMAGE: CLINICAL RESULTS

*N. I. Tokarchuk, V. O. Vlasenko*

**M. I. Pirogov Vinnitsa National Medical University  
(Vinnitsa, Ukraine)**

### Summary.

Preterm infants constitute a particularly vulnerable population for adverse neurodevelopmental outcomes. Neonatal hypoxic-ischemic brain injury (HIBI) substantially elevates the risk of cognitive impairment, motor dysfunction, cerebral palsy, sensory deficits, and behavioral disorders. The 12-month corrected age represents a critical window for psychomotor development assessment, coinciding with active myelination completion and establishment of fundamental cognitive functions. Consequently, standardized developmental assessment tools such as the Griffiths Mental Development Scales gain particular relevance for evaluating children with HIBI history.

**Objective.** This study analyzes long-term neurological sequelae of hypoxic-ischemic brain injury in preterm infants at 12 months corrected age.

**Materials and Methods.** The cohort comprised 60 preterm infants born before 34 weeks gestation. At 12 months corrected age, participants underwent comprehensive clinical-neurological evaluation incorporating Griffiths Scales assessment. Statistical analysis utilized Microsoft Excel for Windows 2011 and JASP 0.19.3, employing descriptive and inferential statistical methods per current methodological standards.

**Results.** Follow-up assessments were completed for 47 infants (78.33%) at 12 months corrected age. Psychomotor delay was identified in 63.8% of participants. Severe HIBI cases demonstrated significantly lower Griffiths scores ( $81.4 \pm 40.9$ ) versus mild HIBI ( $125.7 \pm 22.7$ ,  $p < 0.001$ ). The severe HIBI group exhibited poorer performance across multiple domains including social adaptation, language, visual function, play skills, and motor abilities, alongside increased prevalence of motor impairments, postural-motor delays, and ophthalmologic abnormalities. Neurosonography and MRI revealed more frequent structural anomalies in severe HIBI cases, including ventriculomegaly, gliotic changes, and diminished white matter volume.

**Conclusions.** Moderate-to-severe hypoxic-ischemic brain injury shows significant association with an increased risk of psychomotor delay in preterm infants at 12 months corrected age. Implementation of systematic developmental surveillance incorporating Griffiths Scales assessment, combined with clinical history and neuroimaging data, is recommended to enhance early diagnosis, monitoring, and rehabilitation for high-risk infants.

**Keywords:** Preterm Infants; Early Childhood; Hypoxic-Ischemic Brain Injury; Psychomotor Developmental Delay; Griffiths Scale; Long-Term Outcomes; Follow-up.

### Контактна інформація:

**Токарчук Надія Іванівна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)  
**Контактний телефон:** +38 (067) 4963472

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

**E-mail:** [nadia\\_tokarchuk@ukr.net](mailto:nadia_tokarchuk@ukr.net)

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>

**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.viktoria.0701@gmail.com](mailto:tyshchenko.viktoria.0701@gmail.com)

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

### Contact Information:

**Nadiia Tokarchuk** – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics No1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)

**Contact Address:** Pirogov Str., 56, Vinnytsya, 21027, Ukraine.

**Phone:** +38 (096) 4420549.

**e-mail:** [nadia\\_tokarchuk@ukr.net](mailto:nadia_tokarchuk@ukr.net)

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>

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

**Contact Address:** Pirogov Str., 56, Vinnytsya, 21027, Ukraine.

**Phone:** +38 (067) 4963472

**E-mail:** [tyshchenko.viktoria.0701@gmail.com](mailto:tyshchenko.viktoria.0701@gmail.com)

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



Надійшло до редакції 03.06.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

УДК: 616.313-007.274-07-08-053.31  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.9

## КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ АНКІЛОГЛОСІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

**Ж. Г. Твердовська<sup>1</sup>, Т. С. Кіцак<sup>2</sup>,  
М. П. Митченко<sup>2</sup>, К. Г. Загородня<sup>3</sup>,  
А. І. Рогальова<sup>4</sup>**

Центр сімейної стоматології «Стемма»<sup>1</sup>  
(м. Чернівці, Україна),  
Буковинський державний медичний університет<sup>2</sup>  
(м. Чернівці, Україна),  
Корнстоун Госпіталь (м. Моргантаун, США)<sup>3</sup>,  
Миколаївський обласний перинатальний центр<sup>4</sup>  
(м. Миколаїв, Україна)

### Резюме.

Протягом останніх років серед новонароджених в Україні анкілоглосія має високі показники. Коротка під'язикова вуздечка у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, може спричиняти дискомфорт та пошкодження сосків у матері. Крім того, це ускладнює процес смоктання у дитини, що збільшує ймовірність раннього припинення грудного вигодовування.

**Мета дослідження** – встановити структуру анкілоглосій у новонароджених Миколаївської області, провести аналіз методів корекції короткої вуздечки язика.

**Матеріал та методи.** Нами було оглянуто 265 новонароджених дітей у Перинатальному центрі Миколаївської обласної клінічної лікарні за 2024 рік. Дітей оглядали такі спеціалісти: неонатолог, стоматолог-хірург, експерт із грудного вигодовування.

**Результати дослідження.** Із оглянутих 265 новонароджених дітей у 38 (14,34%) було діагностовано коротку вуздечку язика. Найпоширенішою патологією була анкілоглосія II типу. Тонка, напівпрозора вуздечка, яка близько прикріплювалася до кінчика язика і мала незначну довжину, що була виявлена у 16 дітей (42,10%). Вуздечку III типу, цільний короткий тяж, близько прикріплений до кінчика язика, спостерігали в 12 новонароджених (31,58%). Тонка, прозора з незначною довжиною вуздечка (I тип) зустрічалася в 10 обстежених і становила 26,32%. Новонародженим із короткою й тонкою вуздечкою язика, яка обумовлює труднощі смоктання та недостатній приріст маси тіла, зазвичай у перші дні або тижні життя виконують хірургічне поперечне розсічення вуздечки, якщо вона представлена складкою слизової оболонки – френулотомію. Френулотомія, яка зазвичай є дуже швидкою процедурою, проводиться в перші місяці життя дитини, а краще в перші дні життя, за наявності тонкої вуздечки і майже не має ускладнень. Відразу після розсічення вуздечки дитина прикладається до грудей матері для заспокоєння та відпрацювання навички правильного прикладання. Втручання в таких випадках проводять у пологовому будинку, або в умовах поліклініки, рану не ушивають. Вважається, що чим швидше буде проведена дана процедура у дитини, поки не сформувався неправильний стереотип смоктання грудей, тим меншими будуть очікувані наслідки.

**Висновки.** Встановлено високий відсоток новонароджених із вадою розвитку вуздечки язика, що супроводжувалося труднощами з налагодженням грудного вигодовування. Комплексний міждисциплінарний підхід у діагностиці та лікуванні анкілоглосії є запорукою найбільш повної і швидкої медичної та соціальної реабілітації дітей. Необхідність своєчасної діагностики, міждисциплінарного консиліуму та постановки правильного діагнозу дає можливість вчасно надати допомогу дітям, відповідно налагодити грудне вигодовування, відновити необхідний набір ваги, що сприятиме нормальному розвитку дитини та збереженню якості життя. Важлива просвітницька робота для матерів, особливо тих, які народжують вперше.

**Ключові слова:** анкілоглосія; коротка вуздечка язика; френулотомія; грудне вигодовування.

### Вступ

Анкілоглосія (вроджене вкорочення під'язикової вуздечки) – це один із видів аномалій ротової порожнини, який обмежує рухливість язика. Ця патологія може утруднювати процес грудного вигодовування у немовлячому віці, а згодом спричинити проблеми з артикуляцією та вимовою звуків [1]. Серед новонароджених вада розвитку вуздечки язика зустрічається з частотою близько 4,5-4,8%, співвідношення хлопчиків до дівчаток становить 3:1 [2, 3].

У більшості випадків на наявність анкілоглосії звертають увагу при виникненні проблем з артикуляцією на етапі становлення мовлення у дитини. Однак, важливо виявити коротку вуздечку язика набагато раніше, а саме одразу після народження дитини, так як анкілоглосія може стати проблемою на етапі грудного вигодовування. Під час смоктання грудей рух язика

дитини значною мірою залежить від його вільної рухливості. Вкорочена вуздечка утруднює хвилюподібні рухи язика під час смоктання та заважає правильному захвату материнської груді та ефективному смоктанню.

Існують наступні види неонатального скринінгу: генетичний, аудіологічний, офтальмологічний та стоматологічний. Стоматологічний скринінг спрямований на раннє виявлення аномалій щелепно-лицевої ділянки, серед яких найбільш поширеними є вкорочення вуздечки язика/губ, вроджені розщілини губи/піднебіння, мілкий присінок порожнини рота, орофациальні дисплазії м'яких тканин і кісток обличчя, зміни в ротовій порожнині, обумовлені генетичними дефектами розвитку щелепно-лицевої ділянки. Проблема анкілоглосії виявляється безпосередньо при пальпації дна ротової порожнини [4].

Вуздечка язика – це тонка складка слизової оболонки, яка прикріплюється на 1-1,5 см нижче від його верхівки.

Її нижній край кріпиться до дна ротової порожнини по центральній лінії між під'язиковими сосочками. Патологічні варіанти вуздечки зазвичай характеризуються атиповим місцем прикріплення, надмірною вираженістю тяжу та вкороченням, іноді аж до зрощення з дном порожнини рота. Такі зміни обмежують рухливість язика, можуть спричиняти його контрактуру та неправильне положення. Вуздечка відрізняється різноманітністю форм, ступенем щільності та взаємозв'язком із м'язами язика [5].

Існує 5 типів вуздечок язика, здатних обмежувати його рухливість [6, 7]:

- перший тип характеризується надзвичайно тонкими, прозорими вуздечками, які прикріплені до язика у нормальному положенні, але обмежують рухи язика внаслідок недостатнього розтягування;
- другий тип представлений напівпрозорими тонкими вуздечками, які розташовуються близько до кінчика язика і їх обмежене розтягування призводить до того, що при піднятті язик набуває жолобоподібної форми;
- третій тип – це короткі, щільні та потовщені тяжі, прикріплені близько до кінчика язика (при висуненні язика тяж сильно натягується, спричиняючи вигин його спинки);
- четвертий тип відрізняється тим, що вуздечка має виражені тяжі, які зрощені з м'язами язика (така форма часто зустрічається у дітей з вродженими вадами піднебіння та губи);
- у вуздечок п'ятого типу тяж виглядає малопомітним, однак його волокна тісно переплітаються з м'язовими структурами язика, значно обмежуючи його рухи.

При наявності анкілоглосії у дитини під час грудного вигодовування у матері виникає біль у сосках при прикладанні дитини до грудей, тріщини сосків та зміна їх форми після смоктання, застійні явища у грудях внаслідок неправильного прикладання та порушення акту смоктання, подовжена тривалість годування і відповідно постійне недоїдання та недостатній набір ваги у новонародженого. Об'єктивні ознаки включають пошкодження сосків матері, їх стискання та застої молока, що свідчить про неефективне смоктання дитини [8-10].

Результатами ультразвукового дослідження підтверджено, що певні рухи язика та позиційна близькість соска матері відносно з'єднання твердого та м'якого піднебіння немовлят безпосередньо впливають на ефективність та комфорт грудного вигодовування. Коли язик рухається догори та вниз у ротовій порожнині, відстежується екскурсія нижньої щелепи, величина нега-

тивного тиску змінюється, що полегшує переміщення молока під час годування. Коли язик опускається, відбувається збільшення вакууму або негативного тиску, та навпаки зменшення негативного тиску відмічається при підйманні язика догори. Важливо враховувати, що наявність і тактильні відчуття тканини молочної залози в порожнині рота спричиняють рефлекторне відхилення нижньої щелепи, за яким слідує язик, що утворює вакуум при одночасному щільному контакті [2].

**Мета дослідження:** встановити структуру анкілоглосій у новонароджених Миколаївської області, провести аналіз методів корекції короткої вуздечки язика.

### Матеріали та методи дослідження

Нами проведено огляд 265 новонароджених дітей у Перинатальному центрі Миколаївської обласної клінічної лікарні протягом 2024 року. Обстеження ротової порожнини дітей здійснювалося мануально неонатологом та стоматологом-хірургом. Функціональні порушення діагностувалися під час вигодовування дитини експертом із грудного вигодовування. Для встановлення діагнозу використовували класифікацію Ф. Я. Хорошилкиної.

При виконанні досліджень враховувалися основні принципи біоетики. Перед початком дослідження після пояснення мети та завдань отримана інформована письмова згода від батьків на участь дитини у дослідженні.

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

### Результати та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження в 38 новонароджених (14,34%) було діагностовано коротку вуздечку язика. Найпоширенішою патологією була анкілоглосія II типу. Тонка, напівпрозора вуздечка, що близько прикріплювалася до кінчика язика і мала незначну довжину, була виявлена у 16 дітей (42,10%). Вуздечку III типу, щільний, короткий тяж, близько прикріплений до кінчика язика, спостерігали в 12 новонароджених (31,58%). Тонка, прозора з незначною довжиною вуздечка (I тип) зустрічалася в 10 обстежених, що становило 26,32%. Структура анкілоглосій наведена на рис. 1.

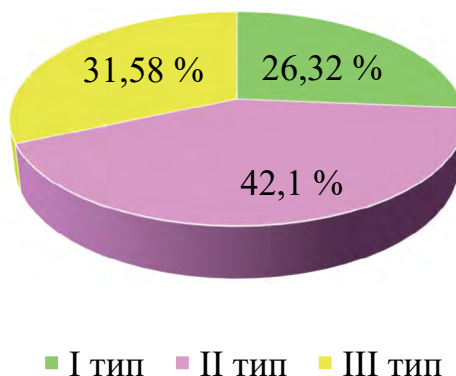


Рис. 1. Структура анкілоглосій у новонароджених

Анкілоглосія передусім є діагнозом, пов'язаним із порушенням функції, який тільки за наявності анатомічного дефекту не є показанням до хірургічної корекції. Визначення необхідності хірургічного втручання приймається лише за наявності скарг з боку матері та відсутності результатів від консервативних методів, які включені до програми організації грудного вигодовування, зокрема навчання матері, налагодження прикладання, оцінка лактації тощо.

Вкорочена вуздечка язика у дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, може спричиняти біль і травматизацію сосків у матері, а також ускладнювати отримання грудного молока немовлям, що підвищує ризик передчасного припинення грудного вигодовування [2, 11]. За даними Frezza A. та співавт. [1, 12] на сьогоднішній день відсутній уніфікований протокол лікування анкілоглосії і фахівці перебувають у процесі пошуку найбільш ефективних методик лікування.

Є чіткі показання до хірургічного втручання при різних аномаліях вуздечки язика. Новонародженим із короткою тонкою вуздечкою язика, яка зумовлює порушення функції смоктання та неадекватну прибавку ваги у дитини, у перші дні (тижні, рідше місяці) життя виконують поперечне перетинання вуздечки, якщо вона представлена складкою слизової оболонки – френулотомією. Втручання у таких випадках проводять у пологовому будинку, або в умовах поліклініки, рану не ушивають. У випадках діагностування широкого тяжа у дітей раннього віку, що перебувають на грудному вигодовуванні, показано проведення хірургічної корекції – френулопластики [5].

Залежно від професійної кваліфікації лікаря можуть застосовуватися різні методи френулотомії. Головне завдання процедури полягає у щадному розсіченні під'язикової вуздечки з метою усунення обмежень язика та відновлення його рухливості, що забезпечує повноцінне грудне вигодовування. Лікар, який виконує таке втручання, повинен володіти знаннями щодо можливих ускладнень, інформувати про них батьків та отримати їхню інформовану згоду у письмовій формі, а також мати можливість здійснити післяопераційний нагляд і надати необхідну допомогу [8, 13-15].

Традиційне використання хірургічних ножиць для корекції «класичної анкілоглосії» у новонароджених продовжує займати провідне місце в клінічній практиці стоматолога-хірурга, що обґрунтовано багаторічним досвідом їх застосування. Паралельно з цим, сучасна медицина пропонує альтернативні методи виконання френулотомії, зокрема застосовуються скальпелі, електрокаутеризація та лазери. Наразі відсутні дослідження, які порівнюють ефективність цих інструментів при проведенні френулотомії. Однак, експериментальні дослідження, що стосуються проведення хірургічних втручань у порожнині рота показують, що розрізи, зроблені холодною сталлю (ножиці або скальпель), загоюються швидше, ніж ті, що виконані лазером. Це, ймовірно, пов'язано з термічним пошкодженням тканин під час лазерної процедури [8, 16].

Глибокі хірургічні розрізи у порожнині рота, за винятком стандартного підрізання під'язикової вуздечки у немовлят, які перебувають на грудному вигодову-

ванні, становлять певну небезпеку і вимагають від лікаря високої професійної підготовки та зосередженості. Це необхідно для мінімізації ризиків, зокрема розвитку кровотечі, виникнення гематом, ушкодження прилеглих тканин або нервових структур, що може зумовити парестезію чи втрату чутливості язика [17]. Повна візуалізація всіх гілок язикового нерва є неможливою, а немовля не здатне повідомити про втрату чутливості язика. Крім того, біль після виконання глибоких розрізів слизової оболонки може стати причиною відмови дитини від грудного вигодовування [18, 19].

Іншими методами хірургічного лікування анкілоглосії є френулоектомія та френулопластика. Френулоектомію показана при наявності тонкої та широкої вуздечки язика. Процедура полягає у висіченні частини цієї вуздечки з наступним ушиванням рани. Френулопластика – більш складна процедура, яка полягає у розсіченні вуздечки язика з перенесенням місця її фіксації та ушиванням. Дана процедура використовується зазвичай у дітей більш старшого віку та потребує знеболення. Вирішення питання щодо хірургічного втручання має прийматися спільно з батьками, врахувавши всі недоліки та переваги [20-22].

Після виконання френулотомії обов'язковим етапом є клінічне спостереження дитини, під час якого лікар повинен оцінити результат проведеного втручання та задокументувати появу можливих побічних ефектів, ускладнень, які можуть виникнути у немовляти. До них належать тривала кровотеча, післяопераційний біль, інфекційні ураження в ділянці розрізу, відмова новонародженого від годування, а також погіршення або повне припинення грудного вигодовування, яке відбулося після оперативного втручання. За потреби матері та дитині має бути надана додаткова допомога у питаннях грудного вигодовування [8, 16].

Результати наших досліджень показали, що у 26 обстежених дітей (68,42%) було проведено операцію френулотомії та 12 (31,58%) – френулопластику.

## Висновки

Встановлено високий відсоток новонароджених із вадою розвитку вуздечки язика, що супроводжувалося труднощами із налагодженням грудного вигодовування. Комплексний міждисциплінарний підхід у діагностиці та лікуванні анкілоглосії є запорукою найбільш повної і швидкої медичної та соціальної реабілітації дітей. Необхідність своєчасної діагностики, міждисциплінарного консиліуму та постановки правильного діагнозу дає можливість вчасно надати допомогу дітям, що в свою чергу налагодить грудне вигодовування, відновить необхідний набір ваги та сприятиме нормальному розвитку дитини, що в подальшому покращить якість її життя. Важливим є проведення своєчасної просвітницької роботи серед вагітних та матерів, особливо тих, які народжують вперше.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

## Література:

1. Ращенко Н, Мельник Б. Усунення дефектів мовлення у дітей з зубощелепними аномаліями. Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. 2024;4(18):93-7. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-14>
2. Копійка ГК, Канарьова ОВ. Анкілоглосія – хірургічна проблема в практиці педіатра. В: Матеріали The 1st International scientific and practical conference «Global trends in science and education»; 2025 Feb 10-12; Kyiv. Kyiv; 2025. с. 98-102.
3. Mills N, Keough N, Geddes DT, Pransky SM, Mirjalili SA. Defining the anatomy of the neonatal lingual frenulum. Clin Anat. 2019;32(6):824-35. DOI: <https://doi.org/10.1002/ca.23410>. PMID: 31116462.
4. Гаджула НГ, Рубіна ОС, Квірікашвілі АМ. Скринінг новонароджених: комплексний підхід до діагностики спадкових і вроджених хвороб. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2024;28(1):161-9. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-28](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-28)
5. Яковенко ЛМ, Черкасов ВГ, Чехова ІЛ. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія дитячого віку. Підручник. Київ: ВСВ «Медицина»; 2022. 496 с.
6. Зелінська-Любченко КО, Личко СО, Мороз ЛВ, Стахова ЛЛ. Аномалії вуздечок губ і язика як медико-логопедична проблема. Педагогічні науки: реалії та перспективи. 2023;94:55-9. DOI: <https://doi.org/10.31392/NPU-nc.series5.2023.94.11>
7. Ганнам Іад Наджіб А. Морфологічні та функціональні зміни в зубощелепній ділянці у ортодонтичних пацієнтів з вкороченням вуздечки язика І, II та III видах [дисертація]. Полтава: Укр. стомат. академія; 2012. 127 с.
8. LeFort Y, Evans A, Livingstone V, Douglas P, Dahlquist N, Donnelly B, et al. Academy of Breastfeeding Medicine Position Statement on Ankyloglossia in Breastfeeding Dyads. Breastfeed Med. 2021;16(4):278-82. DOI: <https://doi.org/10.1089/bfm.2021.29179.ylf>. PMID: 33852342.
9. World Health Organization. Infant and young child feeding [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2025 Jun 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
10. American Dental Association. Breastfeeding. 6 Things nursing moms should know about dental health [Internet]. 2022 [cited 2025 Jun 23]. Available from: <https://www.mouthhealthy.org/all-topics-a-z/breastfeeding>
11. Todd DA, Hogan MJ. Tongue-tie in the newborn: early diagnosis and division prevents poor breastfeeding outcomes. Breastfeed Rev. 2015;23(1):11-6. PMID: 25906492.
12. Frezza A, Ezeddine F, Zuccon A, Gracco A, Bruno G, De Stefani A. Treatment of Ankyloglossia: A Review. Children. 2023;10(11):1808. DOI: <https://doi.org/10.3390/children10111808>. PMID: 38002899; PMCID: PMC10670877.
13. Power RF, Murphy JF. Tongue-tie and frenectomy in infants with breastfeeding difficulties: Achieving a balance. Arch Dis Child. 2015;100(5):489-94. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306211>. PMID: 25381293.
14. Eirini T, Dagla M, Antoniou E, Iatrakis G. Ankyloglossia as a Barrier to Breastfeeding: A Literature Review. Children. 2023;10(12):1902. DOI: <https://doi.org/10.3390/children10121902>. PMID: 38136104; PMCID: PMC10741948.
15. Francis DO, Chinnadurai S, Morad A, Epstein RA, Kohanim S, Krishnaswami S, et al. Treatments for Ankyloglossia and Ankyloglossia With Concomitant Lip-Tie [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015[cited 2025 May 3]. Report No.: 15-EHC011-EF. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299120>. PMID: 26065053; Bookshelf ID: NBK299120.
16. Romeo U, Russo C, Palaia G, Lo Giudice R, Del Vecchio A, Visca P, et al. Biopsy of different oral soft tissues lesions by KTP and diode laser: histological evaluation. ScientificWorldJournal. 2014;2014:761704. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/761704>. PMID: 25405233; PMCID: PMC4227390.
17. Varadan M, Chopra A, Sanghavi AD, Sivaraman K, Gupta K. Etiology and clinical recommendations to manage the complications following lingual frenectomy: A critical review. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2019;120(6):549-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.06.003>. PMID: 31255827.
18. Walsh J, McKenna Benoit M. Ankyloglossia and other oral ties. Otolaryngol Clin North Am. 2019;52(5):795-811. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.06.008>
19. Hale M, Mills N, Edmonds L, Dawes P, Dickson N, Barker D, et al. Complications following frenotomy for ankyloglossia: A 24-month prospective New Zealand Paediatric Surveillance Unit study. J Paediatr Child Health. 2020;56(4):557-62. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpc.14682>. PMID: 31714639.
20. Ghaheri B, Cole M, Mace J. Revision lingual frenotomy improves patient reported breastfeeding outcomes: A prospective cohort study. Hum Lact. 2018;34(3):566-74. DOI: <https://doi.org/10.1177/0890334418775624>. PMID: 29787680.
21. Messner AH, Walsh J, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Ishman SL, Baldassari C, et al. Clinical Consensus Statement: Ankyloglossia in Children. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;162(5):597-611. DOI: <https://doi.org/10.1177/0194599820915457>. PMID: 32283998.
22. Douglas P, Geddes D. Practice-based interpretation of ultrasound studies leads way to more effective clinical support and less pharmaceutical and surgical intervention for breastfeeding infants. Midwifery. 2018;58:145-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.midw.2017.12.007>. PMID: 29422195.

## A COMPREHENSIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF ANKYLOGLOSSIA IN NEWBORNS

Z. Tverdovska<sup>1</sup>, T. Kitsak<sup>2</sup>, M. Mytchenok<sup>2</sup>, K. Zahorodnia<sup>3</sup>, A. Rohaliova<sup>4</sup>

Stemma Family Dentistry Center<sup>1</sup> (Chernivtsi, Ukraine)  
Bukovinian State Medical University<sup>2</sup> (Chernivtsi, Ukraine)  
Cornerstone Care Community Health Center<sup>3</sup> (Morgantown, USA)  
Perinatal Center<sup>4</sup> (Mykolaiv, Ukraine)

## Summary.

Recent epidemiological data from Ukraine demonstrate persistently high prevalence rates of ankyloglossia among neonates. In breastfed infants, a shortened lingual frenulum may contribute to maternal nipple trauma and compromise effective milk extraction, potentially leading to premature breastfeeding discontinuation. The recommended management involves timely surgical intervention through frenulotomy, a minimally invasive procedure ideally performed during the early neonatal period when the frenulum presents as a thin membranous structure. Immediate postprocedural breastfeeding facilitates proper latch establishment, while early intervention helps prevent development of maladaptive sucking patterns and minimizes long-term complications.

**The aim** of the study is to develop comprehensive clinical guidelines for the diagnosis and treatment of congenital ankyloglossia in neonatal populations.

**Material and methods.** A prospective clinical study was conducted at the Perinatal Center of Mykolaiv Regional Clinical Hospital throughout 2024, involving 265 neonatal patients. Diagnostic assessments were performed by a multidisciplinary team including a neonatologist, an oral and maxillofacial surgeon, and a breastfeeding consultant. Standardized examination protocols were employed to evaluate frenulum morphology and functional impact.

**Results.** Among 265 examined neonates, 38 cases of congenital ankyloglossia were identified, representing a prevalence rate of 14.34%. The cohort demonstrated three distinct anatomical variations. Type II ankyloglossia, characterized by a thin, translucent frenulum with anterior tongue attachment, was observed in 16 infants (42.10% of affected cases). Type III presentation, featuring a dense fibrous band with significant mobility restriction, was documented in 12 newborns (31.58%). The Type I variant, comprising a short membranous attachment, was identified in 10 cases (26.32%).

In breastfed infants, an abnormally short lingual frenulum represents a significant pathological factor that may cause maternal nipple discomfort and traumatic injury, while simultaneously compromising the infant's ability to effectively extract breast milk. These combined factors frequently contribute to premature discontinuation of breastfeeding.

For neonates presenting with a thin, shortened frenulum that demonstrably impairs sucking function and results in inadequate weight gain, immediate frenulotomy—involving a precise transverse incision of the mucosal fold—represents the intervention of choice. This procedure is optimally performed within the initial postnatal days, though may be appropriately deferred to subsequent weeks or, provided the frenulum is a mucosal fold. The intervention is routinely conducted in either maternity ward settings or outpatient clinics, requiring no suturing due to the minimal nature of the surgical site. In cases where examination reveals a thickened, fibrous frenular band, more comprehensive surgical correction through frenuloplasty becomes necessary, with such procedures typically scheduled during early infancy to ensure optimal functional outcomes.

**Conclusions.** The study revealed a substantial prevalence of lingual frenulum developmental anomalies among newborns, with these anatomical variations demonstrating clear correlation with impaired breastfeeding establishment. These findings demonstrate that optimal management requires a comprehensive interdisciplinary approach to diagnosis and treatment for complete medical and social rehabilitation of affected infants. Early detection through professional examination, combined with accurate multidisciplinary evaluation, enables timely intervention that directly facilitates successful breastfeeding, proper weight gain, and supports normal infant development—ultimately improving quality of life outcomes. Of particular importance are targeted educational initiatives focused on maternal populations, with special consideration given to primiparous mothers, regarding early signs of feeding difficulties and available interventions.

**Keywords:** Ankyloglossia; Short Lingual Frenulum; Frenulotomy; Breastfeeding.

#### Контактна інформація:

**Твердовська Жанна Григорівна** – лікар стоматолог-терапевт, дитячий стоматолог Центру сімейної стоматології Стемма (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** jjannnet@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0004-5270-9262>

**Кіцак Тетяна Степанівна** – к. м. н., доцент, доцент кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** kitsak\_tetiana@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-1253-8919>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=I-3679-2018>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/57216310112>

**Митченко Марія Петрівна** – к. м. н., доцент, доцент кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** mytchenok\_mariia@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-2454-3021>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219003267>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-5517-2017>

**Загородня Катерина Григорівна** – лікар-резидент сімейної медицини Корнстоун Госпіталь, Моргантаун (США)

**e-mail:** katatverdovska@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0007-0292-0037>

**Рогальова Анастасія Ігорівна** – лікар педіатр-неонатолог у відділенні інтенсивної терапії і постінтенсивного виходжування новонароджених дітей при Миколаївському обласному перинатальному центрі (м. Миколаїв, Україна)

**e-mail:** anastasiia04101993@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0001-7307-6140>

#### Contact Information:

**Zhanna Tverdovska** – Dentist-therapist, Pediatric dentist Stemma Family Dentistry Center (Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** jjannnet@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0004-5270-9262>

**Kitsak Tetiana** – candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the department of Pediatric Dentistry of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** kitsak\_tetiana@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-1253-8919>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=I-3679-2018>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/57216310112>

**Mariia Mytchenok** – candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the department of Pediatric Dentistry of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** mytchenok\_mariia@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-2454-3021>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219003267>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-5517-2017>

**Kateryna Zahorodnia** – Resident physician family medicine doctor, Cornerstone Care Community Health Center (Morgantown, USA)

**e-mail:** katatverdovska@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0007-0292-0037>

**Anastasiia Rohaliova** – Pediatrician-neonatologist in the intensive care unit and post-intensive care unit Nursing newborns at the Perinatal Center (Mykolaiv, Ukraine).

**e-mail:** anastasiia04101993@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0001-7307-6140>



Надійшло до редакції 05.05.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

УДК: 616.423-007.24-031-053.2-085-089  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.10

## MODERN APPROACHES IN TREATMENT OF LYMPHATIC MALFORMATIONS IN CHILDREN

I. Benzar<sup>1,2</sup>, R. Mamedov<sup>1,2</sup>

Bogomolets National Medical University<sup>1</sup>,  
National children's specialized hospital «OKHMATDYT»<sup>2</sup>  
(Kyiv, Ukraine)

### Summary.

Lymphatic malformations (LMs) represent a prevalent subtype of vascular anomalies associated with significant morbidity in pediatric patients. Clinical manifestations, disease progression, and prognosis correlate with cyst size and anatomical location. However, optimal therapeutic strategies remain incompletely defined.

**The aim of this study** was to analyze the clinical presentation, complications, and treatment outcomes of LMs in children.

**Methods.** This retrospective, non-randomized case series included 259 patients with LMs who underwent hospital treatment at a single center between 2014 and 2024.

**Results.** The majority of patients presented with LMs during the first two years of life (81,5%), and a significant number were diagnosed prenatally (15,83%). Cervicofacial LMs were the most common type (52,51%), with mediastinal involvement observed in 11.9% of cases. Airway obstruction necessitated tracheostomy in 4.2% of patients. Abdominal and retroperitoneal LMs were diagnosed in 43 (19,1%) while external genitalia involvement was noted in 17 (6,56%) patients. Sclerotherapy was the primary treatment for head and neck LMs (117/136 (86,03%)), whereas surgical resection was more frequently employed for abdominal LMs (32/43 (74,42%)) and external genitalia LMs (10/26 (38,46%)). Extremity, axillary, and truncal LMs were predominantly managed with sclerotherapy. Systemic sirolimus therapy was administered in 3.1% of cases (n=8) with complicated LMs, resulting in symptomatic improvement in 78.5% of these patients, though no complete resolutions were achieved.

**Conclusion.** Common LM complications included inflammation and intralesional bleeding with mass effect. Surgical resection proved effective for abdominal and external genitalia LMs but carried potential risks for cervicofacial and limb LMs. mTOR inhibitor therapy demonstrated efficacy in complex cases. A multidisciplinary approach remains essential for LM management, with further refinement of treatment strategies required to optimize outcomes.

**Keywords:** Vascular Anomalies; Lymphatic Malformations; Children; Cclerotherapy; Curgical Treatment; mTOR Inhibitors.

### Introduction

Lymphatic malformations (LMs) encompass a spectrum of disorders with heterogeneous clinical presentations, disease courses, and prognoses. Cystic LMs represent the most prevalent subtype. Classification by cyst size has clinical relevance, as macrocystic LMs demonstrate superior treatment responsiveness to both surgical intervention and sclerotherapy compared to microcystic LMs, whose infiltrative growth pattern often precludes effective therapy [1].

This article presents our institutional experience in managing cystic LMs, with particular emphasis on complications and therapeutic approaches. We demonstrate that clinical variability stems not only from anatomical location and cyst size, but also from complication status and relationship to major lymphatic collectors. While sclerotherapy remains the gold standard for cystic LMs [2], surgical resection maintains clinical utility, particularly for abdominal lesions. Emerging evidence supports mTOR inhibitors as targeted therapy for complex cases [3].

The introduction of mTOR inhibitors may herald a new paradigm in managing severe, complicated LMs, given their promising therapeutic profile [4].

### Materials and methods

The Committee on Clinical Investigation at Bogomolets National Medical University approved this study, which was conducted in compliance with Good Clinical Practice (ICH-GCP) guidelines and the Declaration of Helsinki [5]. Written informed consent was obtained from all participants' parents/legal guardians, with the approval of the study protocol granted by the Local Ethics Committee.

Statistical analysis utilized R software (version 4.2.2, 2022-10-31 Continuous variables with normal distribution

are presented as arithmetic mean (M) ± standard error (m) (M±m); other data are reported with 95% confidence intervals.

Study design: retrospective nonrandomized case series.

In total, 259 patients with cystic LMs who underwent hospital treatment within a single center between December 2014-December 2024 were included in the study.

Inclusion criteria comprised: age less than 18 years old, ≥6-month follow-up, centralized diagnostic/therapeutic management, and absence of malignant neoplasms.

Standardized evaluation included: demographic characteristics, disease onset age, anatomical localization, clinical manifestations, complications, prior treatments, therapeutic outcomes, current treatments and procedure-related adverse events. Diagnostic protocols incorporated grayscale ultrasonography with color/spectral Doppler for initial screening and surveillance. MRI was performed at the beginning of treatment (n=239) and at following treatment stages (n=155). Contrast-enhanced CT (n=23) was reserved for acute airway compromise or osseous involvement assessment. Histopathological confirmation (n=59) required positivity for podoplanin (lymphatic endothelial marker recognized by antibody D2-40) in resected specimens.

OK-432 (Picibanil), bleomycin, or their combination were utilized for sclerotherapy. Under ultrasound guidance, the procedure involved cystic cavity puncture, fluid aspiration (with subsequent cytological confirmation), and sclerosing agent administration. Laparoscopic guidance was employed for patient's safety during sclerotherapy of extensive intraabdominal/retroperitoneal cystic LMs. Dosing regimens were: OK-432 at 0.5-1 KE per session (12-24 week intervals); bleomycin at 0.5-1.0 mg/kg per session (8-12 week intervals), not exceeding 5.0 mg/kg annually.

The mTOR inhibitor sirolimus was administered both systemically (initial dose 0.8 mg/m<sup>2</sup> twice daily, target serum level 5-15 ng/mL [6]) and topically (0.2% gel twice daily).

All systemic therapy recipients received trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis pneumonia* prophylaxis, with biweekly laboratory monitoring.

Treatment efficacy was quantified by percentage LM volume reduction  $\geq 6$  months post-treatment, categorized as: excellent (90-100%), good (60-89%), satisfactory (20-59%), or absent (0-19%).

## Results

Patient demographics and other characteristics are presented in Table 1. A slight male predominance can be observed. Although presentation ages varied, 81.1% (n=210) manifested within the first two years of life, including 15.8% (n=38) with prenatal diagnosis via routine ultrasonography. Among prenatal cases, 5.3% (n=2) required fetal MRI for suspected airway compromise, with one EXIT procedure performed. Cervicofacial localization predominated (52.51%), without left-sided predominance despite thoracic duct anatomy (Figure 1).

**Table 1**

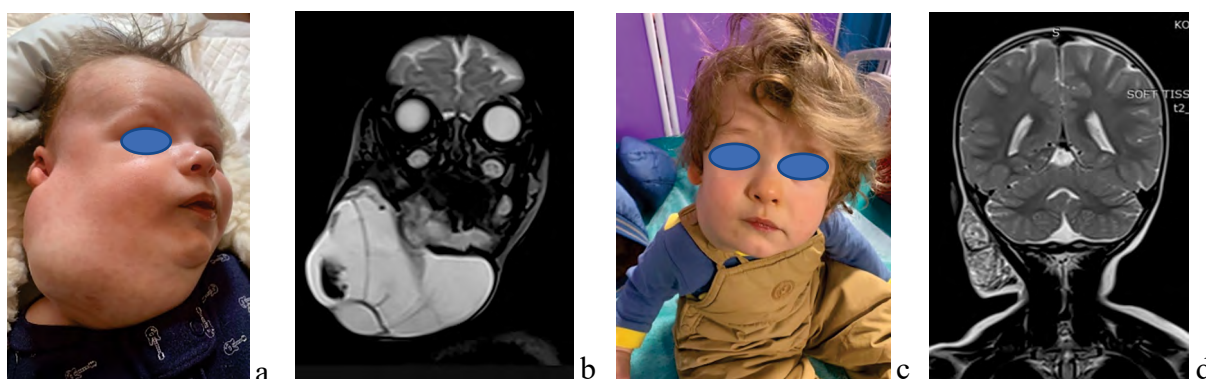
**Demographic and clinical characteristics of patients with lymphatic malformations (n=259)**

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| Total group n=259                               |
| Gender                                          |
| Male 142 (54.83%)                               |
| Female 117 (44.17%)                             |
| Age at Disease Onset                            |
| Prenatally 41 (15.83%)                          |
| Immediately postnatally 78 (30.12%)             |
| between 1-5 years 91 (35.14%)                   |
| between 6-12 years 27 (10.42%)                  |
| > 12 years 22 (8.49%)                           |
| Anatomical Distribution                         |
| Head and neck 136 (52.51%)                      |
| Abdominal/retroperitoneal locations 43 (16.60%) |
| Axillar 11 (4.25%)                              |
| Extremities 24 (9.27%)                          |
| Thoracic/abdominal wall 9 (3.47%)               |
| Perineum 9 (3.47%)                              |
| Multiple lesions 10 (3.86%)                     |
| External genitalia 17 (6.56%)                   |
| Clinical Variants                               |
| Cystic (common) form 244 (94.21%)               |
| Generalized lymphatic anomaly (GLA) 5 (1.93%)   |
| Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) 3 (1.16%)    |
| LM in GSD 3 (1.16%)                             |
| Congenital telangiectatic LM (CTLM) 4 (1.54%)   |
| Primary Patients 212 (82.2%)                    |
| Treatment History                               |
| $\beta$ -blocker therapy 3 (1.16%)              |
| Systemic steroids 1 (0.39%)                     |
| Surgical management 36 (13.9%)                  |
| Lesion-related Complications                    |
| Airways compression 17 (12.5%)                  |
| Proptosis 4 (1.54%)                             |
| Acute exophthalmos 2 (0.77%)                    |
| Mucosal lymphorrhea 8 (3.09%)                   |
| Cutaneous lymphorrhea 18 (6.95%)                |
| Coagulation disorders 5 (1.93%)                 |
| Chyloperitoneum 1 (0.39%)                       |
| Chylopericardium 3 (1.16%)                      |
| Chylothorax 5 (1.93%)                           |
| Osseous involvement 11 (4.25%)                  |

Most cases (82.2%, n=212) represented initial presentations, while 18.2% (n=47) had prior interventions: surgical (17.0%, n=44) or medical (1.2%, n=3;  $\beta$ -blockers n=3, steroids n=1). Previous treatment complications included: facial nerve palsy (n=2), phrenic nerve injury (n=1), lymphorrhea-associated vesicles (n=18), and deforming scars (n=22).

The incidence and severity of LM complications correlated strongly with anatomical localization. Among 136 patients with cervicofacial and mediastinal cystic

LMs, airway compression developed in 12.5% (n=17). Clinical manifestations ranged from transient stridor (5.1%, n=7) to complete airway obstruction requiring tracheostomy (4.4%, n=6), with 2.9% (n=4) necessitating emergency surgical intervention for acute respiratory failure. All tracheostomies were performed prior to definitive treatment. Bilateral involvement and mediastinal extension were identified as primary risk factors for clinically significant airway compromise.



**Figure 1. Cervicofacial LM before (A, B) and after (C, D) sclerotherapy.**

Ophthalmic complications included proptosis secondary to upper eyelid infiltration (n=4), carrying substantial risk of amblyopia development without prompt intervention. Bleomycin sclerotherapy demonstrated particular efficacy in these cases. Two patients developed acute exophthalmos from retrocanal orbital lesions.

Oral cavity involvement manifested as mucosal vesicles with lymphorrhea in 5.9% (n=8) of cervicofacial cases, with associated macroglossia and open-bite deformity in five instances.

Cutaneous lymphorrhea affected 7.0% (n=18) of the total cohort, predominantly (77.8%, n=14) following incomplete surgical resection. Anatomical distribution of cutaneous involvement included extremities (n=7), perineum (n=3), and facial regions (n=3).

Coagulopathy, characterized by marked D-dimer elevation (>5×ULN) with mild hypofibrinogenemia, was identified in 1.9% (n=5) of patients with extensive LMs.

The most severe complications arose from lymphatic leakage, intralesional hemorrhage, and inflammatory-mediated mass effect, particularly in mediastinal LMs.

Chylothorax developed in two patients with massive thoracoabdominal LMs (one postoperatively). Surgical exploration revealed cisterna chyli injury as the etiology of postoperative chylous leakage. Mediastinal involvement was documented in 7.0% (n=18) of cases, comprising isolated lesions (11.1%, n=2), combined cervicofacial-mediastinal disease (61.1%, n=11), and concurrent truncal involvement (11.1%, n=2). Acute hemorrhage within mediastinal LMs precipitated respiratory compromise in 16.7% (n=3), requiring emergent surgical management (complete excision in one case, debulking procedures in two) with successful outcomes.

Therapeutic approaches for LMs included sclerotherapy (n=149, 57.5%), surgical excision (n=49, 18.9%), combined sclerotherapy and surgery (n=25, 9.7%), and sirolimus therapy (n=4, 1.5%), with systemic sirolimus administered to 8 patients and topical sirolimus gel applied in 2 cases.

Sclerosing agents comprised OK-432 (49.1%, n=80), bleomycin (19.3%, n=50), and their combination (12.7%, n=33). Both agents demonstrated good tolerability, though OK-432 was associated with allergic skin rash (1.3%, n=1/80) and edema requiring decompression (5.0%, n=4/80). Bleomycin-related adverse events included local infection (1.2%, n=1/83), predominantly with oral mucosa applications, and hyperpigmentation (2.4%, n=2/83).

Cervicofacial LMs were managed primarily with sclerotherapy (86.0%, n=117/136), utilizing OK-432

(55.4%, n=62), bleomycin (25.0%, n=28), or combination therapy (19.6%, n=22). Surgical intervention was required in 2.9% (n=4) for atypical histopathology (n=2), recurrent inflammation (n=1), or OK-432 allergy (n=1). Combined approaches (9.6%, n=13) involved sclerotherapy with adjunctive procedures: tracheostomy with mass resection (n=3), partial glossectomy for macroglossia (n=3), intraorbital LM resection for exophthalmos (n=1), and debulking of residual masses (n=6). Spontaneous regression occurred in 2.2% (n=3). Mediastinal-extending cervicofacial LMs were treated with sclerotherapy alone (54.5%, n=6/11), sclerotherapy with tracheostomy (27.3%, n=3), or combined sclerotherapy and mediastinal resection (18.2%, n=2).

Treatment outcomes for cervicofacial LMs were excellent (50.7%, n=69), good (34.6%, n=47), or satisfactory (14.7%, n=20), with no mortality. Macrocystic LMs demonstrated superior outcomes, particularly unilateral cases showing 100% excellent/good results, including 81.2% (n=52/64) requiring single sclerotherapy sessions. Microcystic variants, especially upper lip localization, showed poorer response (10-30% regression). Prior incomplete resection predicted worse outcomes, with satisfactory results in 31.3% (n=5/16) of such cases.

Three (81.8%) of 11 patients with axillary LMs underwent sclerotherapy, with OK-432 used in 9 (60.0%) cases and OK-432 combined with bleomycin in 2 cases. Excellent results were achieved in 8 (72.7%) patients and good results in 2 (18.2%) patients. In 2 patients who had undergone prior debulking procedures, sclerotherapy proved insufficiently effective, but topical application of 0.2% sirolimus gel successfully controlled skin lesion progression.

Among 24 patients with extremity LMs, 10 presented as primary cases while 8 had previous surgical interventions. Notably, all patients with prior procedures developed complications, including incision scar vesicles (n=7), lymphedema (n=2), and prolonged lymphorrhea (>30 days, n=3). Treatment approaches included sclerotherapy (54.2%, n=13) and surgical excision (4.2%, n=1).

Abdominal and retroperitoneal LMs were diagnosed in 39 (15.1%) children, with isolated lesions in 92.3% (n=36) and combined mediastinal involvement in 7.7% (n=3). Surgical management included: complete laparoscopic resection (41.0%, n=16), video-assisted transumbilical bowel resection (16.4%, n=6), and primary laparotomy (n=5). Five cases required conversion to laparotomy due to previous surgeries or severe inflammatory processes. Sclerotherapy was employed for 4 retroperitoneal LMs,

including one case with thoracic duct connection via cisterna chyli managed with laparoscopic-guided sclerotherapy.

Splenic lesions required splenectomy in one patient for refractory pain, while two patients were managed conservatively. Treatment outcomes for abdominal LMs included excellent (76.9%, n=30), good (17.9%, n=7), satisfactory (5.1%, n=2), and unsatisfactory (2.3%, n=1) results.

Systemic sirolimus therapy was administered to 8 (3.1%) patients with complicated cases: cervicofacial and mediastinal cystic LMs with upper airway obstruction (n=2), thoracoabdominal LMs complicated by chylothorax (n=2), extensive chest wall lesions with mediastinal extension (n=2), and external genitalia/perineal LMs (n=2). Clinical improvement (symptom reduction, decreased LM size, and cosmetic enhancement) was observed in 78.5% (n=7/8) of cases, though no complete resolutions were achieved. Treatment duration ranged from 6 to 24 months (median 7±2.4 months). One 2-year-old patient with extensive abdominal/retroperitoneal LMs and postsurgical chylothorax succumbed to secondary immunodeficiency and sepsis.

Sirolimus-related adverse events included oral mucositis (n=2), dyslipidemia (n=2), and leukopenia (n=1). Mucositis responded to topical antiseptics, while dyslipidemia was managed with dietary modification.

The leukopenic episode (occurring in an infant) resolved after temporary sirolimus discontinuation, with subsequent uneventful therapy continuation.

All 26 patients with external genitalia/perineal LMs received individualized treatment. Sclerotherapy (inducing obliteration of pathological lymphatic vessels) was performed in 4 cases. Surgical intervention (partial/complete resection for functional and aesthetic improvement) was undertaken in 9 patients. Two patients received systemic sirolimus (mTOR inhibitor therapy targeting abnormal lymphatic proliferation). This multimodal approach achieved pathological regression while minimizing recurrence risk.

The assessment of treatment efficacy demonstrated positive outcomes in most cases. Complete resolution of clinical manifestations or only minimal residual symptoms with no functional impairment was observed in 7 patients (26.9%), indicating an excellent treatment outcome. A significant improvement with minimal residual symptoms, classified as a good outcome, was achieved in 12 patients (46.2%). A satisfactory outcome, characterized by partial regression of the pathological process, was recorded in 7 cases (26.9%).

The choice of treatment modality for LMs should be guided by their anatomical localization, as highlighted in Table 2.

**Table 2**

**Treatment of cystic (common) LMs according to anatomical localization**

| Anatomical localization                     | Sclerotherapy | Surgery     | Systemic Sirolimus | Combined                                         | Spontaneous regression, observation |
|---------------------------------------------|---------------|-------------|--------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Head and neck<br>Total 136                  | 117 (86,03%)  | 4(2,94%)    |                    | 13 (9,56%)<br>(sclerotherapy and surgery)        | 2 (1,47%)                           |
| Abdominal and retroperitoneal<br>Total 43   | 5 (11,63%)    | 32 (74,42%) | 2 (4,65%)          | 4 (9,30%)<br>(sclerotherapy and surgery)         | -                                   |
| Axillar<br>Total 11                         | 9 (81,82%)    |             |                    | 2 (18,18%) (sclerotherapy and topical Sirolimus) |                                     |
| Extremities<br>Total 24                     | 13 (54,17%)   | 1 (4,17%)   |                    | 1 (4,17%)                                        | 9 (37,5%)                           |
| External genitalia and perineum<br>Total 26 | 5 (19,23%)    | 10 (38,46%) | 2 (7,69%)          | 5 (19,23%)<br>(sclerotherapy and surgery)        | 4 (15,38%)                          |

Multivariate analysis revealed that treatment outcomes for cystic LMs were primarily determined by LM subtype and prior treatment history. Patients with macrocystic LMs demonstrated superior treatment outcomes ( $p<0.005$ ). Previous therapeutic interventions were associated with

reduced treatment efficacy ( $p<0.005$ ), while lymphatic leakage and mediastinal involvement correlated with poorer prognosis.

The overall results of cystic LM treatment are summarized in Table 3.

**Table 3**

**Results of treatment**

| Anatomical localizations                      | Excellent    | Good        | Satisfactory | Pure      |
|-----------------------------------------------|--------------|-------------|--------------|-----------|
| Head and neck<br>Total 136                    | 69 (50,74%)  | 47 (34,56%) | 20 (14,71%)  | 0         |
| Abdominal and retroperitoneal<br>Total 39     | 30 (76,92%)  | 7 (17,95%)  | 2 (5,13%)    | 0         |
| Axillar<br>Total 11                           | 8 (72,73%)   | 2 (18,18%)  | 1 (9,09%)    | 0         |
| Extremities<br>Total 24                       | 3 (12,5%)    | 18 (75%)    | 3 (12,5%)    | 0         |
| External genitalia and perineum<br>Total 26   | 7 (26,92%)   | 12 (46,15%) | 7 (26,92%)   | 0         |
| Other, including multiple lesions<br>Total 23 | 6 (26,09%)   | 9 (39,13%)  | 7 (30,43%)   | 1 (4,35%) |
| Total 259                                     | 123 (47,49%) | 95(36,68%)  | 40 (15,44%)  | 1 (0,39%) |

## Discussion

When characterizing cystic LMs, their principal clinical features include: an incidence of 1 per 4000-16000 live births [7,8], predominant localization in anatomical regions containing major lymphatic collectors – specifically the head and neck region (45-53%) [1,9] (corresponding to the thoracic duct venous angle junction) and abdominal cavity (cisterna chyli area where abdominal lymphatic tributaries converge) [10]. While disease onset typically occurs within the first two years of life, clinical manifestations may emerge at any age [1,8]. Our findings align with published data [11]: 62.5% of cases involved cervicofacial localization, 17.9% demonstrated abdominal/retroperitoneal involvement, 70.7% manifested within the first two years of life, while 6.3% presented after age 12. Prenatal diagnosis was established in 15.8% of cases [12].

Historically, surgical excision represented the sole therapeutic option for cystic LMs, though outcomes were frequently suboptimal. Cervicofacial LM resection has been associated with complication rates of 12-33% and recurrence rates of 15-53% [9,13]. Recurrences and complications typically result from inadequate preoperative evaluation or suboptimal treatment planning. Surgeons must remain vigilant for unexpected anatomical findings [14]. In our cohort, 80% of patients experiencing residual masses or postoperative complications had undergone procedures without preoperative CT or MRI.

The efficacy of surgery in achieving satisfactory cosmetic outcomes for cervicofacial LMs remains questionable. Procedural planning must account for several pathological characteristics: fascial plane adherence, tissue infiltration, and anatomical distortion by LMs. Iatrogenic injury to neurovascular structures during resection of benign lesions represents an unacceptable risk [15]. Furthermore, postoperative progression of facial asymmetry occurred in 31.3% of cases in our series, with lymphatic vesicle adhesion to surrounding tissues and scar formation representing additional concerns [16].

While no standardized treatment protocol exists for cystic LMs, sclerotherapy has emerged as a predominant therapeutic approach in recent decades [2,9,17]. Current literature consistently reports superior outcomes for macrocystic LMs regardless of sclerosing agent selection [9,17,18]. In our clinical practice, both OK-432 and bleomycin demonstrated favorable efficacy profiles with minimal adverse effects.

Most LMs present as isolated lesions that do not threaten pediatric viability, particularly small localized variants demonstrating spontaneous regression in 2.8% of cases. This observation supports conservative management strategies, as therapeutic interventions in young children carry inherent risks given the frequent proximity of LMs to vital structures governing respiration, deglutition, auditory, and visual functions. Clinicians must recognize that complete LM eradication may not always be achievable. In many instances, vigilant observation («watch and wait» strategy) proves preferable to premature intervention without comprehensive pathological understanding, which may precipitate detrimental outcomes [19]. Our data indicate a mean treatment initiation age of  $3.9 \pm 3.6$  years (95% CI), consistent with published norms of 3.4 years [15].

Traditional pathophysiological models attributed LM development to lymphatic network maturation defects resulting in dilated, dysfunctional channels lacking smooth muscle components. Contemporary molecular research has identified somatic genetic abnormalities within malformation tissue as the fundamental etiology [7,13].

Specifically, somatic mutations in PIK3CA (encoding phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) frequently occur in isolated lymphatic malformations and certain vascular malformations with lymphatic components [20]. These discoveries substantiate the pivotal role of PI3K/mTOR pathway dysregulation in vascular morphogenesis, rationalizing mTOR inhibitor therapy. Since the inaugural 2011 report of sirolimus application for LMs [21], subsequent case series [9,22-23] and a prospective multicenter trial [20] have corroborated its therapeutic potential. However, methodological limitations persist, including heterogeneous patient populations compromising statistical rigor. Critical questions remain regarding optimal treatment duration, toxicity mitigation, and long-term oncological risks (particularly cutaneous malignancies and lymphoproliferative disorders) [24]. Dosing protocols exhibit minor variability across studies, though most employ an initial regimen of 1.6 mg/m<sup>2</sup> divided twice daily [4,21], which we have adopted. Therapeutic drug monitoring targets 5-15 ng/mL plasma concentrations, supported by 76% of reviewed literature (19/25 sources) [13]. Our protocol mandated 10% dose escalation for subtherapeutic levels (<5 ng/mL), while maintaining concentrations below the 20 ng/mL toxicity threshold [13]. Therefore, deviations in sirolimus clearance must be carefully monitored in pediatric patients as they reflect drug metabolism capacity. The most comprehensive sirolimus dosing guidelines originate from pharmacologists at Cincinnati Children's Hospital Medical Center [3]. Target plasma concentrations of 5-15 ng/mL were achieved within 2-3 months in 94% of patients aged 3 months to 18 years. For children >2 years, the average dose required to maintain ~10 ng/mL was 1.8 mg/m<sup>2</sup> twice daily (range 0.8-2.9 mg/m<sup>2</sup>), while infants (3 weeks-2 years) required 0.7-1.6 mg/m<sup>2</sup> twice daily. Both literature evidence and our data indicate heightened sirolimus toxicity risks in younger populations. In our cohort, leukopenia developed in one 12-month-old patient, with no marrow suppression observed in others. Notably, the first reported sirolimus-related fatalities occurred in 2018: two infants with kaposiform hemangioendothelioma developed fatal Pneumocystis pneumonia [25], emphasizing the critical importance of prophylaxis.

Our experience demonstrates sirolimus efficacy in giant LMs, consistent with recent publications. However, prognosis significantly worsens with concurrent chylothorax, mediastinal involvement, or airway compromise [3].

## Conclusions

LMs exhibit remarkable clinical heterogeneity, from incidental findings to life-threatening masses.

Common complications include inflammatory episodes, intralesional hemorrhage with mass effect, sepsis, and hemorrhagic shock.

Current therapeutic options include surgical resection, sclerotherapy, and emerging targeted therapies. While surgery remains preferred for abdominal and genital LMs, its application

for cervicofacial and extremity lesions carries substantial risks of recurrence, complications, and suboptimal cosmesis. mTOR inhibitors show particular promise for complex cases.

These findings validate multidisciplinary management while highlighting the need for optimized treatment protocols to improve long-term outcomes.

**Keywords:** Vascular Anomalies; Lymphatic Malformations; Children; Sclerotherapy; Surgical Treatment; mTOR Inhibitors.

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

## References:

1. Hyvonen H, Salminen P, Kyrklund K. Long-term outcomes of lymphatic malformations in children: An 11-year experience from a tertiary referral center. *J Pediatr Surg.* 2022;57(12):1005-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.07.024>. PMID: 35973860.
2. Moussa RM, Oseni AO, Patel S, Mailli L, Morgan R, Ratnam LA. Outcome evaluation for the treatment of low flow venous and lymphatic malformations. *CVIR Endovasc.* 2024;7(1):84. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42155-024-00493-z>. PMID: 39612035 PMCID: PMC11607242.
3. Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics.* 2016;137(2): e20153257. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3257>. PMID: 26783326 PMCID: PMC4732362.
4. Wiegand S, Dietz A, Wichmann G. Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(8):3801-10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07378-8>. PMID: 35526176 PMCID: PMC9249683.
5. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>. PMID: 24141714.
6. Saibene AM, Rosso C, Felisati G, Pignataro L, Schindler A, Ghilardi G, et al. Sirolimus treatment for paediatric head and neck lymphatic malformations: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(8):3529-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07991-1>. PMID: 37115326 PMCID: PMC10313583.
7. Lee SY, Loll EG, Hassan AS, Cheng M, Wang A, Farmer DL. Genetic and Molecular Determinants of Lymphatic Malformations: Potential Targets for Therapy. *J Dev Biol.* 2022;10(1):11. DOI: <https://doi.org/10.3390/jdb10010011>. PMID: 35225964 PMCID: PMC8883961.
8. Petkova M, Ferby I, Makinen T. Lymphatic malformations: mechanistic insights and evolving therapeutic frontiers. *J Clin Invest.* 2024;134(6): e172844. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci172844>. PMID: 38488007 PMCID: PMC10940090.
9. Zobel MJ, Nowicki D, Gomez G, Lee J, Howell L, Miller J, et al. Management of cervicofacial lymphatic malformations requires a multidisciplinary approach. *Pediatr Surg.* 2021;56(5):1062-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.09.017>. PMID: 33982660.
10. Trenor CC, 3rd, Chaudry, G. Complex lymphatic anomalies. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(4):186-90. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.07.006>. PMID: 25241096.
11. Lee S, Luhar A, Miller J. Lymphatic Malformations: Review of Diagnosis and Management for the Interventional Radiologist. *Semin Intervent Radiol.* 2024;41(4):389-403. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791281>. PMID: 39524235 PMCID: PMC11543113.
12. Le Boulanger N, Bisdorff A, Boccara O, Domp Martin A, Guibaud L, Labreze C, et al. French national diagnosis and care protocol (PNDS, protocole national de diagnostic et de soins): cystic lymphatic malformations. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02608-y>. PMID: 36639640 PMCID: PMC9837920.
13. Kamhieh Y, Mitra R, Burnett T, Jones H, Roblin G, Hall A. Sirolimus for Pediatric Cervicofacial Lymphatic Malformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope.* 2024;134(5):2038-47. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.31091>. PMID: 37812168.
14. Kumar P, Sengar M, Mohta A. Atypical scrotal masses: Surgical surprise. *Trop Doct.* 2022;52(1):116-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/00494755211036588>. PMID: 34369826.
15. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Pediatr Int.* 2020;62(3):257-304. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.14077>. PMID: 32202048 PMCID: PMC7232443.
16. Kalwani, NM, Rockson, SG. Management of lymphatic vascular malformations: a systematic review of the literature. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(4):1077-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.01.013>. PMID: 33540133.
17. Kulungowski AM, Patel M. Lymphatic malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29(5):150971. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150971>. PMID: 33069296.
18. Fasching G, Dollinger C, Spindel S, Tepeneu NF. Treatment of lymphangiomas by means of sclerotherapy with OK-432 (Picibanil®) is safe and effective – A retrospective case series. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;81:104531. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104531>. PMID: 36147081 PMCID: PMC9486752.
19. Morgan P, Keller R, Patel K. Evidence-Based Management of Vascular Malformations. *Facial Plast Surg.* 2016;32(2):162-76. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1581141>. PMID: 27097138.
20. Maruani A, Tavernier E, Boccara O, Mazereeuw-Hautier J, Leducq S, Bessis D, et al. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: The Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(11):1289-98. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3459>. PMID: 34524406 PMCID: PMC8444064.
21. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(6):1018-24. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.23124>. PMID: 21445948.
22. Benzar IM, Levytskyi AF, Diehtiarova DS, Godik OS, Dubrovin OG. Likuvannia limfatychnykh malfomatstii u ditei: 10-richnyi dosvid [Treatment of lymphatic malformations in children: 10 years of experience]. *Paediatric Surgery (Ukraine).* 2022;2:5-14. DOI: <https://doi.org/10.15574/PS.2022.75.5> (in Ukrainian)
23. Szhafir I, Teplisky D, Lambert G, Affranchino N, Weller S, Imizcoz FL, et al. The Impact of Adjuvant Sirolimus Therapy in the Surgical Management of Scrotal Slow-Flow Vascular Malformations. *Urology.* 2021;147:270-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.08.051>. PMID: 32920033.
24. Hortlund M, Arroyo Muhr LS, Storm H, Engholm G, Dillner J, Bzhalava D. Cancer risks after solid organ transplantation and after long-term dialysis. *Int J Cancer.* 2017;140(5):1091-101. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30531>. PMID: 27870055.
25. Ying H, Qiao C, Yang X, Lin X. A Case Report of 2 Sirolimus-Related Deaths Among Infants With Kaposiform Hemangioendotheliomas. *Pediatrics.* 2018;141(Suppl 5):S425-9. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2919>. PMID: 29610165.

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ В ЛІКУВАННІ ЛІМФАТИЧНИХ МАЛЬФОРМАЦІЙ У ДІТЕЙ

*I. Бензар<sup>1,2</sup>, Р. Мамедов<sup>1,2</sup>*

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця<sup>1</sup>,  
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ»<sup>2</sup>  
(м. Київ, Україна)

### Резюме.

Лімфатичні мальформації (ЛМ) є поширеним типом лімфатичних мальформацій, які можуть спричинити значну захворюваність у дітей. Клінічна картина, перебіг і прогноз ЛМ варіюють залежно від розміру і локалізації кіст. Однак оптимальна стратегія лікування ЛМ ще не до кінця встановлена.

Метою цього дослідження був аналіз клінічної картини, ускладнень та результатів лікування ЛМ у дітей.

Методи. Ця ретроспективна не рандомізована серія випадків включала 259 пацієнтів з ЛМ, які проходили стаціонарне лікування в одному центрі в період з 2014 по 2024 роки.

**Результати.** У більшості пацієнтів ЛМ були виявлені протягом перших двох років життя (81,5%), а значна кількість була діагностована пренатально (15,83%). ЛМ голови та шиї були найбільш поширеним типом (52,51%), зі значною часткою середостіння (11,9%). З них 4,2% потребували трахеостомії з приводу обструкції дихальних шляхів. Також відносно поширеними були абдомінальні та заочеревинні ЛМ, діагностовані у 43 (19,1%) дітей, зовнішні статеві органи були залучені у 17 (6,56%). Склеротерапія була найбільш поширеним методом лікування ЛМ голови та шиї (117/136 (86,03%)), тоді як хірургічна резекція частіше застосовувалася для ЛМ черевної порожнини (32/43 (74,42%)) та ЛМ зовнішніх статевих органів (10/26 (38,46%)). Склеротерапію переважно застосовували у хворих з ЛМ кінцівок, пахових та тулупчастих ЛМ. Системну терапію сиролімусом застосовували у невеликої кількості пацієнтів (n=8 (3,09%)) з ускладненими ЛМ. З них у 7/8 (78,5%) пацієнтів спостерігалася поліпшення симптомів, але в жодного не спостерігалася повне зникнення захворювання.

**Висновок.** Поширеними ускладненнями ЛМ є запалення і внутрішньосеансові кровотечі з мас-ефектом. Хірургічне втручання є методом вибору при ЛМ черевної та зовнішніх статевих органів, але потенційно шкідливому при ЛМ шийно-лицевих органів та кінцівок. У складних випадках системна терапія інгібіторами mTOR була ефективною. Мультидисциплінарний підхід є ефективним у лікуванні ЛМ, вимагаючи подальшого удосконалення стратегій для оптимізації результатів.

**Ключові слова:** судинні аномалії; лімфатичні мальформації; діти; склеротерапія; хірургічне лікування; інгібітори mTOR.

### Contact information:

**Iryna Benzar** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Paediatric Surgery, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

**e-mail:** ira\_benzar@yahoo.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7637-7769>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195373257>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/ABU-0165-2022>

**Rashad Mamedov** – Postgraduate Student, Department of Paediatric Surgery, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

**e-mail:** rashadek94@gmail.com

### Контактна інформація:

**Бензар Ірина** – доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

**e-mail:** ira\_benzar@yahoo.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7637-7769>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195373257>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/ABU-0165-2022>

**Мамедов Рашад** – аспірант кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

**e-mail:** rashadek94@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0007-5640-7941>



Received for editorial office on 13/05/2025  
Signed for printing on 25/09/2025

УДК: 618.3-06:616.36:616.98:578.834.1  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.11

## ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ ТА КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА У ВАГІТНИХ

Ю. Б. Якимчук, А. В. Бойчук,  
О. М. Якимчук

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

### Резюме.

Новий тип вірусу (Covid-19) є дуже небезпечним для життя усіх людей, у тому числі для перебігу вагітності. Вагітність – це особливий стан жіночого організму, який супроводжується зниженням імунного захисту і тому вагітна жінка є дуже чутливою до інфекційних захворювань.

**Метою** нашого дослідження було визначення впливу стану печінки вагітної на вірусне інфікування Covid-19.

**Матеріали і методи.** Під нашим спостереженням знаходилося 85 вагітних жінок, які були розподілені на 3 групи. До I групи увійшло 30 вагітних жінок із дисфункцією плаценти, до II групи – 30 вагітних із дисфункцією плаценти та перенесеною коронавірусною хворобою під час вагітності. Контрольну групу складало 25 здорових вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності без ознак акушерських ускладнень. Клінічна оцінка стану пацієнтів оцінювалась за анамнезом, скаргами, лабораторними та інструментальними обстеженнями (загальний та біохімічний аналіз крові, сечі, кардіотокографія та ультразвукове обстеження плода та легень вагітної при підозрі на пневмонію). При проведенні наукових досліджень було збережено основні принципи біоетики. Статистичний аналіз здійснено з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel та «Statistica –10».

**Результати досліджень та їх обговорення.** Коронавірусна інфекція мала середній та важкий ступінь важкості у 18 (59,4%) пацієнтів, що вимагало госпіталізації в клініку, а 12 (39,6%) вагітних мали клінічні прояви гострого респіраторного захворювання, скарги на болі в горлі, загальну слабкість, кашель, підвищення температури тіла до фебрильних значень. У більшості пацієнтів була діагностована одностороння або двобічна полісегментарна вірусна пневмонія з різним відсотком ураження легеневої тканини (від 5 до 30%). У структурі екстрагенітальної патології у половини жінок діагностована анемія, у четверті – ті чи інші захворювання гепатобіліарної системи. Зокрема, у II групі кожна друга жінка мала діагноз анемії, порівняно у I групі анемію вагітних мали лише 20,0% пацієнтів ( $OR=2,8$ ; 95% CI: 1,9-5,6,  $p<0,05$ ). Захворювання гепатобіліарної системи включали: некалькульозний холецистит – 2 (6,6%) випадків, дисфункцію жовчовивідних шляхів – 3 (9,9%) випадків, хронічний вірусний гепатит – 3 (9,9%) випадків та гепатоз вагітних – 2 (6,6%) випадків. При порівнянні шанси ризику розвитку коронавірусної інфекції у групі вагітних з патологією печінки були у 5 разів вище ( $OR=5,0$ ; 95% CI: 6,6-33,3;  $p<0,05$ ). Артеріальна гіпертензія була підтверджена у вагітних II групи у 17 (56,1%) випадках.

Підвищення рівня трансаміназ більше норми реєструвалось майже у 70,0% випадків, тоді як підвищений рівень лужної фосфатази був характерним для 89,0% випадків. Ці дані свідчать, що печінка швидко починає реагувати на інфікування вірусом SARS-CoV-2, що проявляється у порушенні гомеостазу за рахунок згортальної системи, зростанні рівня фібриногену. Рівень С-реактивного білка за наявності коронавірусної хвороби підвищився у вагітних в середньому у 5 разів ( $OR=2,8$ ; 95% CI: 9,5-27,5;  $p<0,05$ ). З ускладнень перебігу вагітності при інфекції Covid-19 у 12 вагітних (39,6%) ( $OR = 7,4$ ; 95% CI: 6,7-49,5;  $p<0,01$ ) спостерігався синдром затримки розвитку плода, у 4 вагітних (13,2%) ( $OR = 5,9$ ; 95% CI: 6,7-39,6,  $p<0,01$ ) – дистрес плода.

**Висновки.** Вагітні жінки з анемією, захворюваннями печінки та артеріальною гіпертензією знаходяться в групі ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2, що супроводжувалося ускладненим перебігом вагітності та відповідними наслідками. Найбільш частим ускладненням під час вагітності були затримка розвитку плода, дистрес плода на фоні фетоплацентарної недостатності та передчасні пологи.

**Ключові слова:** вагітність; захворювання печінки; анемія вагітних; Covid-19.

### Вступ

Наприкінці 2019 року людство вперше зустрілось із новою дуже контагіозною коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2. Враховуючи здатність до швидкого поширення світ назвав це пандемією, смертність від якої коливалась від 6% до 15% у різних країнах світу [1]. За даними літератури захворюваність на Covid-19 з важким перебігом частіше зустрічається у пацієнтів з екстрагенітальною патологією, такою як цукровий діабет, порушення вуглеводного обміну, патологія печінки, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи [4, 7, 11]. Вагітність – це особливий стан жіночого організму, який супроводжується зниженням імунного захисту і тому вагітна жінка є дуже чутливою до ін-

фекційних захворювань. При цьому у різні триместри вагітності інфекційний чинник по-різному впливає на вагітність [10, 16]. Зокрема у першому триместрі – найчастіше тератогенно, проявляючись вадами розвитку певних органів чи систем або повним завмиранням розвитку вагітності, у другому триместрі – точкою прикладання інфекційного чинника є плацента, що супроводжується розвитком амніоніту та багатоводдя, тоді як у третьому триместрі вагітності вже страждає сам плід, адже інфекційний процес уже пройшов всі плацентарні бар'єри і тепер вражає такі чутливі до нього органи і системи як печінка, селезінка та мозкові структури. На ультразвуковому дослідженні ми спостерігаємо збільшені розміри бокових шлуночків.

Для Covid-19 цікавим також виявилось співіснування з іншими родинами вірусів, які проявляли свою силу на тлі постковідного синдрому [13].

**Метою** нашого дослідження було визначення впливу стану печінки вагітної жінки на вірусне інфікування Covid-19.

### Матеріали та методи

Дане дослідження було виконано на базі Тернопільської комунальної міської лікарні № 2 (затверджено Етичною комісією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського – протокол № 61 від 13 листопада 2020 р.). Критерієм включення був діагностований SARS-CoV-2 у терміні від 30 до 34 тижнів гестації. Дослідження виконано у межах НДР «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, державний реєстраційний номер N 0121U100153). Усі учасниці підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Під нашим спостереженням знаходилося 85 вагітних жінок, які були розподілені на 3 групи. До I групи увійшло 30 вагітних жінок із дисфункцією плаценти. До II групи увійшло 30 вагітних з дисфункцією плаценти та SARS-CoV-2, підтвердженим методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). Контрольну групу складало 25 здорових вагітних жінок, які мали фізіологічний перебіг вагітності без ознак акушерських ускладнень. Критерії включення: одноплідна вагітність; гестаційний вік від 32-34 тижнів на момент першого обстеження; наявність клінічних та інструментальних ознак дисфункції плаценти. Критерії виклю-

чення: багатоплідна вагітність; важкі екстрагенітальні захворювання у матері; хронічні інфекції в активній фазі; вроджені вади розвитку плода; відмова від участі у дослідженні. Групи були співставні за основними демографічними та анамнестичними показниками (вік, паритет, індекс маси тіла до вагітності).

Клінічна оцінка стану пацієнтів оцінювалась за анамнезом, скаргами, результатами лабораторних та інструментальних обстежень (загальний та біохімічний аналіз крові, сечі, кардіотокографія, ультразвукове обстеження плода та легень вагітної при підозрі на пневмонію). Комплекс біохімічного аналізу крові включав: рівень лужної фосфатази, холестерину, загального білірубину, аланінамінотрансфераза та аспаратамінотрансферази, альбуміну, лактатдегідрогенази, С-реактивного білка; показники згортальної системи крові, тест ПЛР РНК Sars-Cov-2 мазок із носоглотки.

Статистичний аналіз здійснено з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel та «Statistica –10».

### Результати дослідження та їх обговорення

Перебіг коронавірусної інфекції перебігав у 18 (59,4%) пацієнтів у середній та важкій формі, що вимагало госпіталізації в клініку. Стан 2 (6,6%) вагітних вимагав застосування кисневої підтримки шляхом використання сіпап-маски; у 12 (39,6%) вагітних виявлялися клінічні прояви гострого респіраторного захворювання, що супроводжувалося скаргами на болі в горлі, загальну слабкість, кашель, підвищення температури тіла до фібрильних значень, іноді у пацієнтів була тошнота і рвота – 1 (3,3%) випадків. У більшості пацієнтів була діагностована однібочна або двібочна полісегментарна вірусна пневмонія з різним відсотком ураження легеневої тканини (від 5,0 до 30,0%).

Таблиця 1

Структура екстрагенітальних захворювань у I та II групах обстежених жінок

| Супутні захворювання         | I група |      | II група |      | P     |
|------------------------------|---------|------|----------|------|-------|
|                              | n       | %    | n        | %    |       |
| Анемія вагітних              | 6       | 19,8 | 17       | 56,1 | <0,05 |
| Хвороби печінки              | 2       | 6,6  | 10       | 33,3 | <0,05 |
| Гіпертензія                  | 4       | 13,2 | 6        | 19,8 | >0,05 |
| Хвороби нирок                | 2       | 6,6  | 6        | 19,8 | >0,05 |
| Хронічні захворювання легень | 2       | 6,6  | 3        | 9,9  | >0,05 |
| Гестаційний цукровий діабет  | 2       | 6,6  | 3        | 9,9  | >0,05 |
| Цукровий діабет I типу       | 1       | 3,3  | 1        | 3,3  | >0,05 |

P – достовірність відмінностей між групами

Кожна друга жінка у II групі була з анемією, тоді як у I групі анемію вагітних мали лише 20% пацієнток (OR=2,8; 95%; CI: 19,8-56,1; p<0,05). Захворювання печінки включали в себе проблеми гепатобіліарної системи – некалькульозний холецистит 2 (6,6%), дисфункцію жовчовивідних шляхів – 3 (9,9%), хронічний вірусний гепатит 3 (9,9%) та гепатоз вагітних – 2 (6,6%) випадків. При порівнянні шанси ризику розвитку коронавірусної інфекції у групі вагітних з патологією печінки були у 5 разів вище (OR=5,0; 95%; CI: 6,6-33,3; p<0,05). Артеріальна гіпертензія супроводжувала вагітних II групи у 17 (56,1%) випадків, при

цьому слід зазначити, що гіпертензія вагітних була у більшості пацієнток (OR=2,8; 95%; CI: 19,8-56,1; p<0,05). Переважали у групі жінок із постковідним синдромом вагітні з анемією, патологією печінки та артеріальною гіпертензією вагітних. Хронічні легеневі захворювання не мали достовірної різниці між групами порівняння.

Аналіз лабораторних показників сироватки крові у вагітних з постковідним синдромом показав підвищений рівень лейкоцитів майже у половини пацієнток – 14 (46,2%). Отримані результати з урахуванням груп порівняння представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

## Біохімічні показники сироватки крові у вагітних жінок I та II групи

| Лабораторні показники | Норма     | I група    | II група   | P     |
|-----------------------|-----------|------------|------------|-------|
| ЛФ, од/л              | 80-120    | 160,7±30,5 | 231±19,9   | >0,05 |
| Загальний білок, г/л  | 60-80     | 59,6±5,2   | 61,8±6,8   | >0,05 |
| АЛТ, од/л             | 0-35      | 46,4±30,6  | 105,9±15,3 | <0,05 |
| АСТ, од/л             | 0-35      | 43,3±19,8  | 95,7±12,6  | <0,05 |
| Фібриноген, г/л       | 2-4       | 3,8±1,3    | 4,8±1,6    | >0,05 |
| СРБ, мг/л             | < 5       | 9,5±2,4    | 27,5±2,6   | <0,05 |
| Креатинін,            | 49-90     | 68,4±15,3  | 70,4±3,8   | >0,05 |
| КФК, г/л              | < 171     | 102,6±31,2 | 158,6±34,9 | >0,05 |
| АЧТЧ, с               | 24,0-29,0 | 29, ±3,0   | 30,6±2,9   | >0,05 |

P – достовірність відмінностей між групами та контрольними показниками

Підвищення рівня трансаміназ вище норми реєструвалось майже у 70,0% випадків, тоді як підвищений рівень ЛФ був характерним для 89,0% пацієнток. Ці дані свідчать, що печінка швидко починає реагувати на інфікування вірусом SARS-Cov-2, що проявляється у порушенні гомеостазу згортальної системи крові, підвищенні рівня фібриногену. Рівень С-реактивного

білка в середньому збільшився у 5 разів у вагітних, які мали ознаки інфікування коронавірусною хворобою (OR=2,8; 95% CI: 9,5-27,5; p<0,05).

При ультразвуковому дослідженні вагітних, які перенесли SARS-Cov-2, було виявлено у 4 (13,2%) випадках (OR = 5,9; 95% CI: 6,7-39,6; p <0,001) тяжкі порушення кровотоку в плаценті та пуповині плода (табл.3).

Таблиця 3

## Структура наслідків вагітностей у різних групах вагітних

| Ускладнення                                     | I група |     | II група |       |
|-------------------------------------------------|---------|-----|----------|-------|
|                                                 | n       | %   | n        | %     |
| Кровотечі                                       | 1       | 3,3 | 2        | 6,7   |
| Передчасне відходження навколоплідних вод       | 2       | 6,7 | 7        | 23,1* |
| Прееклампсія                                    | 2       | 6,7 | 4        | 13,2  |
| Затримка внутріутробного розвитку плода         | 2       | 6,7 | 12       | 39,6* |
| Атенатальна загибель плода                      | -       | -   | 4        | 13,2* |
| Фетоплацентарна недостатність з гіпоксією плода | 2       | 6,7 | 15       | 49,5* |
| Дистрес плода                                   | 2       | 6,7 | 4        | 13,2  |
| Передчасні пологи                               | 2       | 6,7 | 12       | 39,6* |

P – \* < 0,05 достовірність між групами

У 12 вагітних (39,6%) (OR = 7,4; 95% CI: 6,7-49,5; p <0,01) було діагностовано синдром затримки розвитку плода, у 4 вагітних (13,2%) (OR = 5,9; 95% CI: 6,7-39,6, p <0,01) за результатами доплерографії пупкової артерії плода було виявлено високорезистентний кровотік без діастолічної частини, що засвідчило загрозливий стан та дистрес плода.

Порівнюючи дані літератури із отриманими нами результатами важливо відмітити, що подібні тенденції реєструвались у різних частинах світу в період пандемії COVID-19 [5, 6], кількість проведених досліджень та публікацій сягає більше кількох сотень щорічно [8]. Інтерес науковців полягає у дослідженні причин важкого чи легкого перебігу хвороби і тривалості прологації постковідного синдрому [9, 14, 15]. Значна частина дослідників схильється до провідної ролі захворювань печінки у прогнозі тяжкості перебігу цієї вірусної інфекції [17]. Як і вірусні гепатити, SARS-Cov-2 є тропним до печінки, що проявляється збільшенням рівня трансаміназ та порушенням коагуляційної системи [13, 14, 15, 17, 19], що спричиняє зростання ускладнень та наслідків під час вагітності [2, 18]. На нашу думку, поясненням під-

вищення активності трансаміназ та рівня лужної фосфатази у вагітних з інфекцією COVID-19 є тропність зазначеної вірусної інфекції до клітин печінки та стінок жовчовивідних шляхів, адже рівень трансаміназ вище норми реєструвався майже у 70,0% випадків, а підвищений рівень лужної фосфатази – у 89,0% пацієнток. Рівень С-реактивного білка при інфікуванні коронавірусною хворобою у вагітних був у середньому у 5 разів вище (OR=2,8; 95% CI: 9,5-27,5; p<0,05).

## Висновки

Вагітні жінки, у яких діагностовано анемію, захворювання печінки та артеріальну гіпертензію, знаходяться в групі ризику щодо інфікування вірусом SARS-Cov-2 щодо ускладненого перебігу вагітності та її результатів. Найбільш частим ускладненням під час вагітності були затримка розвитку плода, дистрес плода на фоні фетоплацентарної недостатності та передчасні пологи.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Література:

1. Vesco KK, Denoble AE, Lipkind HS, Kharbanda EO, DeSilva MB, Daley MF, et al. Obstetric Complications and Birth Outcomes After Antenatal Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. *Obstet Gynecol.* 2024;143(6):794-802. doi: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000005583>. PMID: 38626447; PMCID: PMC11090513.
2. Mirbeyk M, Saghaadeh A, Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(1):5-38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06049-z>. PMID: 33797605; PMCID: PMC8017514.
3. Januszewski M, Ziuzia-Januszewska L, Kudan M, Pluta K, Klapaczynski J, Wierzbę W, et al. Liver damage profile in COVID-19 pregnant patients. *Cell Commun Signal.* 2024 Jan 2;22(1):5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01285-z>. PMID: 38166966; PMCID: PMC10762912.
4. Jahan F, Vasam G, Green AE, Bainbridge SA, Menzies KJ. Placental Mitochondrial Function and Dysfunction in Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4177. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24044177>. PMID: 36835587; PMCID: PMC9963167.
5. Malarkiewicz P, Nowacka U, Januszaniec A, Mankiewicz A, Kozłowski S, Issat T. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy during COVID-19 Pandemic. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(4):676. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina60040676>. PMID: 38674322; PMCID: PMC11052128.
6. Yan M, Zhan Q, Wu X, Zheng C, Liu D. Hepatic dysfunction in individuals with COVID-19 and its impact on pregnancy outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(23): e42745. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000042745>. PMID: 40489829; PMCID: PMC12150951.
7. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6): e237-e260. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003891>. PMID: 32443079.
8. Holden MG, Schmiech KV, Martinez Telleria M, Sun X, Bender WR, Karjane NW. COVID-stasis of Pregnancy: An Increased Prevalence of COVID-19 in Patients with Cholestasis. *Am J Perinatol.* 2024;41(S 01): e3286-e3292. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-2217-8313>. PMID: 38006876.
9. Lamazou F, Oger P, Dieli-Crimi R, Guerin A, Letouzey V, Octernaud S, et al. COVID-19 infection in first trimester of pregnancy marked by a liver cytolysis in a woman previously treated by hydroxychloroquine for repeated implantation failure: a case report. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):845. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05551-0>. PMID: 33198681; PMCID: PMC7667476.
10. Sivalingam D, Ajith Kumar AK, Shashank MR, Murthy PR, Venkatesha Gupta KV. COVID-19 complicating pregnancy: A retrospective study of nine intensive care unit patients. *Obstet Med.* 2024;17(1):28-35. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753495x231169849>. PMID: 38655195; PMCID: PMC10183341.
11. Sathya R, Rajendran J, Sumathi S. COVID-19 and Preeclampsia: Overlapping Features in Pregnancy. *Rambam Maimonides Med J.* 2022;13(1): e0007. DOI: <https://doi.org/10.5041/rmmj.10464>. PMID: 35089126; PMCID: PMC8798587.
12. Mira AR, De Pinho A, Calado-Araujo M, Ferreira C, David D, Enes M, et al. COVID-19 and Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP): A Portuguese Multicentric Retrospective Cohort Study of HDP in SARS-CoV-2 Infected Patients. *Cureus.* 2023;15(3): e36483. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.36483>. PMID: 37090342; PMCID: PMC10118285.
13. Ali FEM, Abd El-Aziz MK, Ali MM, Ghogor OM, Bakr AG. COVID-19 and hepatic injury: cellular and molecular mechanisms in diverse liver cells. *World J Gastroenterol.* 2023;29(3):425-49. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i3.425>. PMID: 36688024; PMCID: PMC9850933.
14. Nasa P, Juneja D, Jain R, Nasa R. COVID-19 and hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia syndrome in pregnant women – association or causation? *World J Virol.* 2022;11(5):310-20. DOI: <https://doi.org/10.5501/wjv.v11.i5.310>. PMID: 36188744; PMCID: PMC9523323.
15. Yu N, Huang YY, Feng L, Liu Q. Coronavirus disease 2019-associated liver injury in pregnancy: A case report. *J Int Med Res.* 2025;53(5):3000605251344150. DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605251344150>. PMID: 40433845; PMCID: PMC12120285.
16. Askary E, Poordast T, Shiravani Z, Ali MA, Hashemi A, Naseri R, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) manifestations during pregnancy in all three trimesters: A case series. *Int J Reprod Biomed.* 2021;19(2):191-204. DOI: <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i2.8477>. PMID: 33718763; PMCID: PMC7922300.
17. Ronnje L, Lansberg JK, Vikhareva O, Hansson SR, Herbst A, Zaigham M. Complicated COVID-19 in pregnancy: a case report with severe liver and coagulation dysfunction promptly improved by delivery. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):511. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03172-8>. PMID: 32887569; PMCID: PMC7472409.
18. Chiang YT, Seow KM, Chen KH. The Pathophysiological, Genetic, and Hormonal Changes in Preeclampsia: A Systematic Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2024;25(8):4532. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25084532>. PMID: 38674114; PMCID: PMC11050545.
19. Якимчук ЮБ, Бойчук АВ, Якимчук ОМ. Концентрації Д-димеру, фолієвої кислоти та гомоцистеїну у вагітних із постковідним синдромом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2023;13(3):78-82. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.11>

## LIVER DISEASE AND CORONAVIRUS DISEASE IN PREGNANT WOMEN

*Yu. Yakimchuk, A. Boychuk, O. Yakimchuk*

**Ternopil National Medical University named after I. Ya. Horbachevsky  
(Ternopil, Ukraine)**

### Summary.

The novel coronavirus (SARS-CoV-2) poses significant risks to maternal health during pregnancy, a physiological state characterized by immune modulation that increases susceptibility to infectious diseases.

**The aim** of our study was to evaluate the impact of maternal hepatic function on COVID-19 severity in pregnant women.

**Methods and materials.** We prospectively analyzed 85 pregnant women categorized into three groups: Group I comprised 30 women with placental dysfunction; Group II included 30 women with both placental dysfunction and COVID-19 infection during pregnancy; the control group consisted of 25 healthy pregnant women without obstetric complications. Comprehensive evaluation included medical

history review, symptom assessment, laboratory analyses (complete blood count, biochemical profile, urinalysis), cardiotocography, and ultrasonographic examination of fetal status and maternal lungs when pneumonia was suspected. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and Statistica 10.

**Results of the studies and their discussion.** Coronavirus infection was moderate or severe in 18 patients (59.4%), necessitating hospitalization, while 12 pregnant women (39.6%) exhibited clinical signs of acute respiratory disease, including sore throat, general weakness, cough, and fever. Most patients were diagnosed with unilateral or bilateral polysegmental viral pneumonia, with varying degrees of lung tissue involvement (5% to 30%). Within the spectrum of extragenital pathology, anemia was diagnosed in half of the women, and one-quarter had various hepatobiliary conditions. Specifically, in Group II, every second woman was diagnosed with anemia, compared to only 20.0% in Group I (OR=2.8; 95% CI: 19.8-56.1;  $p < 0.05$ ). Diseases of the hepatobiliary system included the following: non-calculous cholecystitis in 2 (6.6%) patients, biliary dyskinesia in 3 (9.9%), chronic viral hepatitis in 3 (9.9%), and obstetric cholestasis in 2 (6.6%). A comparison showed that the risk of developing coronavirus infection was five times higher in pregnant women with liver pathology (OR=5.0; 95% CI: 6.6-33.3;  $p < 0.05$ ). Arterial hypertension was confirmed in 17 (56.1%) patients in Group II.

Elevated transaminase levels were observed in almost 70.0% of cases, while elevated alkaline phosphatase was characteristic of 89.0% of cases. These data indicate that the liver is rapidly involved in SARS-CoV-2 infection, manifesting as coagulopathy, including elevated fibrinogen levels. The C-reactive protein level in pregnant women with coronavirus disease increased fivefold on average (OR=2.8; 95% CI: 9.5-27.5;  $p < 0.05$ ). Regarding pregnancy complications associated with COVID-19, fetal growth restriction was observed in 12 pregnant women (39.6%) (OR=7.4; 95% CI: 6.7-49.5;  $p < 0.01$ ), and fetal distress was noted in 4 (13.2%) (OR=5.9; 95% CI: 6.7-39.6,  $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** Pregnant women with anemia, liver diseases, and arterial hypertension constitute a high-risk group for SARS-CoV-2 infection. The infection in this cohort was associated with a complicated course of pregnancy. The most common obstetric complications included fetal growth restriction, fetal distress secondary to fetoplacental insufficiency, and preterm birth.

**Keywords:** Pregnancy; Liver Disease; Anemia of Pregnancy; Covid-19.

#### Контактна інформація:

**Якимчук Юлія Богданівна** – доктор філософії, доцент кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).

**e-mail:** yakymchuk@tdmu.edu.ua

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3905-1310>

**Бойчук Алла Володимирівна** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).

**e-mail:** boychuk\_alla@tdmu.edu.ua

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603457364>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/W-1870-2017>

**Якимчук Олександр Миколайович** – доктор філософії, асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).

**e-mail:** yakymchuk\_om@tdmu.edu.ua

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6369-042X>

#### Contact Information:

**Yuliia Yakymchuk** – PhD, Assistant Professor of the of the Department Obstetrics and Gynaecology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

**e-mail:** yakymchuk@tdmu.edu.ua

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3905-1310>

**Alla Boychuk** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of the Obstetrics and Gynaecology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

**e-mail:** boychuk\_alla@tdmu.edu.ua

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603457364>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/W-1870-2017>

**Oleksandr Yakymchuk** – PhD, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. Gobachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

**e-mail:** yakymchuk\_om@tdmu.edu.ua

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6369-042X>



Надійшло до редакції 28.06.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р

UDK: 616-071+616-007.7+618.48+618.53  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.12

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE UMBILICAL CORD IN LATE MANIFESTATION OF FETAL GROWTH RESTRICTION

**O. Zhurakivska<sup>1</sup>, Yu. Yarotska<sup>2</sup>,  
D. Govsiev<sup>2</sup>, O. Perkhulyn<sup>3</sup>,  
O. Ostrovska<sup>4</sup>, M. Rymarchuk<sup>4</sup>, N. Kosylo<sup>5</sup>**

Ivano-Frankivsk National Medical University<sup>1</sup>  
(Ivano-Frankivsk, Ukraine),  
Bogomolets National Medical University of the Ministry  
of Health of Ukraine<sup>2</sup>  
(Kyiv, Ukraine)

### Summary.

*Placental and umbilical cord abnormalities can lead to negative perinatal outcomes: fetal growth restriction, intrauterine fetal death, low birth weight for gestational age, and emergency caesarean section. Some publications focus in detail on the assessment of pathological changes in the umbilical cord, but the relationship between macromorphological changes in the umbilical cord and fetal growth restriction remains controversial and unresolved.*

**The aim of the study** was to investigate the clinical and macromorphological markers of umbilical cord blood flow disorders in late manifestations of fetal growth restriction through pathohistological examination of the umbilical cord.

**Materials and methods of the study.** The study was conducted in two groups: the main group (89 patients with late manifestation of fetal growth restriction) and the comparison group (30 patients with normal fetometry parameters). Postnatally, umbilical cord tissue samples were collected for macroscopic and pathohistological examination: 32 samples in the main group and 10 samples in the comparison group.

**Results of the study.** A comparative analysis of the course of pregnancy and its outcomes revealed a high proportion of complications and abdominal delivery (37-41.6%), in a larger proportion associated with preeclampsia (21-23.6%), and a combination of fetal growth restriction and preterm birth (14-15.7%). Macroscopic examination of the selected samples revealed excessive twisting/hypercoiling of the umbilical cord, excess of Wharton's jelly with a dense structure or its aplasia, in 10 samples (31.3%) there were cysts of Wharton's jelly, and in 5 (15.6%) increase in varicose umbilical vein with enlargement of the lumen and thinning of the wall was noted. In 26 (81.3%) samples of the umbilical cord of the main group, focal thinning of the umbilical vein wall, edema, vacuolar dystrophy of myocytes, myolysis and proliferation of connective tissue fibers in the muscular membrane of the umbilical vein were revealed. Venous thrombosis was common. Examination of the arteries revealed slit-like lumen and perivascular hemorrhages.

**Conclusions.** A comparative analysis of the course of pregnancy revealed a high frequency of abdominal delivery (41.6%), mostly associated with preeclampsia (21-23.6%), a combination of fetal growth restriction and preterm birth (14-15.7%), and deterioration of the intrauterine condition of the fetus (33-37.1%) against the background of a high index of somatic pathology and placental dysfunction. The results of the study emphasize the dependence of umbilical cord abnormalities on the frequency of gestational complications and antenatal pathology, including those associated with fetal growth restriction. The characteristic pathohistological changes in the umbilical cord in such newborns were: short hypercoiled umbilical cord, aplasia and cysts of the Wharton's jelly, thinning and destructive changes in the wall of the umbilical vein, perivascular hemorrhages, and decreased arterial flow capacity.

**Keywords:** Fetal Growth Restriction; Placental Dysfunction; Umbilical Cord; Macromorphological Markers of Umbilical Cord Pathology.

### Introduction

Placental and umbilical cord abnormalities can lead to various perinatal outcomes, including fetal growth restriction (FGR), low birth weight, intrauterine fetal death, too small weight for gestational age, and emergency caesarean section [1], with critical umbilical cord circulation being diagnosed in one in five stillborns during autopsy [2]. Many stillborn infants are phenotypically normal and show no signs of chronic placental damage (so-called «placental insufficiency»), and one of the presumed causes of death in these cases is hypoxic damage associated with mechanical disruption of the umbilical cord supply. At the same time, umbilical cord pathologies can manifest themselves as mechanical compression (umbilical cord entanglement and prolapse, true umbilical cord knots, hypercoiling/twisting, abnormally long or short umbilical cords, abnormal umbilical cord insertion or strictures), as well as structural abnormalities (single umbilical artery, velamentous, marginal or furcate insertion of the umbilical

cord, excess or insufficiency of Wharton's jelly, etc.) [3-8]. In recent years, there has been a rapid growth in scientific research and publications devoted to the problem of fetal growth restriction, its early and late manifestations, perinatal consequences and long-term effects on the health of a baby [9-13].

A number of studies consider placental factors in the development of this problem, where ischemia and infection are significant factors [14, 15]. However, FGR remains a complex obstetric problem today, as the criteria of the new international classification, based on centile assessment of fetometry and Doppler parameters, remain variable in terms of prognosis, issues of prevention and prognosis of perinatal losses remain unresolved, and approaches to the timing and methods of delivery are still controversial [13, 16, 17].

Some publications focus in detail on the assessment of pathological changes in the umbilical cord (UC) [4, 5, 18, 19]. However, scientific positions are contradictory and controversial. Moreover, the question of the relationship

between macromorphological changes in the umbilical cord and types of FGR remains debatable and unresolved.

**The aim of the study** was to investigate clinical and macromorphological markers of umbilical blood flow disorders in late manifestation of fetal growth restriction by means of pathohistological examination of the umbilical cord.

### Materials and methods

The study included patients with singleton pregnancies aged 18 to 35 years who consented to participate in the study, where the main group (89 patients with late manifestation of fetal growth restriction – after 32 weeks) and the comparison group (30 patients with normal fetometry parameters).

The diagnosis of fetal growth restriction was established in accordance with international criteria: birth weight <3 percentile or a combination of three criteria: birth weight <10 percentile; head circumference <10 percentile; prenatal diagnosis of FGR and prenatal risk factors associated with FGR [20]. Late-onset of FGR was diagnosed using the Delphi procedure [21] with Doppler and sonographic techniques at 32 weeks of gestation or later according to the following criteria: estimated fetal weight (EFW) and/or or abdominal circumference (AC) < 3rd percentile or two of three relative criteria (EFW and/or AC < 10th percentile, slowing of EFW and/or AC growth rate crossing more than two quartiles on growth percentile charts; cerebral-placental ratio < 5th percentile or pulsation index in the umbilical artery greater than 95th percentile) [10, 12, 21-23].

The criteria for inclusion in the main group were: age 18 to 35 years, late manifestation of fetal growth restriction, gestational age of 32 weeks or more, and the patient's consent to participate in the study. The criteria for inclusion in the comparison group were: physiological course of pregnancy, normal fetometry parameters, absence of uteroplacental blood flow disorders. Exclusion criteria: late reproductive age, multiple pregnancy, premature rupture of the amniotic membranes, planned selective deliveries associated with the intrauterine condition of the fetus, fetal malformations and chromosomal abnormalities, presence of severe somatic diseases, oncological diseases, refusal to participate in the study.

An abnormal condition at birth was determined according to the following criteria: Apgar score < 7 points at 5 minutes, umbilical artery pH < 7.0 or umbilical vein pH < 7.1, resuscitation measures and artificial lung ventilation, or ante-intranatal fetal death.

Significant neonatal morbidity was determined by the following criteria: neurological anomaly, periventricular leukomalacia, encephalopathy and seizure readiness, cardiovascular dysfunction or disseminated coagulopathy, respiratory disorders (prolonged respiratory support for more than 7-10 days, artificial lung ventilation, aspiration of meconium, persistent pulmonary hypertension, etc.); or clinical sepsis, meningitis, necrotic enterocolitis.

Dopplerometry of uteroplacental blood flow in patients of the study groups was performed using the Aloka SD SSD 3500 ultrasound diagnostic device (Japan) with colour Doppler mapping. The study was conducted dynamically at 32-34 weeks and 36-38 weeks. Dopplerography was

used to measure the pulsation index (PI) in the uterine arteries (UA), umbilical cord arteries (UCA) and middle cerebral artery (MCA), where PI values in the UA and UCA above the 95th percentile and PI in the MCA below the 5th percentile were considered pathological. The cerebro-placental-uterine ratio (CPUR) was calculated using the formula  $PI\ MCA/PI\ UCA$ , where a value below the 5th percentile indicated centralisation of blood flow.

According to MacDonald T. M., low CPUR was associated with birth weight < 10th percentile with OR-9.1, < 5th percentile with OR-17.3 and < 3rd percentile with OR-57.0 ( $P < 0.0001$  for all) compared to the cerebro-placental ratio or PI in UCA separately [24].

In the case of postnatal macro-histomorphological assessment of the placenta and umbilical cord, the placental weight, umbilical cord length, and placental-fetal ratio (PFR) were evaluated. The PFR is an indicator that reflects the ratio of placental weight to fetal weight and is determined by the formula:  $PPC = \text{placental weight (g)} / \text{fetal weight (g)}$ , macroscopic features of the placental structure (shape, thickness, area, presence of infarctions, etc.).

Macroscopic and pathohistological examination of postnatally collected umbilical cord tissue samples was performed: 32 samples in the main group and 10 samples in the comparison group. Pathohistological examination was performed at the Educational and Scientific Laboratory of Morphological Analysis of Ivano-Frankivsk National Medical University. Samples were taken from the middle third of the umbilical cord, up to 2 cm in length. The obtained material was fixed for 24 hours in a 10% neutral buffered formaldehyde solution. After fixation and dehydration, the studied tissues were poured with paraffin. Serial sections were obtained on a sliding microtome and stained with haematoxylin and eosin; Masson's trichrome stain was used to differentiate connective tissue and muscles. Light microscopy was performed using a Leica DM 750 microscope with  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 63$ , and was photographed using a digital CCD camera with a resolution of  $1200 \times 1600$  and saving photos in jpg format.

This work is a part of the research conducted by the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Bogomolets National Medical University, entitled «Preserving and restoring women's reproductive health in conditions of rapid social and medical change» (state registration number 0123U100920) and interdepartmental research work of the Department of Obstetrics and Gynecology named after I. D. Lanovyi and the Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education of the Ivano-Frankivsk National Medical University: «Development of diagnostic tactics and pathogenetic justification of effective methods for preserving and restoring reproductive potential and improving the quality of life of women with obstetric and gynecological pathologies» (state registration number 0121U109269, completion date 2021-2026), where the authors are co-executors of the study.

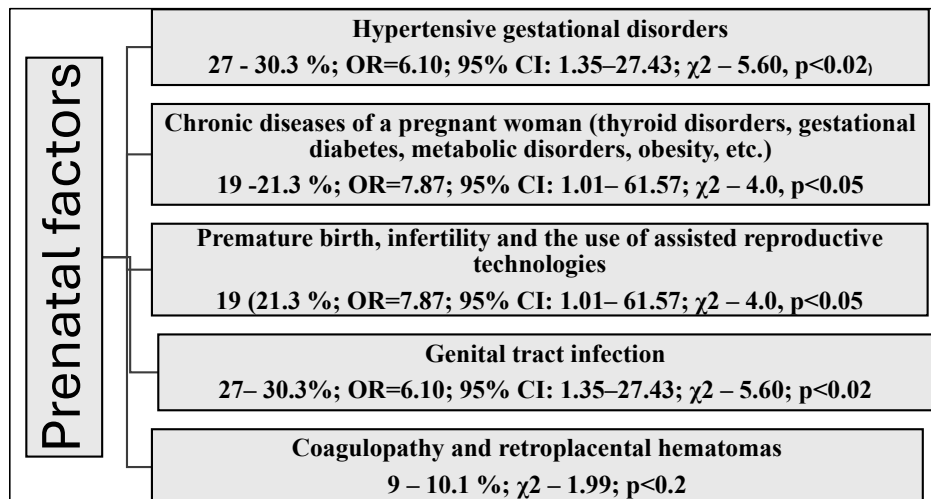
The research was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration on Biometric Research and the powers of the GCH ICH (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and the relevant laws of Ukraine on conducting experimental and clinical research, in accordance with biometric standards

and in compliance with the principles of confidentiality and ethics. This investigation is a randomised controlled prospective study, using a random sampling method.

Statistical data processing and graphical representation were performed using Statistica 6.0 software package with the application of arithmetic mean and standard deviations using Student's t-test. For statistical analysis of the relationship between independent variables and the

condition, the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) were used.

**Research results and discussion.** The main group of pregnant women with late manifestation of fetal growth restriction generally demonstrated the following maternal and placental risk factors for the development of this pathology (Figure 1).



**Figure 1. Main prenatal factors of placental dysfunction and late-onset fetal growth restriction, n=89, %.**

The results obtained indicate the dominance of hypertensive gestational disorders in the group of prenatal factors of FGR (27-30.3%; OR=6.10; 95% CI: 1.35-27.43;  $\chi^2$ -5.60,  $p<0.02$ ), chronic diseases of a pregnant woman (thyroidopathy, gestational diabetes, metabolic disorders, obesity, etc.) – 19 (21.3%; OR=7.87; 95% CI: 1.01-61.57;  $\chi^2$ -4.0,  $p<0.05$ ), prematurity, infertility and the use of assisted reproductive technologies (ART) – 19 (21.3%); OR=7.87; 95% CI: 1.01-61.57;  $\chi^2$ -4.0,  $p<0.05$ ), genital tract infections (27-30.3%; OR=6.10; 95% CI: 1.35-27.43;  $\chi^2$ -5.60;  $p<0.02$ ), and to a lesser extent, coagulopathy and retroplacental hematomas (9-10.1%;  $\chi^2$  = 1.99;  $p<0.2$ ). The absence of prenatal risk factors was noted in 12 cases (7.9%).

A comparative analysis of pregnancy progression, obstetric and perinatal outcomes revealed abdominal delivery in 37 cases (41.6%) (Table 1), mostly associated with preeclampsia (21-23.6%), a combination of FGR and premature birth (14-15.7%), as well as deterioration of the intrauterine condition of the fetus (33-37.1%) against a background of a high index of somatic pathology and placental dysfunction.

The lowest proportion of operative delivery was observed in cases of fetal growth restriction against a background of treated infertility (4-4.5%), and in the absence of perinatal risk factors, the main indications were fetal distress during pregnancy and decompensated placental dysfunction (6-6.7%).

**Table 1**

**Characteristics of the study groups, absolute numbers (%), n = 119**

| Indicators                         | Main group, n=89 | Comparison group, n=30 | $\chi^2$ ; p               |
|------------------------------------|------------------|------------------------|----------------------------|
| Mother's age, years                | 26.7±1.3         | 28.1±1.2               | $p>0.05$                   |
| First-time mothers                 | 51 (57.3)        | 9 (30.0)               | $\chi^2=5.64$ ; $p<0.02$   |
| Pregnancy after ART                | 14 (15.7)        | 0                      | $\chi^2=3.94$ ; $p<0.05$   |
| Gestational hypertensive disorders | 27 (30.3)        | 2 (6.7)                | $\chi^2=5.60$ ; $p<0.02$   |
| Gestational diabetes               | 14 (15.7)        | 0                      | $\chi^2=3.94$ ; $p<0.05$   |
| Obesity                            | 19 (21.3)        | 1 (3.3)                | $\chi^2=4.0$ ; $p<0.05$    |
| Thyroid disorders                  | 9 (10.1)         | 0                      | $\chi^2=1.99$ ; $p<0.2$    |
| Infectious conditions              | 14 (15.7)        | 0                      | $\chi^2=3.94$ ; $p<0.05$   |
| Hemorrhagic factor                 | 5 (5.6)          | 0                      | $\chi^2=0.64$ ; $p<0.5$    |
| Premature birth + ART              | 19 (21.3)        | 1 (3.3)                | $\chi^2=4.0$ ; $p<0.05$    |
| Respiratory infections             | 17 (19.1)        | 2 (6.7)                | $\chi^2=1.74$ ; $p<0.2$    |
| Bacteriuria and vaginitis          | 27 (30.3)        | 3 (10.0)               | $\chi^2=3.90$ ; $p<0.05$   |
| Polyhydramnios                     | 23 (25.8)        | 1 (3.3)                | $\chi^2=5.73$ ; $p<0.02$   |
| Oligohydramnios                    | 27 (30.3)        | 1 (3.3)                | $\chi^2=7.65$ ; $p<0.005$  |
| Caesarean section                  | 37 (41.6)        | 4 (13.3)               | $\chi^2=6.72$ ; $p<0.01$   |
| Apgar score < 7 points             | 47 (52.8)        | 4 (13.3)               | $\chi^2=12.71$ ; $p<0.001$ |
| Transfer to NICU                   | 33 (37.1)        | 0                      | $\chi^2=13.60$ ; $p<0.001$ |

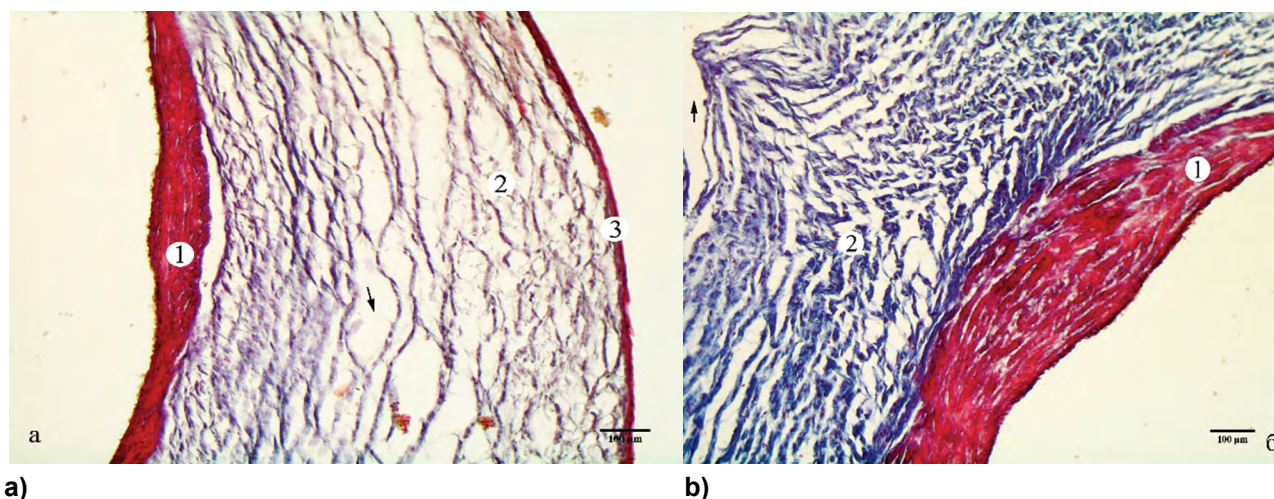
The structure of postnatal abnormal conditions in newborns was as follows: the frequency of low Apgar scores < 7 points at 5 minutes was 52.8% (47), umbilical artery pH < 7.0 or umbilical vein pH < 7.1 – in 31.5% (28), resuscitation measures and artificial lung ventilation – in 11 cases (12.4%). Hospitalisation in the neonatal intensive care unit was required in one third of cases (33-37.1%). Abnormal conditions at birth were associated with premature delivery, hypertensive disorders and infection. It should be noted that six patients (6.7%) had a low Apgar score of < 7 points at 5 minutes where no prenatal risk factors for placenta-associated gestational complications were diagnosed. It indicates the need for further scientific research to optimise diagnostic approaches and delivery tactics in such pregnant women.

Cerebro-placental ratio parameters below unity were observed in 38 cases (42.7%;  $\chi^2$ -3.97;  $p < 0.05$ ) in the main group, while low cerebro-placental-uterine ratio parameters were observed in 49 cases (55.1%;  $\chi^2$ -6.83;  $p < 0.01$ ).

The assessment of the umbilical cord length allowed us to note slightly lower indicators compared to the data in

the comparison group (21.4±2.2 cm versus 38.8±3.2 cm, respectively,  $p < 0.05$ ). When macroscopically examining the selected samples, excessive twisting/hypercoiling of the umbilical cord (UC), which led to the impossibility of dissection of vessels even on a 2 cm segment, as well as an excess of Wharton's jelly with a dense structure and/or its aplasia, which contributed to the development of vascular pathologies in it, should be noted. At the same time, UCs with excessive coiling, thinning of Wharton's jelly and their looseness prevailed. In 10 samples (31.3%) in the UC, cysts of Wharton's jelly were noted at autopsy.

In histological preparations, the change in the histoarchitecture of the umbilical vein is particularly striking. In 5 (15.6%) cases, varicose enlargement of the umbilical vein was observed, characterised by a sharp enlargement of the lumen and thinning of the walls (Fig. 2a). It should be noted that along the perimeter of such veins, there was an alternation of areas with sharp and moderate thinning of the media (Fig. 2b). Also, around the UC vessels, there was a sharp thinning and swelling of the Wharton's jelly, and pseudocysts were diagnosed focally (Fig. 2 a).



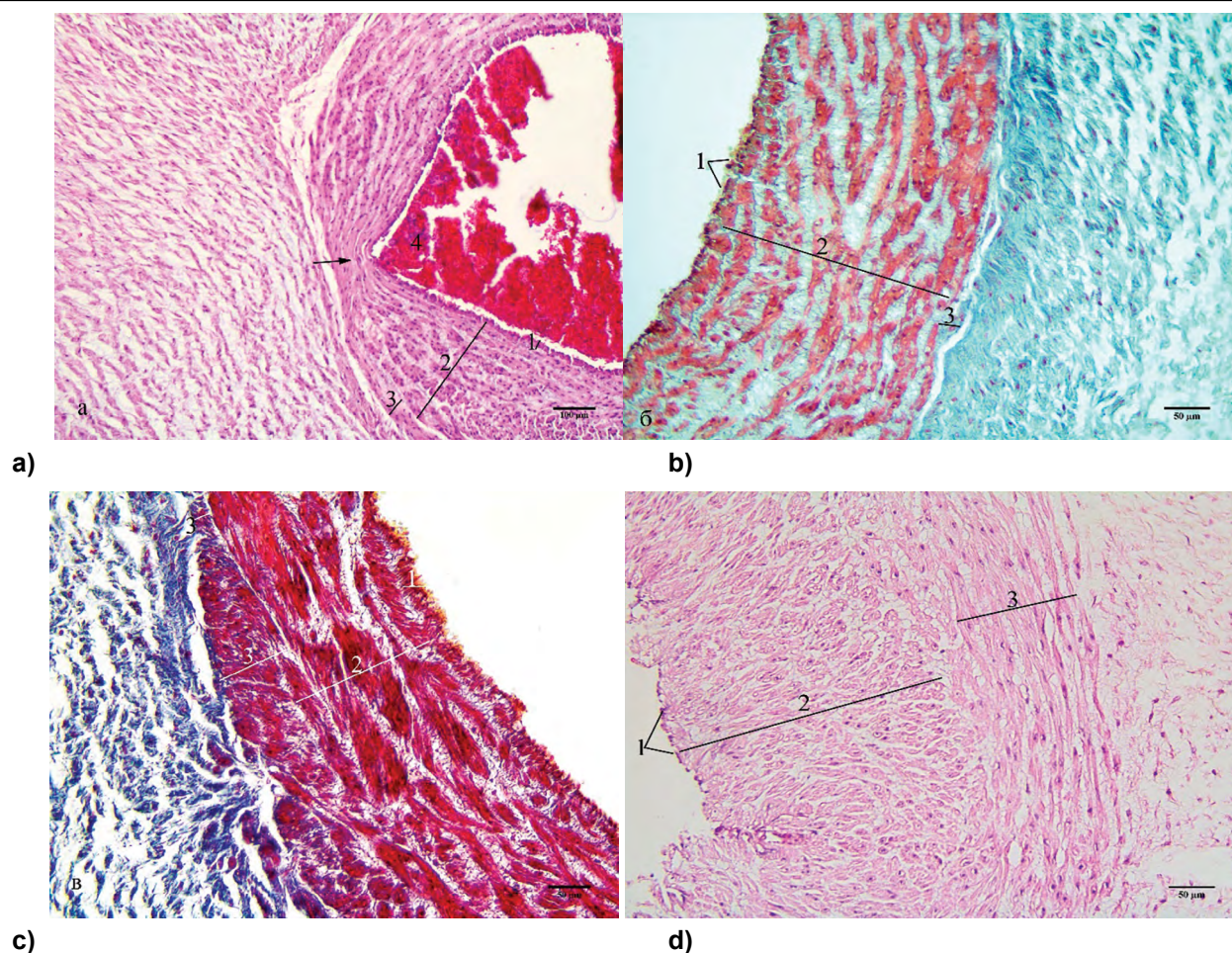
**Figure 2. Features of the histostructure of the umbilical cord. Micrographs (a-b). Magnification: a-b) x100. Masson's trichrome stain (a-b). Varicose enlargement of the umbilical cord vein with thinning, swelling pseudocysts of Warton's jelly (patient Z., 25 years old. Diagnosis: Pregnancy I, 33 weeks. Fetal growth restriction (<3 percentile), late form). Designation: 1 – varicose thinning of the umbilical cord vein wall, 2 – swelling of the Wharton's jelly with pseudocysts (marked with an arrow), 3 – amniotic membrane.**

In 26 (81.3%) samples of the umbilical cord collected postnatally in cases with FGR, we observed focal thinning of the umbilical vein wall (Fig. 3a), swelling, vacuolar dystrophy of myocytes, myolysis, and proliferation of connective tissue fibers in the muscular layer of the umbilical vein (Fig. 3b). The adventitial layer in the umbilical vein was sharply thinned and stratified in some places, which led to its single-layer structure in the form of separate connective tissue fibers and an unclear boundary between it and the Wharton's jelly (Fig. 3c). Venous thrombosis was common. The data obtained are confirmed by P. Tantbirojn's study, which shows an increase in the proportion of this finding in cases of umbilical cord anomalies to 28/102 (28.4%) compared to the control data – 6/84 (7.1%), which demonstrates the picture presented in some literature sources [19].

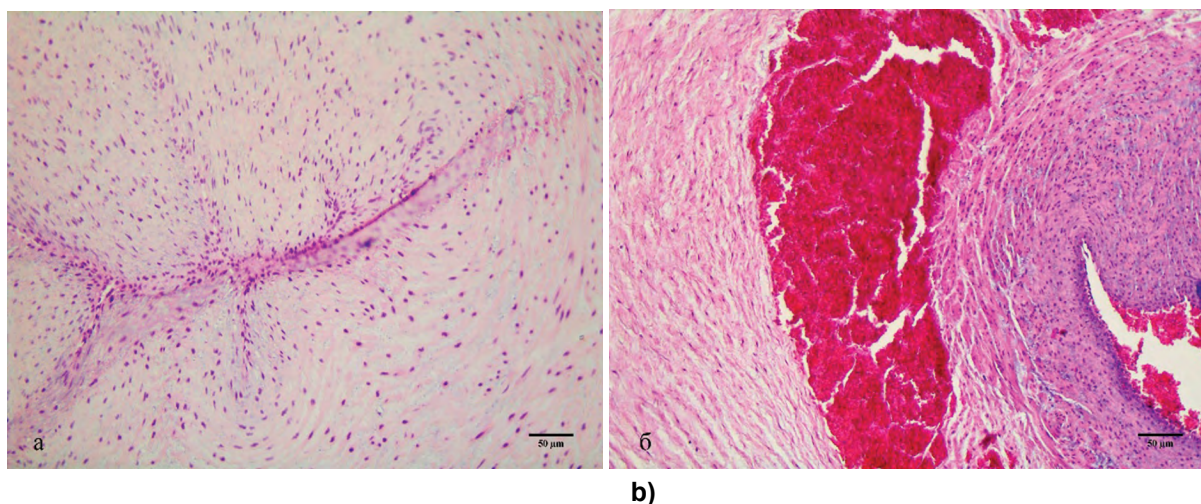
Macromorphological studies of the umbilical vein wall in the control group demonstrate the same thickness throughout the perimeter of the vessel, where three layers are clearly differentiated: the inner layer, which includes the endothelium lying on the basement membrane; the middle layer, which is the thickest and contains numerous concentric smooth muscle fibers with collagen fibers; and the third layer – the adventitia – with longitudinally arranged myocytes and collagen fibers (Fig. 3 d).

When examining UC arteries in samples collected postnatally during pregnancies complicated by FGR, it was found that most of them had slit-like lumens (Fig. 4a) and perivascular hemorrhages (4b).

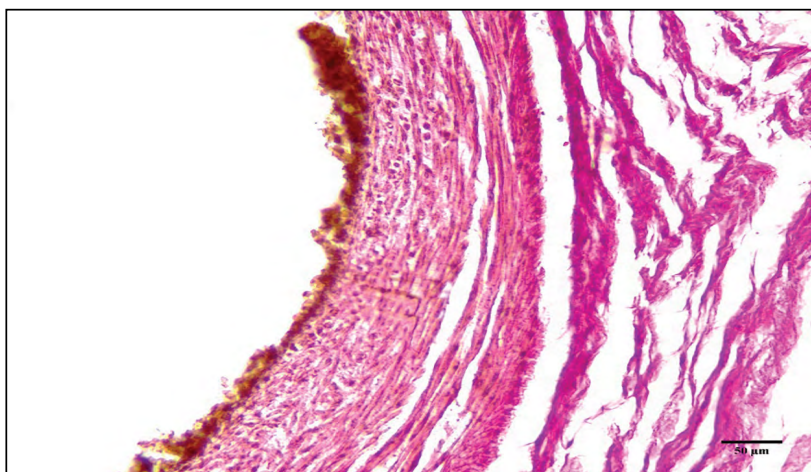
In 4 samples (12.5%) of the UC in the case of FGR, unilateral varicose enlargement of the umbilical artery was detected. Such vessels were characterised by a sharply enlarged lumen, thinning and delamination of their wall membranes (Fig. 4).



**Figure 3. Features of the histostructure of the umbilical cord. Micrographs (a-b). Magnification: a) x100, b-d) x200. Staining: a, d) haematoxylin and eosin, b-c) Masson's trichrome stain. Focal thinning of the wall (indicated by the arrow) of the umbilical cord vein and its thrombosis (a) (patient Z., 25 years old. Diagnosis: Pregnancy I, 33 weeks. Fetal growth retardation (<3 percentile), late form). Vacuolar dystrophy of myocytes, myolysis, and proliferation of connective tissue fibers in the muscular layer of the umbilical vein (b-c) (patient X, 27 years old. Diagnosis: Pregnancy II, 31 weeks. Fetal growth restriction (<3 percentile), late form. (b); patient B., 28 years old, diagnosis: Pregnancy I, 35 weeks. Fetal growth restriction (<5 percentile), late form (c). Structure of the umbilical vein wall of a patient in the control group (patient C., 24 years old. Diagnosis: Pregnancy I, 37 weeks. Delivery I, uncomplicated (d). Designations: 1 – inner membrane, 2 – muscular membrane, 3 – adventitial membrane, 4 – thrombus in the lumen of the vein.**



**Figure 4. Features of the histostructure of the umbilical cord vessels. Micrographs (a-b). Magnification: a-b) x200. Staining: haematoxylin-eosin (a-b). Slit-like space of the artery (a) and perivascular hematoma (b) in samples in the case of FGR (patient K., 24 years old, diagnosis: Pregnancy I, 34 weeks. Fetal growth retardation (<3 percentile), late form).**



**Figure 4. Varicose enlargement of the UC artery with FGR (patient Z., 25 years old. Diagnosis: Pregnancy I, 33 weeks. Fetal growth restriction (<3 percentile), late form). Microphotograph. Magnification: x200. Masson's trichrome stain. Designation: 1 – endothelium, 2 – muscular layer, 3 – stratified adventitia.**

The muscular layer of the arteries becomes sharply thinned, and the myocytes in it lose their spiral arrangement. The adventitia is also thinned due to the loss of muscle layers and collagen fibres, often has layers that are stratified over a significant portion of the vessel perimeter and separated from the Wharton's jelly by interstitial edema.

### Discussion

The umbilical cord is the connecting link between the fetus and the mother and plays a key role in the proper functioning of fetal-placental blood circulation, ensuring adequate nutrition, oxygenation of the fetus and proper waste removal. In this study, we attempted to show the relationship between umbilical cord pathology and the development of FGR without taking into account changes in the placenta. First of all, we noted that all UC samples in newborns with FGR were hyperspiralised. According to scientific literature, the tortuous type of umbilical cord is important for fetoplacental blood circulation, since umbilical cords with a segmented and knotted pattern can lead to chronic vascular obstruction of the fetus and stillbirth [2]. Moreover, the hypercoiled type of UC is associated with an increased risk of preterm birth, fetal health problems, the presence of meconium in the amniotic fluid, an Apgar score of < 7 at 5 minutes, intrauterine growth retardation, fetal and cardiac abnormalities, and fetal death [25].

According to our research, hypercoiled umbilical cord was associated with atrophy of the Wharton's jelly. As scientific publications demonstrate, the latter plays a major role in protecting the UC vessels from twisting and compression in response to fetal movements. The lack of adequate cushioning by Wharton's jelly in thin umbilical cords contributes to compression of the vessels and leads to disorders of fetal blood flow and growth [26]. A thin umbilical cord with a small amount of Wharton's jelly is associated with placental dysfunction, fetal growth retardation and low birth weight [27, 28]. Other researchers have linked obstructive umbilical cord lesions to a reduction in the area of the Wharton's jelly, which they interpret as risk factors for the development of fetal vascular malperfusion in the placenta [29]. Some scientists

suggest that in early pregnancy, the area of Wharton's jelly increases linearly with gestational age, but after 32 weeks, the growth of Wharton's jelly volume stops [30]. The growth and structure of the Wharton's jelly (the composition of the gelatinous substance) change in cases of pregnancy complications such as preeclampsia [31] and gestational diabetes mellitus [32]. The fact of FGR and postnatal placenta examination were associated with a decrease in the area of the Wharton's jelly in the second half of pregnancy (second and third trimesters) [33].

Debebe SK et al. demonstrated that the width, length, and surface area of the placenta are directly proportional to the area of the Wharton's jelly. Moreover, the size of the umbilical vessels is closely correlated with both the area of the Wharton's jelly and other macroscopic parameters of the placenta (shape), confirming its important role in supporting placental growth and increasing blood flow in the UC with gestational age [27].

It is also worth paying attention to vascular abnormalities in the UC in newborns with FGR. Varicose enlargement of the umbilical vein was observed in 15.6% of cases of newborns with FGR. However, the data in the literature differ in their interpretation of this pathology. Navarro-González et al. argue that the presence of varicose enlargement of the umbilical vein as the only change usually has no consequences for the fetus [34]. However, in other studies, scientists associate the presence of intra-amniotic varicose enlargement of the umbilical vein with an increased risk of intra-amniotic hemorrhage, low birth weight and fetal death [35, 36].

Umbilical artery aneurysms were also diagnosed in a newborn with FGR, but such cases are very rare. They are identified in utero by turbulent pulsatile flow on ultrasound examination. They are usually associated with a condition known as single umbilical artery and are found in areas near the placental attachment site that are less protected by the Wharton's jelly, usually during the second or third trimester of pregnancy [37]. Umbilical artery aneurysms are associated with FGR, single umbilical artery, aneuploidy similar to trisomy 18, cardiac abnormalities, and fetal death [38].

## Conclusions

A comparative analysis of pregnancy progression, obstetric and perinatal outcomes revealed a high frequency of abdominal delivery (41.6%), mostly associated with preeclampsia (21-23.6%), a combination of fetal growth restriction and preterm birth (14-15.7%), as well as deterioration of the intrauterine condition of the fetus (33-37.1%) against a background of a high index of somatic pathology and placental dysfunction. The results of our study emphasise the dependence of the UC abnormalities on the frequency of gestational complications and antenatal pathology, including those associated with fetal growth restriction. The characteristic pathohistological changes in the umbilical cord in such newborns were: short hypercoiled umbilical cord, aplasia and cysts of the Warton's jelly, thinning and destructive changes in the wall of the umbilical vein, perivascular hemorrhages, and reduced arterial flow capacity. Vascular anomalies, such as varicose veins and arteries, were quite rare in the morphology of the umbilical cord in newborns with FGR.

## Prospects for further research

Changes in the umbilical cord are closely related to fetal programming and thus affect the health of a newborn

at birth and in later childhood. Investigation of the spectrum of vascular changes in the placenta and their correlation analysis with UC and cardiovascular pathology diseases highlights the need for further research to establish ultrasound, anatomical, histological or plasma markers for the early diagnosis of fetal or prenatal pregnancy pathologies in order to prevent fetal morbidity and mortality.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Ethical approval.** This study was approved by the Ethics Committee of the HSEEU Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine (approval ID: 146/24-26.09.2024).

**Consent to participate.** Written informed consent was obtained from the patients.

**Data availability.** Further data is available from the corresponding author on reasonable request.

## References:

1. Tonni G, Lituania M, Cecchi A, Carboni E, Grisolia G, Bonasoni MP, et al. Placental and umbilical cord anomalies detected by ultrasound as clinical risk factors of adverse perinatal outcome: Case series review of selected conditions. Part 1: Placental abnormalities. *J Clin Ultrasound*. 2024;52(8):1140-57. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcu.23773>. PMID: 39165051.
2. Ernst LM, Minturn L, Huang MH, Curry E, Su EJ. Gross patterns of umbilical cord coiling: correlations with placental histology and stillbirth. *Placenta*. 2013;34(7):583-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.04.002>. PMID: 23642640.
3. Baergen RN. Cord abnormalities, structural lesions, and cord «accidents». *Semin Diagn Pathol*. 2007;24(1):23-32. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2007.02.004>. PMID: 17455859.
4. Dubetskyi BI, Makarchuk OM, Andriets OA, Rymarchuk MI. Risk factors for umbilical cord pathology and factors of negative perinatal consequences and morbidity of newborns. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2023;12(4):14-20. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.3>
5. Dubetskyi BI, Makarchuk OM, Zhurakivska OY, Rymarchuk MI, Andriets OA, Lenchuk TL, et al. Pregnancy and umbilical cord pathology: structural and functional parameters of the umbilical cord. *J Med Life*. 2023;16(8):1282-91. DOI: <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0025>. PMID: 38024812; PMCID: PMC10652671.
6. Muniraman H, Sardesai T, Sardesai S. Disorders of the Umbilical Cord. *Pediatr Rev*. 2018;39(7):332-41. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0202>. PMID: 29967078.
7. Van Grambezen A, Steenhaut P, Van Grambezen B, Debieve F, Bernard P, Hubinont C. The Umbilical Cord and Complications of Twin Gestations. *Matern Fetal Med*. 2022 Sep 27;4(4):276-285. DOI: <https://doi.org/10.1097/fm9.000000000000173>. PMID: 40406688; PMCID: PMC12087890.
8. Yarotska YuO, Zahorodnia OS. Morfolohiia platsenty – vid teorii do praktyky. *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky* [Placental morphology – from theory to practice]. *Women's Reproductive Health*. 2021;9-10:67-72. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252595> (in Ukrainian)
9. Hromova AM, Berezhna VA, Liakhovska TYu, Ketova OM, Shafarchuk VM. Features of pregnancy, childbirth and the morphofunctional state of the placenta in women with intrauterine growth restriction. *Actual Problems in Modern Medicine*. 2021;21(3):11-6. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.3.11> (in Ukrainian)
10. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):298-312. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.22134>. PMID: 32738107.
11. Leush S, Ter-Tumasova A. Vplyv vzhlyvannia atsetylsalitsylovoi kysloty na adaptatsiiu ploda pry platsentarnii dysfunktsii [The effect of acetylsalicylic acid use on fetal adaptation in placental dysfunction]. *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky*. 2024;1:42-7. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2024.301595> (in Ukrainian)
12. Martinez J, Boada D, Figueras F, Meler E. How to define late fetal growth restriction. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(4):409-14. DOI: <https://doi.org/10.23736/s2724-606x.21.04775-4>. PMID: 33904686.
13. Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(2):153-66. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13702> PMID: 31376293; PMCID: PMC7004054.
14. Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(1):128-51. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.21991>

15. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):698-713. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-cc>
16. Mylrea-Foley B, Napolitano R, Gordijn S, Wolf H, Lees CC, Stampalija T. Do differences in diagnostic criteria for late fetal growth restriction matter? *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5:101117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101117>. PMID: 37544409.
17. Ruiz-Martinez S, Papageorgiou AT, Staines-Urias E, Villar J, Gonzalez R, Aguerro De, et al. Clinical impact of Doppler reference charts on management of small-for-gestational-age fetuses: need for standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):166-72. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.20380>. PMID: 31237023.
18. Makarchuk O, Tsintsadze N, Perkhulyn O. Fetalni arytmii: orhanometrychni parametry platsenty ta pupkovoho kanatyka [Fetal arrhythmias: organometric parameters of the placenta and umbilical cord]. *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky*. 2025;3:18-25. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2025.331475> (in Ukrainian)
19. Tantbirojn P, Saleemuddin A, Sirois K, Crum CP, Boyd TK, Tworoger S, et al. Gross Abnormalities of the Umbilical Cord: Related Placental Histology and Clinical Significance. *Placenta*. 2009;30(12):1083-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.09.005>. PMID: 19853300.
20. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (International Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;152(S1):3-57. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>. PMID: 33740264 PMCID: PMC8252743.
21. Molina LCG, Odibo L, Zientara S, Običan SG, Rodriguez A, Stout M, et al. Validation of Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(1):61-6. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.20854>. PMID: 31520557.
22. Mecacci F, Avagliano L, Lisi F, Clemenza S, Serena C, Vannuccini S, et al. Fetal Growth Restriction: Does an Integrated Maternal Hemodynamic-Placental Model Fit Better? *Reprod Sci*. 2021;28(9):2422-35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00393-2>. PMID: 33211274 PMCID: PMC8346440.
23. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Slodki M, Khizroeva J, Makatsariya A, et al. Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(6):793-98. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.20406>. PMID: 31343783.
24. MacDonald TM, Hui L, Robinson AJ, Dane KM, Middleton AL, Tong S, et al. Cerebral-placental-uterine ratio as novel predictor of late fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(3):367-75. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.20150>. PMID: 30338593.
25. Pergialiotis V, Kotronianni P, Koutaki D, Christopoulos-Timogiannakis E, Papantoniou N, Daskalakis G. Umbilical cord coiling index for the prediction of adverse pregnancy outcomes: A meta-analysis and sequential analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2019;33:4022-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1594187>. PMID: 30870055.
26. Brunelli R, de Spirito M, Giancotti A, Palmieri V, Parasassi T, di Mascio D, et al. The biomechanics of the umbilical cord Wharton Jelly: Roles in hemodynamic proficiency and resistance to compression. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2019;100:103377. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103377>. PMID: 31398692.
27. Debebe SK, Cahill LS, Kingdom JC, Whitehead CL, Chandran AR, Parks WT, et al. Wharton's jelly area and its association with placental morphometry and pathology. *Placenta*. 2020;94:34-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.03.008>. PMID: 32421532; PMCID: PMC7491570.
28. Sanchez-Trujillo L, Garcia-Montero C, Fraile-Martinez O, Guijarro LG, Bravo C, De Leon-Luis JA, et al. Considering the Effects and Maternofoetal Implications of Vascular Disorders and the Umbilical Cord. *Medicina*. 2022;58(12):1754. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58121754>. PMID: 36556956; PMCID: PMC9782481.
29. Redline RW, Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. *APMIS*. 2018;126(7):561-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.12849>. PMID: 30129125.
30. Barbieri C, Cecatti JG, Surita FG, Costa ML, Marussi EF, Costa JV. Area of Wharton's jelly as an estimate of the thickness of the umbilical cord and its relationship with estimated fetal weight. *Reprod Health*. 2011;8:32. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-4755-8-32>. PMID: 22054163 PMCID: PMC3219549.
31. Bankowski E. Collagen of the umbilical cord and its alteration in EPH-gestosis (preeclampsia). *J Chemical Science*. 1999;111:207-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02869910>
32. Weissman A, Jakobi P, Sonographic measurements of the umbilical cord in pregnancies complicated by gestational diabetes. *J Ultrasound Med*. 1997;16:691-4. DOI: <https://doi.org/10.7863/jum.1997.16.10.691>. PMID: 9323675.
33. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Maymon E, Bruhwiler H. Prenatal diagnosis of a lean umbilical cord: a simple marker for the fetus at risk of being small for gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13(3):176-80. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1999.13030176.x>. PMID: 10204208.
34. Navarro-Gonzalez T, Bravo-Arribas C, Perez-Fernandez-Pacheco R, Gamez-Alderete F, de Leon-Luis J. Resultados perinatales luego del diagnostico ecográfico prenatal de variz de la vena umbilical intraabdominal. *Ginecol Obs Mex*. 2013;81(9):504-9. PMID: 24187813.
35. Lallar M, Phadke SR. Fetal intra abdominal umbilical vein varix: Case series and review of literature. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(1):59-61. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-3026.202964>. PMID: 28515587; PMCID: PMC5385777.
36. Tessier S, Canning J, Longo S, Jacobetz D. Intra-abdominal umbilical vein varix in a neonate with polysyndactyly. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022;62(5):220-1. DOI: <https://doi.org/10.1111/cga.12484>. PMID: 35750642
37. Dagklis T, Siargkas A, Apostolopoulou A, Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, et al. Adverse perinatal outcomes following the prenatal diagnosis of isolated single umbilical artery in singleton pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med*. 2021;50:244-52. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0260>. PMID: 34883005.
38. Vyas NM, Manjeera L, Rai S, Devdas, S. Prenatal Diagnosis of Umbilical Artery Aneurysm with Good Fetal Outcome and Review of Literature. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(1): QD01-3. DOI: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/14800.7030>. PMID: 26894129; PMCID: PMC4740657.

## КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПУПОВИНИ ПРИ ПІЗНІЙ МАНІФЕСТАЦІЇ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА

О. Я. Жураківська<sup>1</sup>, Ю. Я. Яроцька<sup>1</sup>, Д. О. Говсєєв<sup>2</sup>, О. М. Перхулін<sup>1</sup>, О. М. Островська<sup>1</sup>, М. І. Римарчук<sup>1</sup>, Н. В. Косило<sup>1</sup>

Івано-Франківський національний медичний університет<sup>1</sup>  
(м. Івано-Франківськ, Україна),  
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України<sup>2</sup>  
(м. Київ, Україна)

### Резюме.

Аномалії плаценти та пуповини можуть призвести до негативних перинатальних наслідків: затримка росту плода, внутрішньоутробна загибель плода, мала вага для гестаційного віку та екстремний кесарів розтин. Окремі публікації детально зупиняються на оцінці патологічних змін пуповинного канатику, але питання взаємозв'язку між макроморфологічними змінами пуповини і затримкою росту плода залишаються дискусійними і невирішеними.

**Метою дослідження** стало вивчення клініко-макроморфологічних маркерів розладів пуповинного кровотоку при пізній маніфестації затримки росту плода шляхом патогістологічного дослідження пуповинного канатику.

**Матеріали та методи дослідження.** Проведено дослідження у двох групах: основна група (89 пацієнток із пізньою маніфестацією затримки росту плода) та група порівняння (30 пацієнток з нормальними фетометричними показниками плода). Постнатально відібрано зразки тканини пуповинного канатику для макроскопічного та патогістологічного дослідження: 32 зразки – у основній групі та 10 зразків у групі порівняння.

**Результати дослідження.** Порівняльний аналіз перебігу вагітності та її наслідків дозволив відмітити високу частку ускладнень та абдомінального розродження (37-41,6%), у більшій частині асоційованого із прееклампсією (21,0-23,6%), поєднанням затримки росту плода та передчасних пологів (14,0-15,7%). При макроскопічному дослідженні відібраних препаратів відмітили надмірну скручуваність/гіперспіралізацію пупкового канатику, надлишок Вартонієвих драглів із щільною структурою або його аплазію, у 10 зразках (31,3%) відмічались кісти Вартонієвих драглів, у 5 (15,6%) – варикозне розширення вени пуповин з розширенням просвіту та стоншенням стінки. У 26 (81,3%) зразках пуповинного канатику основної групи відмічали вогнищеві стоншення стінки пупкової вени, набряк, вакуольну дистрофію міоцитів, міоліз та розростання сполучнотканинних волокон у м'язовій оболонці пупкової вени. Нерідким було явище тромбозу вен. При дослідженні артерій виявлено щілиноподібний просвіт та периваскулярні крововиливи.

**Висновки.** Порівняльний аналіз перебігу вагітності дозволив відмітити високу частоту абдомінального розродження (41,6%), у більшій частці асоційованого із прееклампсією (21-23,6%), поєднанням затримки росту плода та передчасних пологів (14-15,7%), а також погіршенням внутрішньоутробного стану плода (33-37,1%) на тлі високого індексу соматичної патології та плацентарної дисфункції. Результати нашого дослідження підкреслюють залежність аномалій пуповинного канатику від частоти гестаційних ускладнень та антенатальної патології, у тому числі асоційованою із затримкою росту плода. Характерними патогістологічними змінами пуповинного канатику у таких новонароджених були: коротка гіперспіралізована пуповина, аплазія та кісти Вартонієвих драглів, стоншення та деструктивні зміни стінки пупкової вени, периваскулярні крововиливи, зменшення пропускної здатності артерій.

**Ключові слова:** затримка росту плода; плацентарна дисфункція; пуповина; макроморфологічні маркери патології пуповини.

### Contact Information:

**Oksana Zhurakivska** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

**e-mail:** zhurakivska.o.ya@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-1041-4237>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218435364>

**Researcher ID (Web of Science):** <http://www.researcherid.com/rid/I2D-9895-2023>

**Yuliia Yarotska** – MD, PhD, Doctor of Obstetrics and Gynecology Department, Perinatal Center of Kyiv (Kyiv, Ukraine)

**e-mail:** figaro232425@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0009-0003-1879-6959>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58144879600>

**Dmytro Govsiev** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

**e-mail:** nm.proffkom@gmail.com

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

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57190225965>

**Researcher ID (Web of Science):** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JXM-8324-2024>

### Контактна інформація:

**Жураківська Оксана** – доктор медичних наук, професор кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (м. Івано-Франківськ, Україна)

**e-mail:** zhurakivska.o.ya@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-1041-4237>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218435364>

**Researcher ID (Web of Science):** <http://www.researcherid.com/rid/I2D-9895-2023>

**Яроцька Юлія** – доктор філософії, лікар акушер-гінеколог Київського перинатального центру (м. Київ, Україна)

**e-mail:** figaro232425@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0009-0003-1879-6959>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58144879600>

**Говсєєв Дмитро** – доктор медичних наук, професор, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет ім. О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

**e-mail:** nm.proffkom@gmail.com

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

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57190225965>

**Researcher ID (Web of Science):** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JXM-8324-2024>

**Oksana Perkhulyn** – Doctor of Philosophy, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after I. D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

**e-mail:** operhulyn@gmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0033-5156>

**Scopus ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57215642431>

**Researcher ID (Web of Science):** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABE-7704-2021>

**Oksana Ostrovska** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

**e-mail:** oksana.m.ostrovska@gmail.com

**ORCID** <http://orcid.org/0000-0003-3467-3476>

**Scopus ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57607857400>

**Researcher ID (Web of Science):** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HSE-8062-2023>

**Mariana Rymarchuk** – docent, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

**e-mail:** mariyana@meta.ua.

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4678-8193>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57212036434>

**Researcher ID (Web of Science):** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HNC-1520-2023>

**Nataliia Kosylo** – Candidate of Philological Sciences, Assistant Professor of the Linguistics Department, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

**e-mail:** natakosylo@gmail.com;

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2788-6775>

**Researcher ID (Web of Science):** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HOF-1874-2023>

**Перхулін Оксана** – доктор філософії, доцент кафедри акушерства і гінекології ім. І. Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (м. Івано-Франківськ, Україна)

**e-mail:** operhulyn@gmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0033-5156>

**Scopus ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57215642431>

**Researcher ID (Web of Science):** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABE-7704-2021>

**Островська Оксана Миколаївна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (м. Івано-Франківськ, Україна)

**e-mail:** oksana.m.ostrovska@gmail.com

**ORCID** <http://orcid.org/0000-0003-3467-3476>

**Scopus ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57607857400>

**Researcher ID (Web of Science):** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HSE-8062-2023>

**Римарчук Маріяна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (м. Івано-Франківськ, Україна)

**e-mail:** mariyana@meta.ua.

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4678-8193>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57212036434>

**Researcher ID (Web of Science):** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HNC-1520-2023>

**Косило Наталія** – кандидат філологічних наук, доцент кафедри мовознавства Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна. Вул. Галицька 2, Івано-Франківськ. 76000. Тел. +380667142408;

**e-mail:** natakosylo@gmail.com;

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2788-6775>

**Researcher ID (Web of Science):** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HOF-1874-2023>



Received for editorial office on 09/07/2025  
Signed for printing on 25/09/2025

УДК: 618.14-089.87:616.381-072.1]-002-03:615.211  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.13

Л. М. Поліщук<sup>1</sup>, Р. О. Ткаченко<sup>2</sup>

Національний військово-медичний клінічний центр<sup>1</sup>  
«Головний військовий клінічний госпіталь»,  
Національний університет охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика<sup>2</sup>  
(м. Київ, Україна)

## ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ СТРЕСОВОЇ ТА ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТОК ПРИ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ

### Резюме.

Операційна травма ініціює цілий каскад нейроендокринних та імунно-запальних реакцій, які мають адаптаційний характер, спрямований на підтримання гомеостазу. Проте надмірна або неконтрольована активація цих механізмів може призвести до порушень метаболізму, затримки загоєння тканин, посилення післяопераційного болю, ризику інфекцій та тромботичних ускладнень, а також до тривалого відновлення пацієнта.

**Мета дослідження** – порівняти вплив трьох методів анестезіологічного забезпечення (мультиmodalної малоопієдної загальної анестезії (ММЗА), спінальної анестезії бупівакаїном (САБ) та ад'ювантної спінальної анестезії (АСА)) на маркери стресової та запальної відповіді у пацієнток під час абдомінальної гістеректомії.

**Матеріали і методи.** У дослідження було включено 96 жінок, яким проводили оцінку рівнів кортизолу, глюкози, загальних імунних параметрів та цитокінів IL-6 і IL-10 на різних етапах операції та у ранньому післяопераційному періоді. Дослідження проводили із дотриманням основних біотичних положень Гельсінської декларації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини. Протокол дослідження затверджено на засіданні комісії з питань біомедичної етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (протокол № 1 від 09.01.2023 р.). Робота виконана відповідно до основних напрямів науково-експериментальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0119U101724, терміни виконання: 2019-2023 рр.).

В залежності від варіанту застосованої анестезії всі пацієнтки випадковим чином були розподілені на три групи: Група 1 (ММЗА; n=32): мультиmodalна малоопієдна анестезія; Група 2 (САБ; n=30): спінальна анестезія бупівакаїном 16 мг + седація пропофолом; Група 3 (АСА; n=34): ад'ювантна спінальна анестезія, де окрім 16 мг бупівакаїну інтратекально вводилося 100 мкг морфіну + 20 мкг фентанілу + 4 мг дексаметазону, а седація забезпечувалася інфузією дексметомідину. Проведення досліджень передбачало збереження основних принципів біоетики. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 14.0 (TIBCO Statsoft Inc., США). Робота виконана відповідно до основних напрямів науково-експериментальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0119U101724, терміни виконання: 2019-2023 рр.).

**Результати дослідження.** Дослідження продемонстрували, що нейроаксіальні методи, особливо АСА з седацією дексметомідином, значно ефективніше зменшують ендокринно-метаболічну стрес-відповідь, знижують частоту стресової гікемії та покращують імунний профіль у порівнянні з ММЗА. Найгірші показники спостерігалися в групі ММЗА: найвищі рівні кортизолу, глюкози та лейкоцитарного індексу інтоксикації. Група АСА показала найкращі результати за всіма критеріями.

**Висновок:** Ад'ювантна спінальна анестезія з дексметомідином забезпечує оптимальну стрес-протекцію і підтримання гомеостазу при абдомінальній гістеректомії, що робить її доцільним вибором у сучасній анестезіологічній практиці.

**Ключові слова:** малоопієдна мультиmodalна анестезія; спінальна анестезія; гістеректомія; хірургічний стрес; цитокіни; глюкоза; кортизол; запальна відповідь; імунна відповідь.

### Вступ

Гістеректомія є однією з найпоширеніших операцій в гінекологічній клініці і посідає друге місце за частотою виконання після кесарського розтину. Щорічно у США виконують близько 600 тис. гістеректомій [1]. Незважаючи на успіхи сучасної оперативної гінекології і вдосконалення хірургічних технік та використання сучасних методів знеболення, абдомінальна гістеректомія залишається значним стресорним навантаженням на організм пацієнтки [2].

Операційна травма ініціює цілий каскад нейроендокринних та імунно-запальних реакцій, які мають адаптаційний характер, спрямований на підтримання гомеостазу. Проте надмірна або неконтрольована активація цих механізмів може призвести до порушень метаболізму,

затримки загоєння тканин, посилення післяопераційного болю, ризику інфекцій та тромботичних ускладнень, а також до тривалого відновлення пацієнта [3, 4].

Активация гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі під впливом хірургічного стресу спричиняє підвищення секреції кортизолу, що є основним маркером ендокринної відповіді. Крім того, системний викид катехоламінів і глюкокортикоїдів призводить до змін глікемічного профілю, викликаючи явище стресової гіперглікемії, яка за консенсусом Американської діабетичної асоціації та Американської асоціації клінічних ендокринологів визначається як будь-яка концентрація глюкози в крові >7,8 ммоль/л (140 мг/дл) без ознак попереднього діабету [5] і асоціюється з ускладненим перебігом післяопераційного періоду [6]. Окрім того,

рівень активності захисних запальних механізмів організму залежить не тільки від ступеню пошкодження тканин та рівня імунітету, а також від певного медикаментозного впливу, у тому числі і препаратів для анестезії [7,8].

Одним із компонентів хірургічної стрес-відповіді є запальна реакція, що проявляється продукцією цитокінів, реакцією гострої фази та гематологічними змінами [9,10]. Це проявляється активацією системної запальної відповіді із підвищенням рівня прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6, (IL-6) та зниженням рівня протизапального цитокіну IL-10. Саме співвідношення IL-6/IL-10 нині розглядається як інформативний маркер балансу прозапальної та антизапальної реакції у періопераційному періоді [11].

У сучасній клінічній анестезіології дедалі більшого поширення набуває концепція анестезії, спрямованої не лише на забезпечення адекватного знеболення, а й на контроль над стресорними, імунними та метаболічними ланками гомеостазу – так звана захисна (protective) анестезія. Згідно із численними дослідженнями, вибір методу анестезіологічного забезпечення має вирішальний вплив на характер цих реакцій [12;21].

Одним із популярних сучасних підходів є мульти-модальна малоопіойдна загальна анестезія (ММЗА), яка включає застосування негалогенізованих седативних засобів, нестероїдних протизапальних препаратів, лідокаїну, кетаміну, дексаметазону, магнію тощо [13]. Основною перевагою такого підходу є зниження ризиків, пов'язаних із опіоїдами, включаючи дихальну депресію, гіпералгезію та нудоту. Однак дані відносно її ефективності у попередженні надмірної стрес-реакції залишаються суперечливими. З іншого боку, нейроаксіальні методи, зокрема спінальна анестезія, вже тривалий час визнаються як ефективні антистресорні стратегії – завдяки блокаді аферентних ноцицептивних імпульсів від зони оперативного втручання та зменшенню вегетативної активації [14]. Останні наукові праці демонструють, що додавання до спінальної анестезії періопераційної інфузії дексметомідину – селективного агоніста  $\alpha_2$ -адренорецепторів – значно посилює анальгезивний ефект та сприяє зниженню рівнів кортизолу, IL-6, стабілізації глікемії та запальної відповіді [15-17]. Однак у літературі досі відсутні узагальнені порівняльні дослідження різних типів анестезії у пацієнток із гінекологічною хірургією для оцінки маркерів стресу та запалення.

**Мета дослідження.** На основі комплексної оцінки динаміки маркерів ендокринно-метаболічної та запальної відповіді порівняти ефективність трьох методів анестезіологічного забезпечення – мультимодальної малоопіойдної загальної анестезії (ММЗА), спінальної анестезії бупівакаїном (САБ) та ад'ювантної спінальної анестезії (АСА) у пацієнток під час абдомінальної гістеректомії.

### Матеріали та методи

У проспективне дослідження включено 96 жінок віком 40-65 років, оцінка за ASA I-II, яким було проведено абдомінальну гістеректомію із дотриманням

основних біотичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини. Протокол дослідження затверджено на засіданні комісії з питань біомедичної етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (протокол № 1 від 09.01.2023 р.). Всі пацієнтки підписали письмові поінформовані згоди відповідно до Гельсінської декларації. Робота виконана відповідно до основних напрямів науково-експериментальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0119U101724, терміни виконання: 2019-2023 рр.).

У залежності від варіанту застосованої анестезії всі пацієнтки випадковим чином були розподілені на три групи:

- Група 1 (ММЗА; n=32): мультимодальна малоопіойдна анестезія;
- Група 2 (САБ; n=30): спінальна анестезія бупівакаїном 16 мг + седація пропофолом;
- Група 3 (АСА; n=34): ад'ювантна спінальна анестезія, де окрім 16 мг бупівакаїну інтратекально вводилося 100 мкг морфіну + 20 мкг фентанілу + 4 мг дексаметазону, а седація забезпечувалася шляхом інфузії дексметомідину.

Демографічні дані (вік, ІМТ, зріст) та фізичний стан пацієнтів за ASA не виявили істотних відмінностей, що дозволило розглядати групи з різними методами знеболювання, як статистично однорідні.

Усі процедури відбувалися за стандартним протоколом. Дослідження проводили на етапах: до операції (етап 1), після індукції або встановлення нейроаксіальної блокади (етап 2), під час травматичного етапу операції (етап 3), через 3 та 6 год після операції (етапи 4 і 5), а також через 24 години після операції. Оцінювали рівень кортизолу (нмоль/л), рівень глюкози (ммоль/л), частоту випадків стресової гікемії. Для оцінки вираженості запального процесу та імунних реакцій, що супроводжують хірургічну травму, визначали загальну кількість лейкоцитів, частку гранулоцитів, лімфоцитів та лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІІ). Також у періопераційному періоді вивчали динаміку рівня циркулюючих цитокінів (IL-6, IL-10 (пг/мл)) та їх співвідношення, як маркерів системної запальної та протизапальної відповіді.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 14.0 (TIBCO Statsoft Inc., США). Розходження між параметрами вважали істотними при p менше 0,05 (p<0,05).

### Результати дослідження та їх обговорення

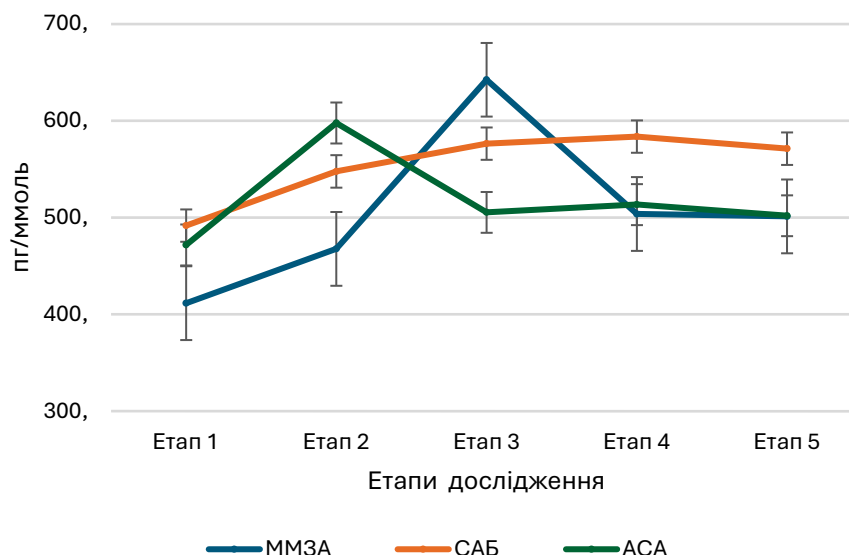
Аналізуючи зміни рівня кортизолу, як показника стрес-відповіді, при застосуванні різних варіантів анестезії ми виявили наступні дані. Так, вихідний рівень кортизолу (етап 1) не відрізнявся статистично значущо між групами, що дозволило використовувати його як базовий рівень для подальшого обчислення відносних змін у %.

На етапі 2 (після індукції або встановлення нейроаксіальної блокади) спостерігалось статистично достовірне підвищення рівня кортизолу у групі АСА – на 26,7% відносно базового рівня ( $p=0,045$ ), що імовірно було пов'язано з певним хвилюванням пацієнток до моменту розвитку адекватної седатції дексметомідіном. При цьому в групах ММЗА та САБ відповідні зміни становили +13,6% та +11,4%, і не досягали статистичної достовірності. Таким чином, у пацієнток, яким проводилася ад'ювантна спінальна анестезія, спостерігалась короткочасна гіперактивація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що, ймовірно, відображає реакцію на моментальний стрес перед формуванням глибокої седатції дексметомідіном.

Найбільші міжгрупові відмінності спостерігалися на травматичному етапі операції (етап 3). У групі ММЗА було зафіксовано найвищий пік – зростання кортизолу на 56,1% відносно базового рівня ( $p=0,001$ ), тоді як у групі САБ він становив +17,2%, а в групі АСА – лише +7,1% (обидві різниці були статистично недостовірними ( $p>0,05$ )). Попарні порівняння між ММЗА та іншими групами на цьому етапі продемон-

стрували достовірну різницю ( $p<0,01$ ). Тобто пацієнтки, яким проводилася мультимодальна малоопіюдна загальна анестезія мали значно гіршу стрес-протекцію у найкритичніший момент хірургічного втручання. Ці спостереження ще раз підкреслюють той факт, що блокада аферентних імпульсів при спінальній анестезії ефективно запобігає активації гіпоталамусу, що лежить в основі нейроендокринної стрес-реакції, що узгоджується із даними Afonso J. та Reis F. (2012) [17].

У ранньому післяопераційному періоді (етапи 4 та 5) спостерігалась тенденція до нормалізації рівнів кортизолу в усіх групах. На 3-й годині після операції (етап 4), у порівнянні з вихідним етапом, його зростання було найменшим у групі АСА (+8,8%), що свідчить про швидке відновлення гормонального гомеостазу і можливо пов'язане з адекватним знеболенням після операції. У групах САБ та ММЗА відповідні значення становили +18,7% та +22,4% відповідно, при цьому міжгрупові відмінності не були статистично достовірними. Аналогічна картина спостерігалась і через 6 годин після операції (етап 5), коли рівні  $\Delta\%$  становили: АСА – +6,4%, САБ – +16,1%, ММЗА – +21,8% (рис. 1).



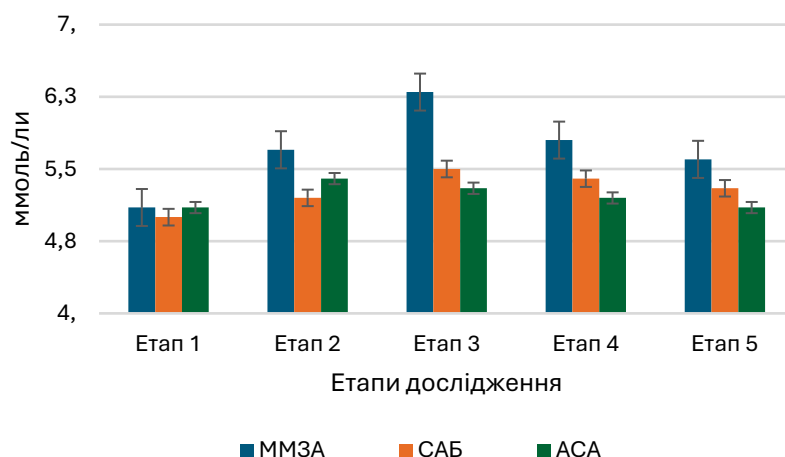
**Рисунок 1. Динаміка рівня кортизолу на етапах дослідження в залежності від варіанту анестезії**

Особливо цікаві дані щодо АСА, де, попри інтраопераційне навантаження, рівні кортизолу залишалися у межах фізіологічного вікна (до 480 нмоль/л), що свідчить про високу ефективність поєднаної спінальної анестезії та центральної седатції дексметомідіном у пригніченні стресу. Це узгоджується з результатами мета-аналізу Jiang L. et al. (2017), де дексметомідин асоціювався з достовірним зниженням рівнів TNF- $\alpha$ , кортизолу та глюкози у післяопераційному періоді [18].

Дослідження динаміки глікемії дозволяє не лише оцінити адаптивні можливості організму, а й зробити висновки щодо антистресового потенціалу тих чи інших методів анестезії, що спонукало нас провести і попарний аналіз динаміки глікемії при застосуванні різних варіантів анестезії. Так, на 2 етапі глікемічна реакція була найвираженішою у групі ММЗА (+11,8%), тоді як у групах САБ та АСА приріст рівня глюкози становив +4,0% та +5,9% відповідно. Попарне порівняння

між ММЗА та САБ виявило статистично достовірну різницю ( $p=0,041$ ), що свідчить про більш інтенсивну активацію катаболізму на тлі системної анестезії. Найбільша відмінність рівнів глюкози виявлена на 3 травматичному етапі дослідження. У групі ММЗА підвищення рівня глікемії склало 23,5%, що статистично перевищувало аналогічні показники в групах САБ (+10,0%) і особливо АСА (+3,9%),  $p=0,008$  і  $p=0,001$  відповідно. Такий результат свідчить про нижчу ефективність малоопіюдних протоколів загальної анестезії у стримуванні глікемічної відповіді на хірургічну травму (рис. 2).

У ранньому післяопераційному періоді (етапи 4 і 5) у всіх групах порівняння спостерігалась тенденція до нормалізації рівня глікемії, однак у групі ММЗА підвищений рівень глікемії залишався більш високим (+13,7% та +9,8% відповідно) порівняно з групами САБ (+8,0%, +6,0%) та АСА (+2,0%, 0,0%).



**Рисунок 2. Динаміка рівня глюкози на етапах дослідження у залежності від варіанту анестезії**

У ході нашого дослідження також було проаналізовано частоту виникнення стресової гілікемії серед пацієнток. Проведений статистичний аналіз з використанням точного критерію Фішера показав достовірну різницю між групами ММЗА та АСА ( $p = 0,0018$ ), що вказує на ймовірну протективну дію

нейроаксіальної анестезії щодо метаболічної реакції на хірургічний стрес. Попарні порівняння між ММЗА та САБ ( $p = 0,104$ ), а також між САБ та АСА ( $p = 0,100$ ) виявили лише тенденцію до зменшення частоти гілікемічних реакцій, яка не досягала статистичної значущості (табл. 1).

**Таблиця 1**

**Частота випадків стресової гілікемії у пацієнток залежно від методу анестезії**

| Група    | n  | Випадки стресової гілікемії (n%) | Попарне статистичне порівняння (точний критерій Фішера) | p      |
|----------|----|----------------------------------|---------------------------------------------------------|--------|
| 1 (ММЗА) | 32 | 9 (28,1%)                        | ММЗА – САБ                                              | 0,104  |
| 2 (САБ)  | 30 | 3 (10,0%)                        | САБ – АСА                                               | 0,100  |
| 3 (АСА)  | 34 | 0 (0%)                           | ММЗА – АСА                                              | 0,0018 |

Разом з тим, загальне тригрупове порівняння ( $3 \times 2$ ) засвідчило наявність вірогідної відмінності між методами анестезії за частотою випадків стресової гілікемії ( $p = 0,0056$ ). Отримані результати свідчать про більш сприятливий метаболічний профіль і адекватний стресорний захист нейроаксіальних методів у порівнянні із загальною анестезією, що ще раз підтверджує переваги цього підходу в частині обмеження гіперкатаболічної відповіді [19]. У роботах Moorthy V et al. (2019) підкреслено, що тривала стресова гіперглікемія має негативний прогноз у хірургічних пацієнтів, вона корелює з ризиком інфекцій і подовженням госпіталізації, що посилює значущість нормоглікемії як маркеру ефективної антистресової анестезії [20].

Порівняльний аналіз динаміки імунних показників між трьома досліджуваними групами пацієнток продемонстрував наявність суттєвих міжгрупових відмінностей у реакції імунної системи на хірургічне втручання. Виявлено, що максимальне підвищення абсолютної кількості лейкоцитів через 24 години після операції спостерігалось в групі ММЗА ( $10,90 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ), незначно нижчий рівень – у групі САБ ( $10,20 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$ ), і найнижчий – у групі АСА ( $10,02 \pm 3,1 \times 10^9/\text{л}$ ). Хоча статистично достовірна різниця рівня лейкоцитів між групами 1 та 2 не визначалась ( $t_{1,2} = 1,01$ ;  $p > 0,05$ ), спостерігалася чітка тенденція до більш вираженої лейкоцитарної відповіді саме при використанні мультимодальної малоопіодної анестезії. Статистично значущі міжгрупові відмінності були зареєстровані при порівнянні рівня гранулоцитів між ММЗА та АСА –  $78,8 \pm 8,9\%$  проти  $71,8 \pm 10,1\%$ ; ( $t_{1,3} =$

$3,35$ ;  $p < 0,01$ ), що може свідчити про вищу активацію нейтрофільного компонента імунної відповіді при застосуванні ММЗА. Зміни у вмісті лімфоцитів у післяопераційному періоді мали подібний характер у всіх трьох групах, і статистично значущих міжгрупових відмінностей не фіксувалось ( $t < 1,1$ ;  $p > 0,05$ ). Водночас найсуттєвішою міжгруповою варіацією відзначився ЛПІ. Так, у групі ММЗА середнє значення ЛПІ становило  $2,59 \pm 0,79$ , що достовірно перевищувало показники групи САБ ( $t = 6,83$ ;  $p < 0,001$ ) і АСА ( $t = 9,96$ ;  $p < 0,001$ ). Це вказує на більш виражене системне неспецифічне запалення саме при застосуванні малоопіодної мультимодальної анестезії, що ймовірно пов'язано з недостатнім контролем нейровегетативної та антистресорної відповіді на хірургічний стрес. Отже, за сукупністю аналізованих імунних показників найменшу інтенсивність запальної відповіді виявлено у групі АСА, що може вказувати на переваги цього методу в частині імунологічного гомеостазу у ранньому післяопераційному періоді. Ці дані узгоджуються з результатами попередніх досліджень, що вказують на активніший і триваліший системний запальний інтервал за умов загальної анестезії без ефективної аферентної блокади [11]. Значно нижчі рівні ЛПІ в групах САБ та особливо АСА свідчать про ефективнішу протизапальну регуляцію, що підтверджує дані Vosoughian M et al. (2021) та Ozcan et al. (2016), які вказують на виражену імуномодуючу дію спінальних методів [21,22].

Провівши міжгруповий порівняльний аналіз динаміки цитокінів IL-6, IL-10 та їх співвідношення з використанням критерію Фішера, виявлено наступне.

Так, у першу післяопераційну добу найнижчий рівень прозапального цитокіну IL-6 був зафіксований у групі ММЗА ( $2,11 \pm 0,77$  пг/мл). Це значення було статистично значуще нижчим порівняно з відповідними показниками у групах САБ ( $3,31 \pm 0,97$  пг/мл,  $p < 0,01$ ) та АСА ( $3,01 \pm 0,81$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) (табл. 2). У пацієнок цієї ж групи було також виявлено найнижчий рівень протизапального цитокіну IL-10 ( $2,30 \pm 0,91$

пг/мл) порівняно з іншими групами. В обох групах з використанням спінальної анестезії рівень IL-10 був вищий: у групі САБ  $-3,34 \pm 1,89$  пг/мл, у АСА  $-3,44 \pm 1,57$  пг/мл. Виявлені міжгрупові відмінності також були статистично значущими ( $p < 0,05$ ), що свідчить про ймовірно кращу активацію систем протизапального контролю при спінальних методиках, особливо у поєднанні з ад'ювантами.

Таблиця 2

**Зміни вмісту цитокінів у першу післяопераційну добу в залежності від варіанту анестезії**

| Група<br>Показник | ММЗА            | САБ             | АСА             | F-критерій | p        |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|----------|
| IL-6, пг/мл       | $2,11 \pm 0,77$ | $3,31 \pm 0,97$ | $3,01 \pm 0,81$ | $>6,0$     | $< 0,01$ |
| IL-10, пг/мл      | $2,30 \pm 0,91$ | $3,34 \pm 1,89$ | $3,44 \pm 1,57$ | 3,5        | $< 0,05$ |
| IL-6/IL-10        | $0,91 \pm 0,32$ | $0,94 \pm 0,53$ | $0,87 \pm 0,59$ | 0,5        | $> 0,05$ |

Хоча найнижчий рівень IL-6 було виявлено в групі ММЗА, що може свідчити про завершення короткотривалого цитокінового піку, найоптимальніше співвідношення IL-6/IL-10 (0,87) було виявлене саме у групі АСА. Це означає, що хоч абсолютне зростання прозапального медіатора IL-6 не було надмірним, однак саме в групі ад'ювантної спінальної анестезії відбувався ефективніший протизапальний контроль з боку IL-10, що знижувало потенційно шкідливе запальне навантаження [23].

Відомо, що надмірна IL-6 реакція асоціюється з індукцією гострофазових білків, збільшенням тромбогенного потенціалу та ризиком імунного виснаження у післяопераційний період. IL-10 відповідно стримує експресію прозапальних цитокінів та активність макрофагів, є індикатором системного протизапального зворотного зв'язку [24]. Збереження IL-10 вищого рівня у групах САБ та АСА сприяє більш контрольованому розвитку запальної відповіді, що потенційно знижує ризик ускладнень після втручання, що узгоджується з даними Bekker A et al. (2013) [25]. У нашому дослідженні не було виявлено статистично значущих розбіжностей у співвідношенні IL-6/IL-10 між трьома групами ( $p > 0,05$ ), однак тенденція до більш збалансованого цитокінового профілю в АСА була очевидною.

## Висновки

1. Найвища активація стресової відповіді під час оперативного втручання за рівнем кортизолу та глюкози спостерігалася у групі мультимодальної малоопіоїдної загальної анестезії. У цій групі також зафіксована найвища частота випадків стресової гікемії – 28,1%, що значно перевищує показники інших груп (10,0% у САБ та 0% у АСА).

## Література:

1. Harvey SV, Pfeiffer RM, Landy R, Wentzensen N, Clarke MA. Trends and predictors of hysterectomy prevalence among women in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(6):611.e1-611.e12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.028>. PMID: 35764133; PMCID: PMC9529796.
2. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations- 2019 update. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(4):651-68. DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000356>. PMID: 30877144.
3. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(4):801-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318265cf87>. PMID: 22976420.

2. Ад'ювантна спінальна анестезія (АСА) з використанням морфіну, фентанілу, дексаметазону та дексметомідину показала найкращий рівень контролю стресорної відповіді, забезпечивши мінімальне зростання рівнів кортизолу та глюкози під час операції і їх швидку нормалізацію після хірургії.

3. За імунними показниками (лейкоцити, гранулоцити, ЛП) найвища інтенсивність запальної реакції була характерна для групи ММЗА – ЛП у середньому становив  $2,59 \pm 0,79$ , що значно перевищувало аналогічні показники у САБ (1,42) та АСА (1,21),  $p < 0,001$ .

4. Хоча абсолютний рівень прозапального цитокіну IL-6 був нижчим у ММЗА, саме у групі АСА спостерігалася найоптимальніше співвідношення IL-6/IL-10 ( $0,87 \pm 0,59$ ), що свідчить про кращий протизапальний контроль.

5. Нейроаксіальні методи анестезії, особливо із застосуванням ад'ювантів, продемонстрували значно ефективніший захист від надмірної гіперкатаболічної та імунної відповіді, забезпечуючи більш стабільний гормональний, метаболічний та цитокіновий гомеостаз у пацієнок при абдомінальній гістеректомії.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження доцільно спрямувати на розширення вибірки та включення пацієнок із різною супутньою патологією для підтвердження універсальності ефектів АСА, а також необхідне вивчення довготривалих клінічних наслідків застосування дексметомідину, зокрема якості післяопераційного відновлення та частоти ускладнень. Реалізація цих напрямів сприятиме оптимізації анестезіологічного забезпечення та покращенню результатів хірургічного лікування.

**Конфлікт інтересів.** Відсутній конфлікт інтересів та фінансування з боку фармацевтичних фірм.

4. Knaak C, Wollersheim T, Morgeli R, Spies C, Vorderwülbecke G, Windmann V, et al. Risk factors of intraoperative dysglycemia in elderly surgical patients. *Int J Med Sci.* 2019;16(5):665-674. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.32971>. PMID: 31217734; PMCID: PMC6566747.
5. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1119-31. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc09-9029>. PMID: 19429873; PMCID: PMC2681039.
6. Samuel H, Girma B, Negash M, Muluneh E. Comparison of spinal versus general anesthesia on the perioperative blood glucose levels in patients undergoing lower abdominal and pelvic surgery: a prospective cohort study, Ethiopia. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(4):849-55. DOI: <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000464>. PMID: 37113874; PMCID: PMC10129138.
7. Попко ІО, Дмитрієва ДВ. Зміни імунологічної реактивності організму під час хірургічного втручання та післяопераційному періоді залежно від схеми знеболення. *Медицина болю.* 2017;2(1):28-33.
8. Tkachenko R, Zaychenko S. Influence of different types of anesthesia on the inflammatory response in laparoscopic hysterectomy. *ScienceRise: Medical Science.* 2021;2:17-21. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2021.228555>
1. Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2015;53(1):23-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aat.2015.03.002>. PMID: 25837846.
2. Щегольков СЕ. Вплив ад'ювантів на експресію прозапальних цитокінів при проведенні спінальної анестезії. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2024;24(1):25-31. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.1.25>
9. Wang K, Wu M, Xu J, Wu C, Zhang B, Wang G, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2019;123(6):777-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.027>. PMID: 31668347.
3. Tkachenko R, Zaychenko S. Influence of different types of anesthesia for laparoscopic hysterectomy on the dynamics of stress hormones. *EUREKA: Health Sciences.* 2021;(1):64-70. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001598>
4. O'Neill A, Lirk P. Multimodal Analgesia. *Anesthesiol Clin.* 2022;40(3):455-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2022.04.002>. PMID: 36049874.
5. Hewson DW, Tedore TR, Hardman JG. Impact of spinal or epidural anaesthesia on perioperative outcomes in adult noncardiac surgery: a narrative review of recent evidence. *Br J Anaesth.* 2024;133(2):380-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.04.044>. PMID: 38811298; PMCID: PMC11282476.
6. Saha AK, Hembrom BPM, Laha B, Mitra T, Hazra A. Comparison of Different Doses of Dexmedetomidine as Adjuvant for Infraumbilical Surgery in Patients Receiving Bupivacaine Spinal Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Asian J Anesthesiol.* 2022;60(3):101-8. DOI: [https://doi.org/10.6859/aja.202209\\_60\(3\).0002](https://doi.org/10.6859/aja.202209_60(3).0002). PMID: 35791455.
10. Bi YH, Wu JM, Zhang YZ, Zhang RQ. Effect of Different Doses of Intrathecal Dexmedetomidine as an Adjuvant Combined With Hyperbaric Ropivacaine in Patients Undergoing Cesarean Section. *Front Pharmacol.* 2020;11:342. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00342>. PMID: 32265713; PMCID: PMC7098998.
11. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anestesiol.* 2012;62(1):118-33. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0034-7094\(12\)70110-1](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(12)70110-1). PMID: 22248773.
12. Jiang L, Hu M, Lu Y, Cao Y, Chang Y, Dai Z. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2017;40:25-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.04.003>. PMID: 28625441.
13. Nasr DA, Abdelhamid HM. The efficacy of caudal dexmedetomidine on stress response and postoperative pain in pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2013;16(2):109-14. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-9784.109744>. PMID: 23545865.
7. Moorthy V, Sim MA, Liu W, Chew STH, Ti LK. Risk factors and impact of postoperative hyperglycemia in nondiabetic patients after cardiac surgery: A prospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(23): e15911. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015911>. PMID: 31169705; PMCID: PMC6571260.
8. Vosoughian M, Dahi M, Dabir S, Moshari M, Tabashi S, Mosavi Z. Effects of General Anesthesia Versus Spinal Anesthesia on Serum Cytokine Release After Cesarean Section: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med.* 2021;11(2): e111272. DOI: <https://doi.org/10.5812/aapm.111272>. PMID: 34336612; PMCID: PMC8314075.
9. Ozcan S, Ozer AB, Yasar MA, Erhan OL. Effects of combined general anesthesia and thoracic epidural analgesia on cytokine response in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Niger J Clin Pract.* 2016;19(4):436-42. DOI: <https://doi.org/10.4103/1119-3077.183308>. PMID: 27251956.
10. Bosat Elwany Bosat MD, Ashrey EM. Impact of two different anesthetic techniques on immune response and postoperative pain for abdominal hysterectomy. *The Medical Journal of Cairo University.* 2019;87(12):4363-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.21608/mjcu.2019.78253>
11. Yan Y, Jin P, Lu J, Cheng D, Xu J, Yuan J, et al. Postoperative cytokine levels and their predictive value in critical patients after major abdominal surgery: a retrospective cohort study. *Ann Palliat Med.* 2022;11(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-21-2171>. PMID: 35144393.
12. Bekker A, Haile M, Kline R, Didehvar S, Babu R, Martiniuk F, Urban M. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013 Jan;25(1):16-24. doi: 10.1097/ANA.0b013e31826318af. PMID: 22824921; PMCID: PMC3557800.

## INFLUENCE OF DIFFERENT METHODS OF ANESTHETIC MANAGEMENT ON THE DYNAMICS OF STRESS AND INFLAMMATORY RESPONSE INDICATORS IN FEMALE PATIENTS UNDERGOING ABDOMINAL HYSTERECTOMY

*L. M. Polishchuk<sup>1</sup>, R. O. Tkachenko<sup>2</sup>*

**National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital»<sup>1</sup>,  
Shupyk National Healthcare University of Ukraine<sup>2</sup>  
(Kyiv, Ukraine)**

### Summary.

Surgical trauma triggers a complex cascade of neuroendocrine and immune-inflammatory responses that serve adaptive functions for maintaining homeostasis. However, excessive or dysregulated activation of these mechanisms may result in metabolic disturbances, impaired tissue repair, heightened postoperative pain, elevated risks of infectious and thrombotic complications, and delayed patient recovery.

**The aim of the study** was to compare the effects of three anesthetic techniques – multimodal low-opioid general anesthesia (MLOGA), spinal anesthesia with bupivacaine (SAB), and adjuvant spinal anesthesia (ASA)—on stress response and inflammatory markers in female patients undergoing abdominal hysterectomy.

**Materials and Methods.** The study enrolled 96 female patients, with serial measurements of cortisol, glucose, general immune parameters, and cytokines (IL-6 and IL-10) performed at different surgical stages and during early postoperative care. The investigation complied with fundamental bioethical principles outlined in the Declaration of Helsinki for medical research involving human subjects. The Biomedical Ethics Committee of Shupyk National Healthcare University of Ukraine approved the research protocol (No. 1, January 9, 2023). This work aligned with the university's scientific priorities in «Development of innovative anesthesia and intensive care techniques» (State Registration No. 0119U101724, 2019-2023).

According to the anesthetic technique employed, patients were randomly allocated to three study groups: Group 1 (MLOGA; n=32): multimodal low-opioid general anesthesia; Group 2 (SAB; n=30): spinal anesthesia with 16 mg hyperbaric bupivacaine + propofol sedation Group 3 (ASA; n=34): adjuvant spinal anesthesia comprising intrathecal administration of 16 mg bupivacaine + 100 µg morphine + 20 µg fentanyl + and 4 mg dexamethasone, with dexmedetomidine infusion for sedation. The research was conducted in accordance with the fundamental principles of bioethics. Data analysis was performed using Statistica for Windows 14.0 software package (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). The work was carried out in accordance with the main directions of scientific and experimental work of the P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Ukraine 'Development of innovative techniques of anaesthesia and intensive care' (state registration number: 0119U101724, completion date: 2019-2023).

**Results.** Neuraxial anesthesia techniques, particularly ASA with dexmedetomidine sedation, demonstrated superior efficacy in attenuating the endocrine-metabolic stress response, reducing stress-induced hyperglycemia incidence, and preserving immune function parameters compared to MLOGA. The MLOGA group exhibited the least favorable outcomes, with significantly elevated cortisol levels, persistent hyperglycemia, and highest leukocyte intoxication indices. Conversely, the ASA group showed optimal performance across all measured biomarkers

**Conclusion.** Adjuvant spinal anesthesia incorporating dexmedetomidine provides comprehensive stress response modulation and optimal homeostasis maintenance during abdominal hysterectomy procedures, establishing it as the preferred anesthetic strategy for this surgical population.

**Keywords:** Low-Opioid Multimodal Anesthesia; Spinal Anesthesia; Hysterectomy; Surgical Stress; Cytokines; Glucose; Cortisol; Inflammatory Response; Immune Response.

#### Контактна інформація:

**Поліщук Людмила Миколаївна** – лікар-анестезіолог, старший ординатор відділення реанімації інтенсивної терапії для хірургічних хворих клініки невідкладної медичної допомоги інтенсивної терапії анестезіології реанімації та детоксикації, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь» (м. Київ, Україна)

**e-mail:** Polishchuk\_L\_M@ukr.net

**ORCID:** <http://orcid.org/0009-0009-7079-2481>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/NVM-1666-2025>

**Ткаченко Руслан Опанасович** – доктор медичних наук, професор, кафедра репродуктивної та пренатальної медицини, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)

**e-mail:** hexenal63@gmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2714-8147>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602554363>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/NVM-0819-2025>

#### Contact Information:

**Liudmyla Polishchuk** – Anesthesiologist, Senior Resident of the intensive care unit for surgical patients of the emergency medical care, intensive care, anesthesiology, resuscitation and detoxification clinic National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital» (Kyiv, Ukraine)

**e-mail:** Polishchuk\_L\_M@ukr.net

**ORCID:** <http://orcid.org/0009-0009-7079-2481>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/NVM-1666-2025>

**Ruslan Tkachenko** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Reproductive and Prenatal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

**e-mail:** hexenal63@gmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2714-8147>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602554363>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/NVM-0819-2025>



Надійшло до редакції 17.07.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

UDC: 618.3-06:618.446-007.251-039.11]:618.5-08  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.14

# DIFFERENTIATED APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH WITH PREMATURE DISCHARGE OF AMNIOTIC FLUID

*N. Dustova, G. Kayumova, D. Xafizova,  
X. Xamroyev, V. Jalalova*

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino  
(Bukhara, Uzbekistan)

## Summary.

Today, preterm birth remains one of the most significant medical and social challenges in maternal and child healthcare. According to the World Health Organization (WHO), «...70% of early neonatal deaths and 65-75% of infant deaths are due to premature babies...» The global preterm birth rate ranges from 5% to 15% of all pregnancies, with this indicator showing consistent annual increase.

**The purpose of the study:** improvement of the differential approach to pregnancy and delivery management based on hormonal, microbiological, immunological and ultrasonographic changes in cases of preterm premature rupture of membranes (PPROM).

**The object of the study** was 177 pregnant women observed at the Bukhara Regional Perinatal Center. The investigation was conducted in two phases. Phase I (2020-2021) involved retrospective analysis of medical records from 157 pregnant women with PPRM at the city maternity complex. Phase II (2022) prospectively examined 177 pregnant women: Group 1 comprised 107 women with PPRM and subsequent delivery; Group 2 included 30 women with PPRM and pregnancy continuation; the control group consisted of 40 healthy pregnant women.

The principles of bioethics, approved by the Scientific Council of Bukhara State Medical Institute, are preserved and upheld in full compliance.

The statistical software package Statgraphics (Stadia version) and the Statsoft Inc. 99, USA computer statistical program were used in the work. To compare the significance of differences in the results in the studied groups, Student's *t*-test and paired *t*-test were used. Differences were considered significant at a 5% significance level according to the Student's table ( $p < 0.05$ , i. e., 95% probability of the event).

The study was conducted in accordance with the research plan of the Bukhara State Medical Institute within the framework of the topic «Early detection and diagnosis of pathological factors affecting the health of the population of the Bukhara region in the post-COVID-19 period, as well as the development of new methods of treatment and prevention (2022-2026)».

**Result.** The age range of participants was 19 to 39 years, with mean age  $27.5 \pm 5.45$  years. Analysis of residence distribution revealed 46.4% urban and 53.6% rural dwellers. By social status, 56.69% were homemakers, 35.67% were employed, and 7.64% were students. Primigravida accounted for 43.4% of cases, secundigravida for 28.7%, and multigravida (third or more pregnancy) for 28%. Delivery occurred at 36-37 weeks in 54.14% of cases, at 34-35 weeks in 40.76%, and before 34 weeks in 5.10%, with mean gestational age at delivery of  $34.96 \pm 0.2$  weeks.

**Conclusion.** Ultrasonographic assessment demonstrated cervical shortening by factors of 1.3 and 1.2 in the main and comparison groups respectively versus controls ( $p < 0.05$ ). The amniotic fluid index measured  $56.9 \pm 4.03$  mm in the delivery group,  $79.3 \pm 6.73$  mm in the pregnancy continuation group, and  $151.1 \pm 12.64$  mm in controls. The single vertical pocket measurements were  $17.5 \pm 0.89$  mm (delivery group) and  $38.9 \pm 0.69$  mm (pregnancy continuation group), representing 2.3-fold and 1.5-fold reductions versus controls ( $60.3 \pm 1.73$  mm;  $p < 0.05$ ).

**Keywords:** Pregnancy and Childbirth; Preterm Premature Rupture of Membranes; Hormonal Changes; Microbiological Studies; Immunological Changes.

## Introduction

Today, preterm birth remains one of the most significant medical and social challenges in maternal and child health [1-3]. According to the World Health Organization (WHO), «... 70% of early neonatal deaths and 65-75% of infant deaths are due to premature babies ...» The global preterm birth rate ranges from 5% to 15% of all pregnancies, with this indicator showing consistent annual increase [4,5]. About 15 million babies are born prematurely in the world. [6-9]. Approximately 15 million infants are born preterm worldwide [6-9], with about one million annual deaths attributable to prematurity complications [10,11]. Perinatal mortality rates are 33-fold higher in preterm versus term deliveries [12].

Global studies demonstrate that the high prevalence of preterm birth and associated perinatal mortality necessitate development of improved early diagnostic and therapeutic approaches [13]. International research prioritizes enhancement of diagnostic methods, treatment protocols,

and preventive strategies for pregnancy complications, including early identification of preterm birth risk [14,15]. Consequently, several critical research priorities emerge: identification of preterm birth risk factors; characterization of intestinal and vaginal microbiota in pregnancy; evaluation of adverse pregnancy outcomes; assessment of genetic predisposition to preterm delivery; determination of biochemical and immunological diagnostic markers; identification of preterm birth predictors; analysis of specific biochemical and hormonal parameters in blood and saliva; evaluation of hemostatic alterations in high-risk pregnancies; and development of evidence-based management algorithms with targeted therapeutic and preventive measures [16-18].

International studies report that vaginal microbiota alterations in 40-60% of pregnant women contribute to cervical pathology, subsequently leading to chorioamnionitis, microbial invasion of the amniotic cavity, and amniotic fluid contamination [19,20]. Clinical data indicate that 37% of

women experience spontaneous labor onset within 12 hours of preterm premature rupture of membranes (PPROM), 66% within 24 hours, and 84% within 48 hours, while only 16-21% achieve pregnancy prolongation after PPRM [21,22].

PPROM represents one of the most critical challenges in contemporary obstetrics due to its substantial impact on perinatal and infant morbidity and mortality. As a major fetal and maternal risk factor, PPRM requires particular attention in both preterm and term pregnancies [23-25]. Current research emphasizes the importance of elucidating the pathogenesis of preterm birth to enable more effective targeted therapies. Significant scientific investigations into PPRM have been conducted by researchers across CIS countries [26-29].

Therefore, developing more accurate prediction models for preterm birth risk using specific objective parameters remains an urgent priority. Given these considerations, implementing high-quality, rational, and pathophysiologically grounded strategies for diagnosis, monitoring, and prevention in high-risk pregnancies represents a crucial healthcare imperative.

The principles of bioethics, approved by the Scientific Council of Bukhara State Medical Institute, are preserved and upheld in full compliance.

The statistical software package Statgraphics (Stadia version) and the Statsoft Inc. 99, USA computer statistical program were used in the work. To compare the significance of differences in the results in the studied groups, Student's t-test and paired t-test were used. Differences were considered significant at a 5% significance level according to the Student's table ( $p < 0.05$ , i.e., 95% probability of the event).

The study was conducted in accordance with the research plan of the Bukhara State Medical Institute within the framework of the topic «Early detection and

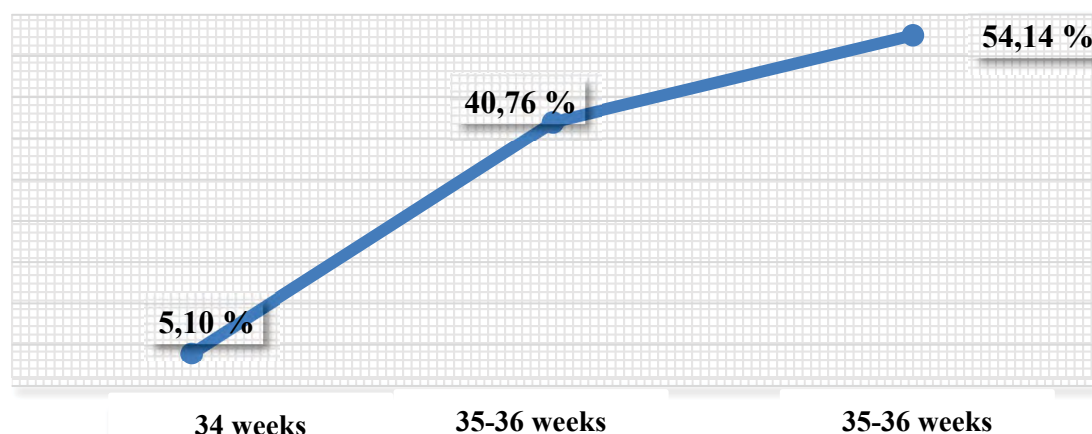
diagnosis of pathological factors affecting the health of the population of the Bukhara region in the post-COVID-19 period, as well as the development of new methods of treatment and prevention (2022-2026)».

**The purpose of the study:** improvement of the differential approach to the management of pregnancy and childbirth based on hormonal, microbiological, immunological and ultrasonographic changes in preterm premature rupture of membranes (PPROM).

**The object of the study** was 177 pregnant women under observation at the Bukhara Regional Perinatal Center. The investigation was conducted in two phases. Phase I (2020-2021) comprised retrospective analysis of medical records from 157 pregnant women with PPRM at the city maternity complex. Phase II (2022) involved prospective evaluation of 177 pregnant women: Group 1 included 107 women with PPRM and subsequent delivery; Group 2 comprised 30 women with PPRM and pregnancy continuation; the control group consisted of 40 healthy pregnant women.

**Result.** Maternal age ranged from 19 to 39 years (mean  $27.5 \pm 5.45$  years); residential distribution showed 46.4% urban and 53.6% rural inhabitants; occupational status revealed 56.69% homemakers, 35.67% employed individuals, and 7.64% students.

Parity distribution indicated 43.4% primigravida ( $n=68$ ), 28.7% secundigravida ( $n=45$ ), and 28% multigravida (third or subsequent pregnancy,  $n=44$ ). Gestational age at delivery was distributed as follows: 54.14% at 36-37 weeks, 40.76% at 34-35 weeks, and 5.10% before 34 weeks, with mean delivery timing of  $34.96 \pm 0.2$  weeks (Figure 1).



**Figure 1. Distribution of patients by delivery time**

Retrospective analysis of gynecological history revealed 13.37% with induced abortions (8.28% with one abortion, 5.09% with  $\geq 2$  abortions). Spontaneous first-trimester pregnancy loss was reported in 7.0% ( $n=11$ ), while antenatal fetal death occurred in 2.0% ( $n=3$ ). Perinatal complications were observed in 2.54% ( $n=4$ ) of deliveries before 34 weeks (Figure 2)..

Evaluation of gynecological comorbidities identified inflammatory conditions in 46 PPRM cases: bacterial vaginosis (25.48%) and chronic adnexitis (12.74%).

Additional findings included ovarian cysts (5.7%,  $n=9$ ), cervical ectopia (11.46%,  $n=18$ ), and infertility (7.6%,  $n=12$ ) (Figure 3).

Uterine fibroids and endometriosis were present in 6.37% and 9.55% of cases respectively. These gynecological conditions represented significant risk factors for preterm premature rupture of membranes (PPROM). The study confirmed that the aforementioned gynecological pathologies, particularly pelvic inflammatory disease and bacterial vaginosis, may predispose to PPRM.

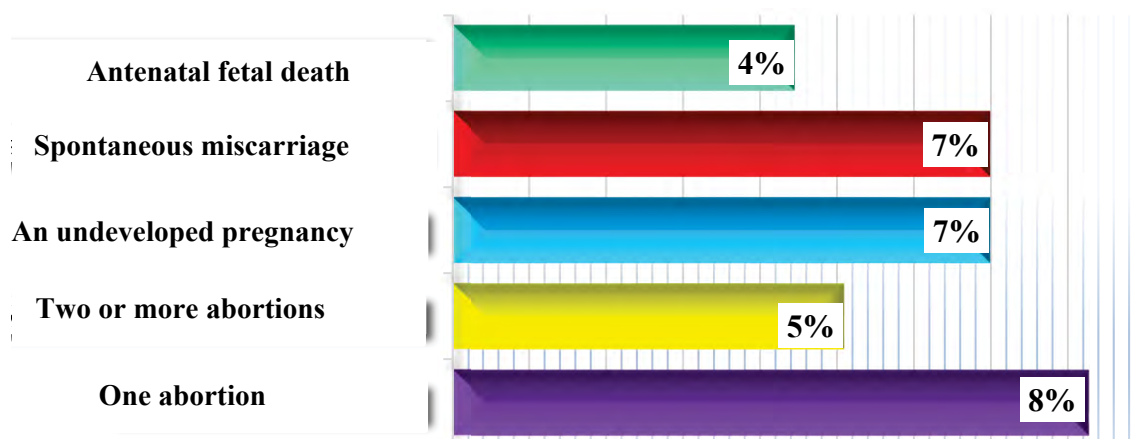


Figure 2. Patient distribution by abortion history

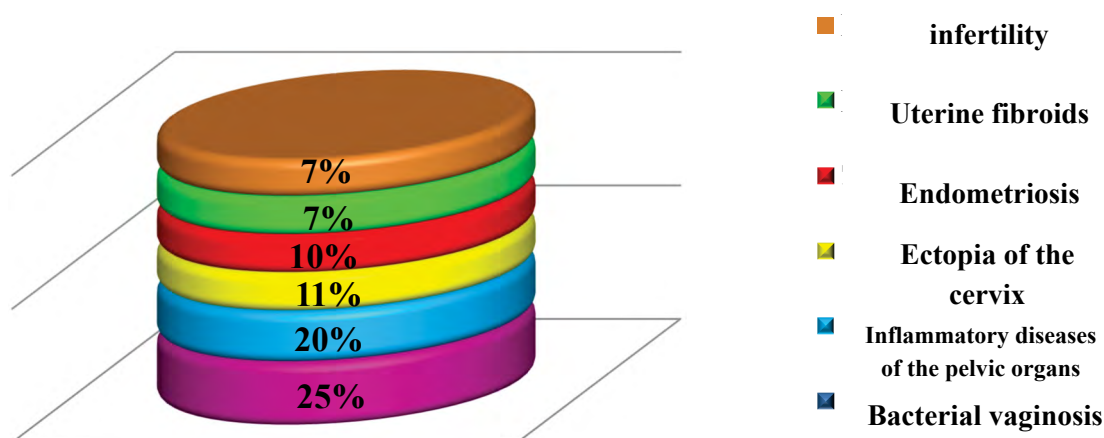


Figure 3. The prevalence of gynecological pathologies

Among somatic comorbidities in women with PPROM, anemia of varying severity demonstrated the highest prevalence at 52.2% (Figure 4).

The pathophysiological consequences of anemia in pregnancy include hypoxic damage to vital organs

(kidneys, gastrointestinal tract), resulting in immune system alterations, secondary microbial proliferation, inflammatory responses, hypercoagulability, and endocrine dysfunction. These systemic changes may precipitate pregnancy complications including PPROM.

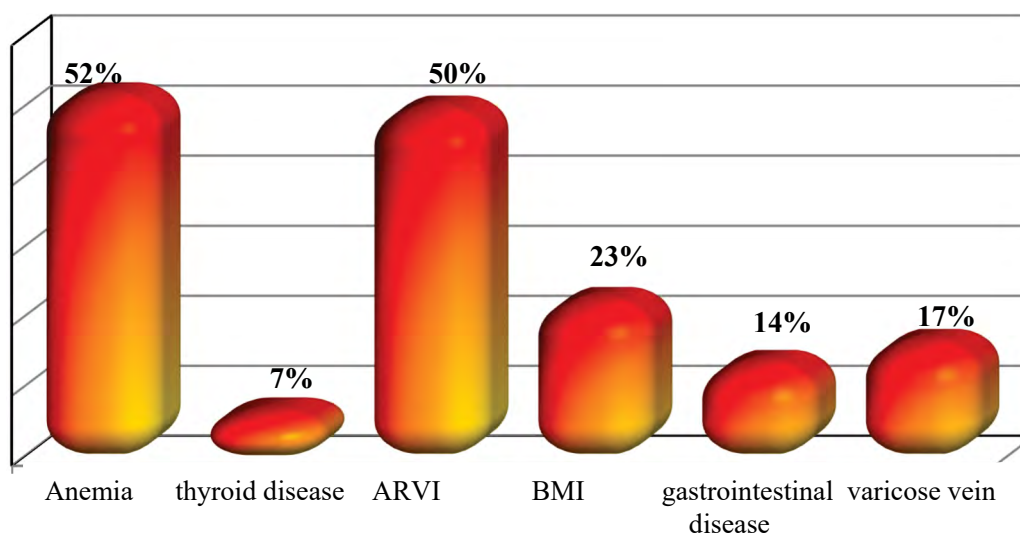


Figure 4. Frequency distribution of somatic diseases in the retrospective cohort (%)

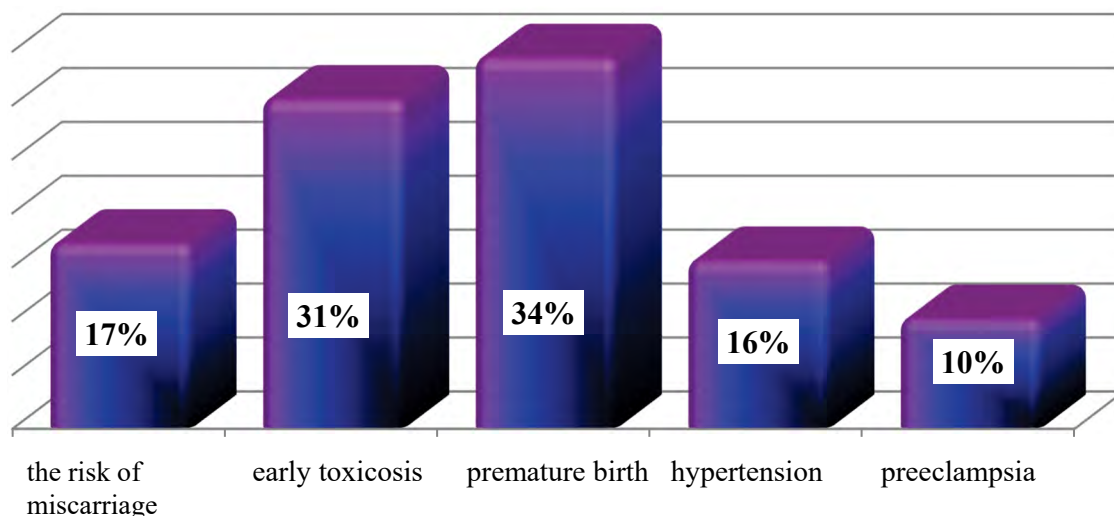
Additional somatic conditions included: acute respiratory viral infections (ARVI) in 50.3% (n=79); thyroid disorders (autoimmune thyroiditis, diffuse goiter)

in 7.18% (n=10); urinary tract infections in 23% (n=36); and varicose veins in 17.2% (n=27). These conditions were shown to significantly compromise maternal immune

status. Specifically, urinary tract infections and venous insufficiency were identified as clinically relevant risk factors for PPRM in our study population.

Retrospective evaluation of pregnancy complications revealed: first-trimester nausea/vomiting (30.5%);

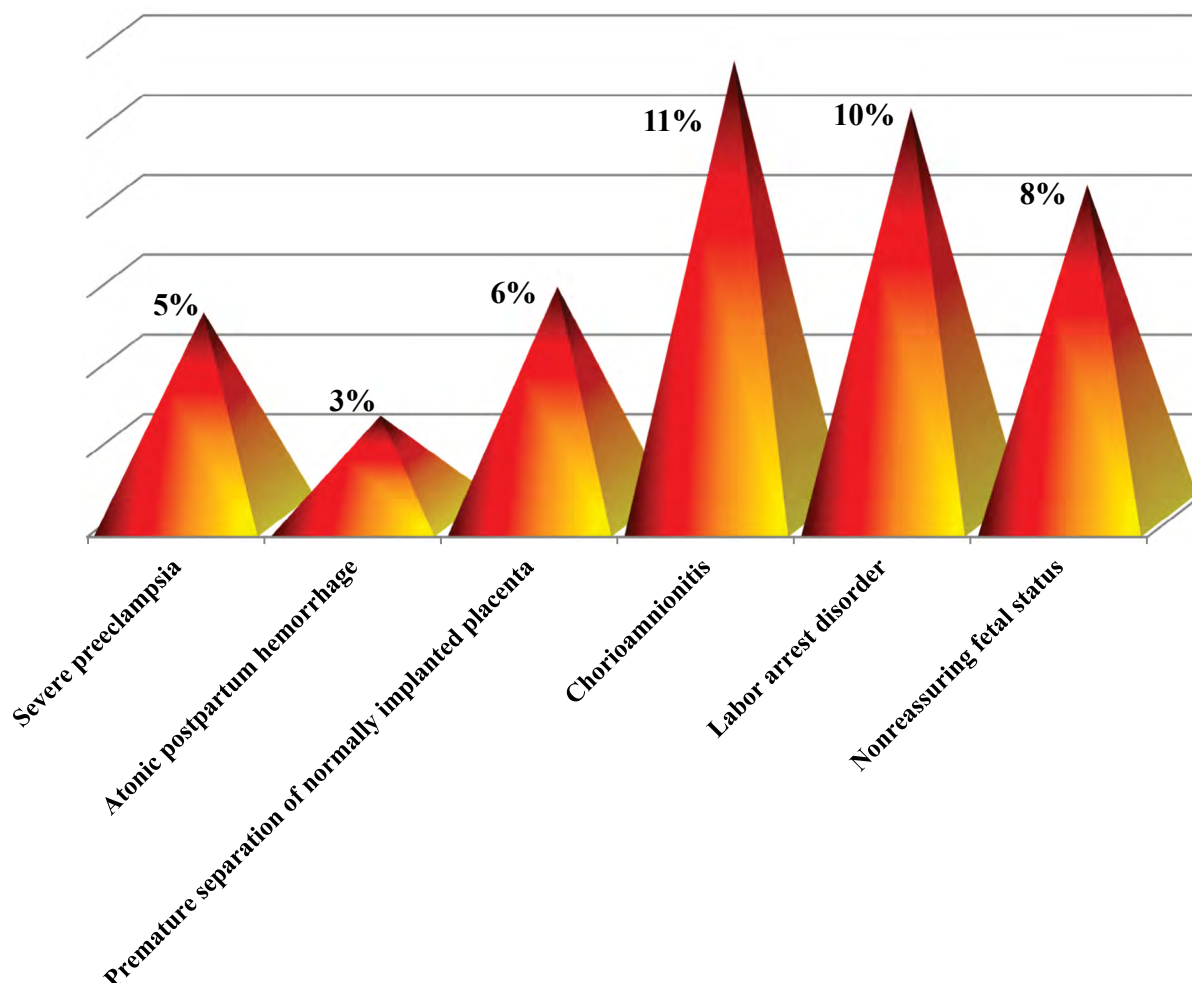
hypertensive disorders (10%) (Figure 5). Notably, threatened abortion (17%) and preterm labor (34%) were frequently documented, with uterine hypertonicity representing a potential mechanistic link to subsequent PPRM development.



**Figure 5. The course of pregnancy in the retrospective group**

Natural vaginal delivery occurred in 106 pregnant women (67.52% of the cohort), including 27 cases with labor induction (17.2%), while cesarean section was performed in 51 women (32.5%). Chorioamnionitis represented the most

frequent complication in the retrospective group, observed in 18 patients (11.4%) across antepartum, intrapartum and postpartum periods. Postpartum septic endometritis developed in 4 cases (2.5%) (Figure 6).



**Figure 6. Complications in the third trimester and early postpartum period in the retrospective group**

The analysis identified several predominant risk factors for preterm premature rupture of membranes (PPROM): hypoxic conditions (anemia of various etiologies); pre-existing or pregnancy-associated somatic diseases (chronic pyelonephritis, chronic gastritis, varicose veins); reproductive tract inflammatory conditions (chronic adnexitis, cervical pathology, colpitis, vaginal dysbiosis).

The study included comprehensive analysis of clinical and laboratory parameters in women with PPRM, along with evaluation of pregnancy and delivery management outcomes.

As part of the dissertation research, comparative analysis of complete blood count parameters revealed statistically significant differences in hemoglobin, erythrocyte, leukocyte and platelet levels between Groups 1 and 2 compared to controls (Table 1).

Analysis revealed that neutrophil counts increased 1.4-fold and 1.2-fold in pregnant women with preterm

premature rupture of membranes (PPROM) compared to controls, while lymphocyte counts decreased 1.9-fold and 1.5-fold respectively. Furthermore, erythrocyte sedimentation rate (ESR) showed 1.5-fold and 1.4-fold elevations in Groups 1 and 2 versus controls, despite remaining within reference ranges ( $p<0.001$ ). These leukogram alterations with stable white blood cell counts represent reactive neutrophilia, typically observed in bacterial infections, hypoxic states, and hypercoagulable conditions.

Immunological assessment included quantification of IgM, IgA, and IgG levels (Table 2). IgA concentrations decreased by 2.69 mg/L in Group 1 and 5.09 mg/L in Group 3. The most pronounced intergroup difference occurred between Groups 1 and 2 ( $p<0.01$ ), suggesting immune system activation following PPRM, given IgA's crucial role in mucosal immunity and local immune defense

Table 1

The complete blood count results across study groups

| Indicator                          | Group 1 (n=107)      | Group 2 (n=30)               | Group 3 (n=40)    |
|------------------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------|
|                                    | M $\pm$ m            | M $\pm$ m                    | M $\pm$ m         |
| Hemoglobin, g/dL                   | 87,63 $\pm$ 1,51**^  | 91,80 $\pm$ 1,15** $\infty$  | 103,53 $\pm$ 1,45 |
| Erythrocytes, *10 <sup>12</sup> /L | 2,85 $\pm$ 0,04**^   | 3,17 $\pm$ 0,04** $\infty$   | 3,92 $\pm$ 0,05   |
| Hematocrit, %                      | 30,50 $\pm$ 0,32**^  | 32,93 $\pm$ 0,93**^ $\infty$ | 34,65 $\pm$ 0,61  |
| Leukocyte,*10 <sup>9</sup> /L      | 7,93 $\pm$ 0,12**^   | 7,75 $\pm$ 0,17** $\infty$   | 7,90 $\pm$ 0,19   |
| Neutrophil                         | 6,14 $\pm$ 0,08**^   | 5,56 $\pm$ 0,07** $\infty$   | 4,1 $\pm$ 0,07    |
| Lymphocyte                         | 1,99 $\pm$ 0,04**^   | 2,5 $\pm$ 0,04** $\infty$    | 3,8 $\pm$ 0,05    |
| Thrombocyte,*10 <sup>9</sup> /L    | 192,84 $\pm$ 1,94**^ | 194,17 $\pm$ 2,34** $\infty$ | 194,8 $\pm$ 2,44  |
| ESR, mm/h                          | 13,67 $\pm$ 0,28**^  | 12,67 $\pm$ 0,75** $\infty$  | 8,83 $\pm$ 0,68   |

Note: \* – significance of differences between Groups 1-2 and controls (\*\* $p<0.05$ , \*\*\* $p<0.01$ ), ^ – significance of differences between Group 2 indicators (^ $p<0.05$ ),  $\infty$  – significance of differences between Group 1 indicators ( $\infty p<0.05$ ).

Table 2

Comparative analysis of the level of immunoglobulins in the examined groups

| Indicator | Group 1 (n=107)       | Group 2 (n=30)              | Group 3 (n=40)   |
|-----------|-----------------------|-----------------------------|------------------|
|           | M $\pm$ m             | M $\pm$ m                   | M $\pm$ m        |
| Ig A      | 2,69 $\pm$ 0,05**^    | 3,92 $\pm$ 0,09** $\infty$  | 5,09 $\pm$ 0,10  |
| Ig M      | 10,19 $\pm$ 0,04****^ | 8,54 $\pm$ 0,07** $\infty$  | 4,16 $\pm$ 0,10  |
| Ig G      | 19,79 $\pm$ 0,39****^ | 16,48 $\pm$ 0,65** $\infty$ | 10,51 $\pm$ 0,34 |

Note: \* – significance of differences between Groups 1-2 and controls (\*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ ), ^ – significance of differences between Group 2 indicators (^ $p<0.05$ , ^^ $p<0.01$ ),  $\infty$  – significance of differences between Group 1 indicators ( $\infty p<0.01$ ).

Detailed evaluation of IgM demonstrated increases from 10.19 mg/L in Group 1 to 8.54 mg/L in Group 3, with significant intergroup variation ( $p<0.001$ ). This IgM elevation likely reflects primary immune response to infectious agents or inflammatory processes associated with PPRM.

The most substantial alteration was observed in IgG levels, which increased from 19.79 mg/L in Group 1 to 10.51 mg/L in Group 3, with statistically significant differences between all groups ( $p<0.01$ ). Elevated IgG, as the principal component of humoral immunity, may reflect either prolonged immune system activation or dysregulation of immune mechanisms under the stress of PPRM.

Consequently, quantitative IgG analysis represents an important tool for obstetricians in evaluating immune status and potential infection-related risks during pregnancy. This

approach enables mitigation of maternal and fetal health risks through timely, evidence-based clinical decisions that may reduce PPRM likelihood.

The prospective study implemented a diagnostic algorithm for PPRM assessment and pregnancy management, incorporating binary logistic regression to enhance prediction accuracy. This algorithm evaluates cervical microbiota, hormonal profiles, and pathogen-specific antibodies.

Microbiological analysis employed polymerase chain reaction (PCR) methodology for high-sensitivity detection of pathogenic and opportunistic microorganisms. Specimens collected from the posterior vaginal fornix and cervical canal using sterile probes were processed with Femoflor-16 reagents on a DT-96 analyzer. Vaginal microbiota composition was categorized as: normocenosis

(>80% *Lactobacillus spp.*), moderate dysbiosis (20-80% *Lactobacillus spp.*), or severe dysbiosis (<20%

*Lactobacillus spp.*). Group-specific distributions of these categories are presented in Table 3

**Table 3**

**Cervical *Lactobacillus spp.* distribution according to vaginal biocenosis parameters in pregnant women**

| Indicators                                             | Group 1 (n=107) |      | Group 2 (n=30) |      | Group 3 (n=40) |      |
|--------------------------------------------------------|-----------------|------|----------------|------|----------------|------|
|                                                        | abs             | %    | abs            | %    | abs            | %    |
| Normocenosis (>80% <i>Lactobacillus spp.</i> )         | 5               | 4,7  | 9              | 30,7 | 33             | 82,5 |
| Moderate dysbiosis (20-80% <i>Lactobacillus spp.</i> ) | 14              | 13,1 | 15             | 50   | 7              | 17,5 |
| Severe dysbiosis (<20% <i>Lactobacillus spp.</i> )     | 88              | 82,2 | 6              | 19,3 | 0              | 0    |

In Group 1 (main study group), severe dysbiosis was observed in 82.2% of patients (n=88). Severe dysbiosis prevalence was significantly lower in Group 2 (19.3%, n=6) and absent in Group 3 (0%). The dysbiosis severity in Group 1 demonstrated statistically significant elevation compared to other groups. Moderate dysbiosis was identified in 13.1% of Group 1 patients (n=14), exceeding the rates in Group 2 (50%) and Group 3 (17.5%). Normocenosis was present in 4.7% of Group 1 (n=5), 30.7% of Group 2 (n=15), and 82.5% of Group 3 (n=33). These findings demonstrate pronounced vaginal biocenosis

disruption in the primary study group, suggesting additional pathophysiological mechanisms contributing to pregnancy complications beyond microbial imbalance alone.

Evaluation of endometrial microbiota involved quantification of total bacterial load, *Lactobacillus* abundance, and their proportional relationship with 23 opportunistic microbial species. This comprehensive analysis enabled classification of microbial flora states according to standardized criteria, ranging from complete normocenosis to clinically significant dysbiosis. Detailed results are presented in Table 4

**Table 4**

**Quantitative and qualitative microbial profiles across study groups**

| Microorganisms                                                                           | Group 1 (n=107) |      | Group 2 (n=30) |      | Group 3 (n=40) |      | p1     | p2     | p3    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------|----------------|------|----------------|------|--------|--------|-------|
|                                                                                          | abs             | %    | abs            | %    | abs            | %    |        |        |       |
| <i>Lactobacillus spp.</i>                                                                | 5               | 4,7  | 15             | 50   | 33             | 82,5 | <0,001 | <0,001 | 0,546 |
| <i>Enterobacterium spp.</i>                                                              | 29              | 27,1 | 9              | 30,0 | 12             | 30,0 | 0,504  | 0,727  | 0,766 |
| <i>Streptococcus spp.</i>                                                                | 24              | 22,4 | 12             | 36,7 | 14             | 35,0 | 0,114  | 0,121  | 0,885 |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                                                               | 26              | 24,3 | 10             | 30,0 | 10             | 25,0 | 0,527  | 0,930  | 0,642 |
| <i>Gardnerella vaginalis</i><br>+ <i>Prevotella bivia</i><br>+ <i>Porphyromonas spp.</i> | 34              | 31,8 | 2              | 6,6  | 1              | 2,5  | 0,002  | <0,001 | 0,836 |
| <i>Eubacterium spp.</i>                                                                  | 32              | 29,9 | 3              | 10   | 1              | 2,5  | 0,009  | <0,001 | 0,394 |
| <i>Sneathia spp.</i><br>+ <i>leptotrichia spp.</i><br>+ <i>Fusobacterium spp.</i>        | 28              | 26,2 | 3              | 10   | 0              | 0,0  | 0,022  | <0,001 | 0,098 |
| <i>Megasphaera spp.</i><br>+ <i>Veillonellasp.</i><br>+ <i>Dialister spp.</i>            | 35              | 32,7 | 14             | 46,6 | 17             | 42,5 | 0,281  | 0,269  | 0,944 |
| <i>Lachnobacterium spp.</i><br>+ <i>Clostridium spp.</i>                                 | 24              | 22,4 | 2              | 6,6  | 1              | 2,5  | 0,017  | 0,004  | 0,836 |
| <i>Mobiluncus spp.</i><br>+ <i>Corinebarterium spp.</i>                                  | 21              | 19,6 | 3              | 10   | 1              | 2,5  | 0,093  | 0,010  | 0,394 |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i>                                                           | 27              | 25,2 | 5              | 16,7 | 4              | 10,0 | 0,327  | 0,044  | 0,410 |
| <i>Atopobium vaginae</i>                                                                 | 38              | 35,5 | 5              | 16,7 | 2              | 5,0  | 0,049  | <0,001 | 0,107 |
| <i>Mycoplasma hominis</i>                                                                | 45              | 42,1 | 3              | 10,0 | 4              | 10,0 | 0,001  | <0,001 | 1,000 |
| <i>Ureaplasma spp.</i>                                                                   | 48              | 44,9 | 6              | 20,0 | 5              | 12,5 | 0,014  | <0,001 | 0,394 |
| <i>Candida spp.</i>                                                                      | 49              | 45,8 | 17             | 56,7 | 18             | 45,0 | 0,292  | 0,931  | 0,334 |
| <i>Mycoplasma genitalium</i>                                                             | 31              | 29,0 | 3              | 10   | 1              | 2,5  | 0,012  | 0,001  | 0,394 |

Note: Intergroup comparisons (I vs II, I vs III, II vs III) showed statistically significant differences by Student's t-test

In Group 1, *Lactobacillus spp.* were identified in 4.7% of patients (n=5). These microorganisms serve as key indicators of vaginal eubiosis, maintaining acidic pH and inhibiting pathogenic colonization. Detection rates were significantly higher in Group 2 (50%, n=15) and Group 3 (82.5%, n=33), reflecting comparatively healthier microbiota versus Group 1 (p<0.001).

*Enterobacterium spp.* were isolated from 27.1% of Group 1 patients (n=29), with comparable prevalence in

Group 2 (30%, n=9) and Group 3 (30%, n=12). While potentially pathogenic, these organisms demonstrated no statistically significant intergroup variation (p>0.05), suggesting stable colonization patterns across cohorts..

*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* and *Porphyromonas spp.* were significantly more prevalent in Group 1 (31.8%, n=34) versus Group 2 (6.6%) and Group 3 (2.5%). These microorganisms are established biomarkers of bacterial vaginosis, associated with microbiota

disruption and reproductive complications. Statistical analysis revealed significant differences ( $p=0.002$  and  $p<0.001$ ) with elevated odds ratios ( $OR=13.51$  and  $18.16$ ), indicating substantial risk association for Group 1.

This analysis underscores the critical importance of comprehensive qualitative and quantitative evaluation of microbial flora, enabling prediction of potential pathologies through biocenosis alterations. Real-time PCR detected bacterial vaginosis in 82.2% of pregnant women with preterm premature rupture of membranes (PPROM), while normocenosis was observed in 80.5% of women with uncomplicated pregnancies. These findings demonstrate the high diagnostic value of real-time PCR for genital tract microbiota assessment, highlighting: the necessity of bacterial vaginosis identification; its association with preterm birth; and the importance of early microbial normalization during pregnancy.

Immunological analysis revealed decreased IgA levels in PPRM cases (inverse moderate correlation:  $r=-0.65$ ), reflecting compromised mucosal protection. Reduced IgA levels were associated with increased inflammatory activity (inverse mean correlation:  $r=-0.65$ ). IgM levels demonstrated a significant increase in the setting of PPRM, representing a primary response to infectious processes (direct strong correlation:  $r=+0.78$ ). Similarly, IgG levels were elevated in PPRM cases, consistent with this immunoglobulin's role in providing sustained

immunological protection, with increased levels indicating heightened inflammatory stress (direct strong correlation:  $r=+0.72$ ). Quantitative analysis of pathogen-specific IgG antibodies revealed that elevated titers against *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, and *Porphyromonas spp.* were associated with enhanced immune activation (direct average correlation:  $r=+0.58$ ) and correlated with increased risk of PPRM.

The concurrent elevation of IgG and IgM in PPRM cases signifies active immune response against infection and inflammation. IgG patterns particularly reflect sustained immune system adaptation, making immunoglobulin profiling crucial for PPRM diagnosis and management.

Ultrasonographic assessment of amniotic fluid volume employed both amniotic fluid index (AFI) and single vertical pocket measurements. AFI values were significantly reduced in Group 1 ( $56.9 \pm 4.03$  mm) and Group 2 ( $79.3 \pm 6.73$  mm) compared to controls ( $151.1 \pm 12.64$  mm), representing 1.3-fold and 2.6-fold decreases respectively. Standard AFI calculation involves summation of fluid measurements from four uterine quadrants, with normal range 50-240 mm (oligohydramnios  $<50$  mm; polyhydramnios  $>240$  mm). In PPRM cases with subsequent delivery, mean AFI was  $56.9 \pm 4.03$  mm (Table 5). Given AFI limitations in multiple gestations, single vertical pocket measurement (normal range: 20-80 mm) provides complementary diagnostic information.

Table 5

The size of the largest vertical pocket and amniotic index in the examined groups

| Indicator                                    | Group 1 (n=107)      | Group 2 (n=30)                    | Group 3 (n=40)    |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------|
|                                              | M $\pm$ m            | M $\pm$ m                         | M $\pm$ m         |
| Amniotic Fluid Index (mm)                    | 56,9 $\pm$ 4,03***^^ | 79,3 $\pm$ 6,73*** $\infty\infty$ | 151,1 $\pm$ 12,64 |
| The size of the largest vertical pocket (mm) | 17,5 $\pm$ 0,89***^^ | 38,9 $\pm$ 0,69*** $\infty\infty$ | 60,3 $\pm$ 1,73   |

Note: \* – indicates a statistically significant difference between Groups 1-2 and controls (\* $p < 0.01$ ); ^ – indicates a statistically significant difference within Group 2 (^ $p < 0.01$ );  $\infty$  – indicates a statistically significant difference within Group 1 ( $\infty p < 0.01$ ).

In Group 1 pregnant women, the measured parameter ( $17.5 \pm 0.89$  mm) showed a 2.2-fold and 3.4-fold reduction compared to Groups 2 ( $38.9 \pm 0.69$  mm) and 3 ( $60.3 \pm 1.73$  mm), respectively. These findings

suggest that reduced amniotic fluid volume may represent a significant contributing factor to labor initiation. Cervical biophysical assessment was performed via transvaginal ultrasonography (Table 6).

Table 6

Assessment of the length of the cervix in the examined groups

| Indicator                 | Group 1 (n=107)      | Group 2 (n=30)                    | Group 3 (n=40)  |
|---------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------|
|                           | M $\pm$ m            | M $\pm$ m                         | M $\pm$ m       |
| Length of the cervix (mm) | 28,1 $\pm$ 1,81***^^ | 34,2 $\pm$ 1,41*** $\infty\infty$ | 40,0 $\pm$ 2,15 |

Note: \* – significance of the difference between Groups 1-2 and controls (\* $p < 0.01$ ), ^ – significance of the difference between the indicators of Group 2 (^ $p < 0.01$ ),  $\infty$  – significance of the difference between the indicators of Group 1 ( $\infty p < 0.01$ ).

Cervical length measurements demonstrated that in Group 1 patients, the cervical length ranged from 18 to 34 mm, with a mean measurement of  $28.1 \pm 1.81$  mm. It was observed that in more than 50% of cases, specifically in 54 patients, the cervical length measured less than 30 mm. In contrast, pregnant women of Group 2 showed a mean cervical length of  $34.2 \pm 1.41$  mm following premature rupture of membranes, with the majority of measurements exceeding 30 mm and only two cases measuring 28 mm ( $p < 0.05$ ). Comparative analysis revealed

that cervical length measurements in Groups 1 and 2 were 1.4 times and 1.1 times shorter, respectively, than those observed in the control group, which had a mean cervical length of  $40.0 \pm 2.15$  mm.

The study demonstrated that the presence of somatic and gynecological comorbidities significantly influences pregnancy and delivery outcomes in patients with premature rupture of membranes. Anemia, infections, and chronic inflammatory conditions play a key role in the development of complications such as premature rupture

of membranes, increased risk of preterm birth, and higher cesarean section rates. These findings underscore the importance of a comprehensive approach to pregnancy management in high-risk women, including early diagnosis and correction of concomitant diseases, as well as optimal timing of labor induction. Further research in this field will contribute to the development of more effective preventive and therapeutic strategies, ultimately improving perinatal outcomes.

## Conclusion

1. Based on retrospective analysis, the principal risk factors for premature rupture of membranes are anemia (52%), urinary tract infection (23%), varicose veins (17%), pelvic inflammatory disease (20%), bacterial vaginosis (25%), and cervical ectopia (18%). A history of multiple pregnancies (25%) and the number of previous induced abortions (21%) also had a negative impact.

2. Serum progesterone levels in pregnant women with premature rupture of membranes and delivery were reduced 1.1-fold compared with the comparison and control groups, whereas estrogen levels were increased 1.3-fold. This finding highlights the important role of steroid hormones in the labor process. Serum immunoglobulin A (IgA) levels were decreased 1.8-fold and 1.3-fold in the main and comparison groups, respectively, compared with controls. Immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) levels were reduced 2.4-, 2.0-, and 1.8-fold, and 1.5-fold,

respectively, indicating an immune response to pathogenic microflora ( $p < 0.001$ ).

3. Vaginal microbiota assessment using the Femoflor-16 test in pregnant women with premature rupture of membranes revealed vaginal dysbiosis in 82.2% of cases in the main group and in 31% of cases in the comparison group, with a predominance of pathogenic and opportunistic microorganisms. A reduction in *Lactobacillus spp.* in the cervix and vagina was observed. Associations of obligate and facultative anaerobes and fungal pathogens predominated, with *Eubacterium spp.* detected in 62.5% and *Peptostreptococcus spp.* in 67.5% of cases. Polymicrobial combinations of *Mobiluncus spp.* + *Candida spp.* + *Corynebacterium spp.* occurred 2.1-fold and 1.5-fold more frequently in the main and comparison groups, respectively, than in the control group ( $p < 0.001$ ).

4. Ultrasound evaluation of cervical length in pregnant women with premature rupture of membranes revealed shortening by 1.3-fold and 1.2-fold in the main and comparison groups, respectively, compared with the control group ( $p < 0.05$ ). The amniotic fluid index was  $56.9 \pm 4.03$  mm in the main group,  $79.3 \pm 6.73$  mm in the comparison group, and  $151.1 \pm 12.64$  mm in controls. The maximum vertical pocket measured  $17.5 \pm 0.89$  mm in women with premature rupture of membranes and delivery,  $38.9 \pm 0.69$  mm in the preserved pregnancy group, representing a 2.3-fold and 1.5-fold reduction, respectively, compared with the control group ( $60.3 \pm 1.73$  mm) ( $p < 0.05$ ).

## References:

1. Ippolitova MF, Mikhailin ES, Ivanova LA. Mediko-social'naja pomoshh' nesovershennoletnim pri beremennosti, rodah i v poslerodovom periode [Health and social care of minors in pregnancy, childbirth and the postpartum period]. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2018;9(5):75-93. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED9575-93> (in Russian)
2. Raju TN, Pemberton VL, Saigal S, Blaisdell CJ, Moxey-Mims M, Buist S. Long-term healthcare outcomes of preterm birth: an executive summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health. *J Pediatr*. 2017;181:309-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.015>. PMID: 27806833.
3. Volosovets OP, Abaturov AE, Beketova GV, Zabolotko VM, Rudenko NG, Kryvopustov SP, et al. Birth rate, perinatal mortality and infant mortality in Ukraine: evolution from 1991 to 2021 and current risks. *Childs Health*. 2022;17(7):315-25. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.7.2022.1535>
4. 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>
5. Kausova GK, Fayzrakhmanova TM. Problemy s otsutstviem beremennosti u zhenshin [Problems with the lack of pregnancy in women]. *Vestnik KazNM U*. 2017;4:1-3. (in Russian)
6. Mironova AK, Osmanov IM, Polunina NV, Polunin VS, Maikova ID, Beschelnova EB. Rol' tsentrov vosstanovitel'nogo lecheniya detya ot 0 do 3 let, rodivshikhsya s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela v sovershenstvovanii meditsinskoj pomoshchi nedonoshennym detyam [Role of rehabilitation centres for children from 0 to 3 years old, born with very low and extremely low birth weight to improve medical care in preterm infants]. *Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal*. 2019;25(2):92-5. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-2-92-95> (in Russian)
7. Volosnikov DK, Moskaleva EL. Nedonoshennye deti: riski nevedeniya beremennosti. Fizicheskoe razvitiye [Premature children: risks of non-care of pregnancy. Physical development]. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2019;2:18-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.34710/Chel.2020.2.2.003> (in Russian)
8. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):31-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13195>. PMID: 32524596.
9. Cao G, Liu J, Liu M. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal preterm birth, 1990-2019. *JAMA pediatrics*. 2022;176(8):787-96. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1622>. PMID: 35639401; PMCID: PMC9157382.
10. Gace V, Olenov AS, Kriuchkova DI, Shuravin VM. Prezhdevremennyye rody – mediko-sotsial'naya problema [Preterm labour – A medical and social problem. *Vestnik RUDN*]. *International Relations. Series: Medicine*. 2016;2:110-5. (in Russian)
11. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;52:3-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>. PMID: 29779863.
12. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1): e37-e46. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(18)30451-0). PMID: 30389451; PMCID: PMC6293055.
13. Glass HC, Costantino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337-51. DOI: <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000000705>. PMID: 25988638; PMCID: PMC4438860.

14. Koullali B, Oudijk MA, Nijman TA, Mol BW, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):80-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.01.005>. PMID: 26906339.
15. Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11): CD012505. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012505.pub2>. PMID: 30480756; PMCID: PMC6516886.
16. Zhao F, Hu X, Ying C. Advances in research on the relationship between vaginal microbiota and adverse pregnancy outcomes and gynecological diseases. *Microorganisms.* 2023;11(4):991. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040991>. PMID: 37110417; PMCID: PMC10146011.
17. Romero R, Theis KR, Gomez-Lopez N, Winters AD, Panzer JJ, Lin H, et al. The vaginal microbiota of pregnant women varies with gestational age, maternal age, and parity. *Microbiology spectrum.* 2023;11(4): e03429-22. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.03429-22>. PMID: 37486223; PMCID: PMC10434204.
18. Ikhtiyarova GA, Dustova NQ, Oripova FS, Tosheva II, Olimova NI, Qurbonova ZS. PCOS in women with infertility and role of determinant genes of steroid hormones. In: *Global Summit on Life Sciences and Bio-Innovation: From Agriculture to Biomedicine (GLSBA 2024)*. BIO Web of Conferences. 2024;121:12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1051/bioconf/202412104008>
19. Gholiof M, Adamson-De Luca E, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Frontiers in reproductive health.* 2022;4:963752. DOI: <https://doi.org/10.3389/frph.2022.963752>. PMID: 36303679; PMCID: PMC9580710.
20. Doroftei B, Ilie OD, Armeanu T, Stoian IL, Anton N, Babici RG, Ilea C. A narrative review discussing the obstetric repercussions due to alterations of personalized bacterial sites developed within the vagina, cervix, and endometrium. *J Clin Med.* 2023;12(15):5069. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12155069>. PMID: 37568471; PMCID: PMC10419759.
21. Dadayeva DG, Sosnina AK, Tral TG, Tolibova GK, Budilovskaya OV, Krysanova AA, et al. Placental inflammatory changes and their association with the vaginal microbiota before delivery. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2021;70(1):59-68. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD52962>
22. Endale T, Fentahun N, Gemada D, Hussen MA. Maternal and fetal outcomes in term premature rupture of membrane. *World J Emerg Med.* 2016;7(2):147. DOI: <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2016.02.011>. PMID: 27313811; PMCID: PMC4905872.
23. Sytnyk V, Gergalina O, Miroshnyk O, Paranjuk V, Krainiukov O, Timchenko V, et al. The oretical and practical aspects of the development of modern science: the experience of countries of europe and prospects for. Riga: Latvia; 2018. 524p. Chapter 4. Medical sciences. Malanchuk O. Optimal time and ways of pre-viable and preterm labours with premature rupture of the membranes. p.113-35. DOI: [https://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-30-5\\_6](https://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-30-5_6)
24. Skrypchenko NY, Lozova LA. Analysis of cases of premature rupture of membranes and preterm births to identify effective management measures to prevent them. *Wiad Lek.* 2024;2:214-24. DOI: <https://doi.org/10.36740/wlek202402105>. PMID: 38592981.
25. Sim WH, Ng H, Sheehan P. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabor rupture of membranes before viability. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(4):533-41. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1495706>. PMID: 29961407.
26. Aslam I, Salim D, Dilnavoz Y, Elmurod E, Nafisa S, Zilolakhon A, et al. Synergistic Effects of Silica Nanoparticles with Cisplatin in Ovarian Cancer Management: A Review. *Journal of Nanostructures.* 2025;15(1):255-65. DOI: <https://doi.org/10.22052/JNS.2025.01.025>
27. Bezhenar VF, Kuchukova FR, Uzenova ZKh. Diagnostika prezhdevremennogo izlitiya okoloplodnykh vod u beremennykh s istmiko-tservikal'noy nedostatochnost'yu pri pomoshchi ekspress-testa IGFBP-1 PROM TEST [Diagnosis of premature rupture of membranes in pregnant women with ist-cervical insufficiency using the IGFBP-1 PROM rapid test]. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2024;12(1): 25-9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-1-25-29> (in Russian)
28. Atagoy SS, Penzhoyan GA, Karakhalis LY. Prichinno-sledstvennye svyazi prezhdevremennogo izlitiya okoloplodnykh vod vo vremya beremennosti: observatsionnoe kogortnoe issledovanie [Cause and effect of preterm prelabor rupture of membranes during pregnancy: An observational cohort study]. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2025;32(2):15-28. DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-2-15-28> (in Russian)
29. Dubetskyi BI, Makarchuk OM, Andriets OA, Rymarchuk MI. Risk factors of umbilical cord pathology and factors of negative perinatal consequences and newborn incidence. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 2022;12(4):12-20. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.3>

## ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ ВИЛИТТІ ПЛОДОВИХ ВОД

*Н. Дустова, Г. Каюмова, Д. Хафізова, Х. Хамроєв, В. Жалалова*

**Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно  
(м. Бухара, Узбекистан)**

### Резюме.

На сьогоднішній день передчасні пологи залишаються однією з найважливіших медичних і соціальних проблем в області охорони здоров'я матері і дитини. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), «...70% випадків ранньої неонатальної смертності і 65-75% випадків дитячої смертності пов'язані з передчасними пологами...». Глобальний рівень передчасних пологів становить від 5% до 15% від усіх вагітностей, причому цей показник щорічно стабільно зростає.

**Мета дослідження:** вдосконалення диференційованого підходу до ведення вагітності та пологів на основі гормональних, мікробіологічних, імунологічних та ультразвукових змін у випадках передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО).

Об'єктом дослідження стали 177 вагітних жінок, які спостерігалися в Бухарському обласному перинатальному центрі. Дослідження проводилося у два етапи. Етап I (2020-2021 рр.) передбачав ретроспективний аналіз медичних карт 157 вагітних жінок з ПРПО у міському пологовому комплексі. Етап II (2022 р.) передбачав проспективне обстеження 177 вагітних жінок: до групи 1 увійшли 107 жінок з ПРПО і подальшими пологами; група 2 включала 30 жінок з ПРПО і продовженням вагітності; контрольна група складалася з 40 здорових вагітних жінок.

Принципи біоетики, затверджені Вченою радою Бухарського державного медичного інституту, збережені та підтримуються у повній відповідності.

У роботі використали пакет статистичних програм Statgraphics (версія Stadia) та комп'ютерну статистичну програму Statsoft Inc. 99, USA. Для порівняння значущості відмінностей результатів у досліджуваних групах використовували t-критерій Стюдента та парний t-тест. Відмінності вважалися достовірними при 5% рівні значущості за таблицею Стюдента ( $p < 0,05$ , тобто 95% ймовірність події).

Дослідження проведено відповідно до плану науково-дослідних робіт Бухарського державного медичного інституту в рамках теми «Раннє виявлення та діагностика патологічних факторів, що впливають на здоров'я населення Бухарської області в пост COVID-19 період, а також розробка нових методів лікування та профілактики (2022-2026 роки)».

**Результати.** Віковий діапазон учасниць становив від 19 до 39 років, середній вік –  $27,5 \pm 5,45$  років. Аналіз розподілу за місцем проживання показав, що 46,4% проживали в містах, а 53,6% – у сільській місцевості. За соціальним статусом 56,69% були домогосподарками, 35,67% працювали, а 7,64% були студентками. Первістки становили 43,4% випадків, другоплідні – 28,7%, а багатоплідні (третя або більше вагітності) – 28%. Пологи відбулися на 36-37 тижні в 54,14% випадків, на 34-35 тижні в 40,76% випадків і до 34 тижнів в 5,10% випадків, при цьому середній гестаційний вік при пологах становив  $34,96 \pm 0,2$  тижні.

**Висновок.** Ультразвукове дослідження показало скорочення шийки матки в 1,3 і 1,2 рази в основній і порівняльній групах відповідно порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Індекс амніотичної рідини становив  $56,9 \pm 4,03$  мм у групі пологів,  $79,3 \pm 6,73$  мм у групі продовження вагітності та  $151,1 \pm 12,64$  мм у контрольній групі. Розміри одинарної вертикальної кишені становили  $17,5 \pm 0,89$  мм (група пологів) і  $38,9 \pm 0,69$  мм (група продовження вагітності), що в 2,3 і 1,5 рази менше, ніж у контрольної групи ( $60,3 \pm 1,73$  мм;  $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** вагітність і пологи; передчасний розрив плодових оболонок; гормональні зміни; мікробіологічні дослідження; імунологічні зміни.

#### Contact information:

**Nigora Dustova** – DSc, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

**e-mail:** nigora\_dustova@bk.ru

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0707-5673>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=59243174700>

**Guzal Kayumova** – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

**e-mail:** guzalqayumova@mail.ru

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4192-1784>

**Dilnoza Hafizova** – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

**e-mail:** dilnoza.xafizova@icloud.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0008-0923-9815>

**Khudoyshekur Khamroyev** – Asian International University (Bukhara, Uzbekistan)

**e-mail:** xudoyshekurhamroyev@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1439-6336>

**Vazira Jalalova** – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Uzbekistan (Bukhara, Uzbekistan)

**e-mail:** jalalova.vazira@bsmi.uz

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7792-6766>

**Scopus Author ID:**

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=59365877400>

#### Контактна інформація:

**Дустова Нігора Кахрамонівна** – доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

**e-mail:** nigora\_dustova@bk.ru

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0707-5673>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=59243174700>

**Каюмова Гузал Мухторівна** – асистент кафедри акушерства та гінекології Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

**e-mail:** guzalqayumova@mail.ru

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4192-1784>

**Хафізова Ділноза Баксодіровна** – асистент кафедри акушерства та гінекології Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

**e-mail:** dilnoza.xafizova@icloud.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0008-0923-9815>

**Хамроєв Худойшукур Нуффулоєвич** – Азіатський міжнародний університет (м. Бухара, Узбекистан)

**e-mail:** xudoyshekurhamroyev@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1439-6336>

**Жалалова Вазіра Замірівна** – доктор філософії, доцент, завідувач кафедри клінічної фармакології Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

**e-mail:** jalalova.vazira@bsmi.uz

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7792-6766>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=59365877400>



Received for editorial office on 13/07/2025  
Signed for printing on 25/09/2025

UDC: 618.145+618.19]-007.61-056.7-07

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.15

Z. Askarova<sup>1</sup>, S. Tilyavova<sup>1</sup>, F. Kurbaniyazova<sup>1</sup>,  
Z. Yunusova<sup>1</sup>, S. Davlatov<sup>2</sup>

Samarkand State Medical University<sup>1</sup>

(Samarkand, Uzbekistan)

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino<sup>2</sup>

(Bukhara, Uzbekistan)

## GENETIC DETERMINANTS OF HYPERPLASTIC DISEASES OF THE ENDOMETRIUM AND MAMMARY GLANDS

### Summary.

Genetic predisposition constitutes a well-established etiological factor in the pathogenesis of proliferative diseases of the mammary gland and uterus. Empirical evidence from cytogenetic and epidemiological studies substantiates a heritable component in the development of uterine hyperplastic processes (UHPP).

**Objective.** The aim of our study was to investigate the significance of rs1138272 polymorphisms in the GSTP1 (Ala/Val) gene and rs5918 polymorphisms in the ITGB3 (T/C) gene in the mechanisms underlying the development of hyperplastic processes of the endometrium and/or myometrium, concomitant with benign breast dysplasia in perimenopausal women.

**Methods.** A total of 82 patients with a confirmed diagnosis of endometrial and/or myometrial hyperplastic processes were enrolled. In addition to standard diagnostic protocols for uterine hyperplastic conditions, all study participants underwent genetic analysis. The study cohort was divided into a main group (n=50) of patients with UHPP and co-existing benign breast dysplasia, and a comparison group (n=32) of patients with UHPP without breast pathology. The control group consisted of 80 clinically healthy women. The principles of bioethics, approved by the Scientific Council of Samarkand State Medical University, are preserved and upheld in full compliance. To variationally estimate the frequency of genotypes of the studied rs 5918 polymorphism in the ITGB3 gene (T/C), the agreement was analyzed between the expected ( $H_{exp}$ ) and observed ( $H_{obs}$ ) frequencies of their distribution in the groups of patients with UHPP and controls, in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium (PXB,  $p > 0.05$ ). The work was carried out within the framework of the scientific project No. 012000260 «Development of promising technologies for the prevention, diagnostics, and treatment of infectious and non-infectious diseases of the human body that have social significance» in accordance with the research plan of Samarkand State Medical University.

**Results.** In the main group, the expected ( $H_{exp}$ ) and observed ( $H_{obs}$ ) frequencies of the T/T, T/C, and C/C genotypes for rs5918 in the ITGB3 gene (T/C) were 0.85 and 0.86 ( $\chi^2=0.00$ ), 0.15 and 0.14 ( $\chi^2=0.07$ ), and 0.00 and 0.01 ( $\chi^2=0.44$ ), respectively, with no statistically significant differences ( $p=0.45$ ). In the control group, the frequencies were: 0.83 and 0.83 ( $\chi^2=0.01$ ), 0.18 and 0.16 ( $\chi^2=0.12$ ), and 0.00 and 0.10 ( $\chi^2=0.61$ ), also without significant differences ( $p=0.37$ ).

**Discussion.** The findings suggest that the rs5918 polymorphism in the ITGB3 gene is not a principal driver mutation in the pathogenesis of hyperplastic diseases of the uterus and mammary glands. Furthermore, within the subgroup of patients with UHPP, no association was identified between this polymorphism and concomitant breast pathology. However, among patients who presented with abnormal uterine bleeding (AUB), the heterozygous T/C genotype was significantly more common.

**Conclusion.** A solitary genetic polymorphism may exert a negligible effect on complex physiological systems; however, the aggregate effect of alterations in multiple genes can significantly disrupt systemic homeostasis and precipitate pathological states. Consequently, the investigation of genetic susceptibility to multifactorial diseases necessitates the evaluation of polygenic models or the analysis of multiple polymorphisms within pertinent gene pathways.

**Keywords:** Polymorphism; Uterine Hyperplastic Processes; Mammary Gland.

### Introduction

Genetic predisposition represents a well-established factor in the pathogenesis of proliferative disorders affecting both the mammary glands and uterus [1-3]. Substantial cytogenetic and epidemiological evidence supports the heritable nature of uterine hyperplastic processes (UHPP) [1-3].

Genetic investigations have demonstrated aberrant local expression of numerous growth factors and cytokines, indicating a potential genetic susceptibility to the combined development of endometrial and mammary gland pathology [4,5].

Research conducted by Romaniuk et al. examined the pathogenetic relationship between myometrial, endometrial, and mammary gland disorders at both endocrine-metabolic and genetic levels, identifying steroid receptors as crucial mediators in these processes [6].

Reduced expression of specific tumor invasion and metastasis suppressor genes correlates with unfavorable clinical prognosis and appears in low-grade malignancies. Among cell adhesion molecules, integrins represent molecules of particular interest [7,8].

Hyperestrogenism is hypothesized to significantly influence gene expression patterns, modifying cellular signaling regulation and contributing to hyperplastic process development. This regulatory mechanism involves multiple genes, as supported by their chromosomal localization data [9-11].

Apoptosis occurs primarily during the late secretory phase and menstruation, while being substantially absent during proliferation and early secretory phases of the endometrial cycle [12].

The survivin protein, encoded by the disease genome, functions as a member of the of the inhibitor of apoptosis protein family and demonstrates ubiquitous cellular expression, participating in essential biological processes including angiogenesis and cell division [13,14].

UHPP demonstrates frequent comorbidity with benign breast dysplasia (BBD), with reported co-occurrence rates of 60-65% [15]. The etiological factors underlying hyperplastic processes are multifactorial and diverse, though their developmental mechanisms, particularly associations

with molecular genetic factors, remain incompletely characterized [16-18]. An integrated research approach may elucidate novel aspects of the relationship between UHPP and BBD pathogenesis, potentially facilitating individualized patient management strategies, enhancing treatment efficacy, and improving quality of life while reducing reliance on complex surgical interventions [19]. Contemporary preventive medicine emphasizes determining pathology risk through identification of significant genetic determinants.

### Objective

The aim of our study was to investigate the potential association of rs1138272 polymorphisms in the GSTP1 (Ala/Val) gene and rs5918 polymorphisms in the ITGB3 (T/C) gene and the development of hyperplastic processes involving the endometrium, myometrium, and mammary glands in perimenopausal women.

### Examination methods

A total of 82 patients with a confirmed diagnosis of endometrial and/or myometrial hyperplastic processes were enrolled. In addition to the standard diagnostic workup for uterine hyperplastic conditions, all participants underwent genetic analysis.

The main study group comprised 50 patients presenting with hyperplastic processes of the endometrium and/or myometrium combined with benign breast dysplasia. The comparison group included 32 patients with UHPP without concomitant breast pathology. The control group consisted of 80 ostensibly healthy women.

The principles of bioethics, approved by the Scientific Council of Samarkand State Medical University, are preserved and upheld in full compliance.

To variationally estimate the frequency of genotypes of the studied rs 5918 polymorphism in the ITGB3 gene (T/C), the agreement was analyzed between the expected ( $H_{exp}$ ) and observed ( $H_{obs}$ ) frequencies of their distribution in the groups of patients with UHPP and controls, in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium (PXB,  $p>0.05$ ).

The work was carried out within the framework of the scientific project No. 012000260 «Development of promising technologies for the prevention, diagnostics, and treatment of infectious and non-infectious diseases of the human body that have social significance» in accordance with the research plan of Samarkand State Medical University.

### The results of the study

In the main group of c patients, the expected ( $H_{exp}$ ) and observed ( $H_{obs}$ ) frequencies of the T/T, T/C, and C/C polymorphisms of rs 5918 in the ITGB3 gene (T/C) were 0.85 and 0.86 ( $\chi^2=0.0$ ); 0.15 and 0.14 ( $\chi^2=0.07$ ); 0.0 and 0.01 ( $\chi^2=0.44$ ), respectively, with an unreliable difference in results ( $p=0.45$ ).

In the control group, the expected ( $H_{exp}$ ) and observed ( $H_{obs}$ ) frequencies of the T/T, T/C, and C/C polymorphism rs 5918 in the ITGB3 gene (T/C) corresponded to the values 0.83 and 0.83 ( $\chi^2=0.01$ ); 0.18 and 0.16 ( $\chi^2=0.12$ ); 0.0 and 0.1 ( $\chi^2=0.61$ ), respectively, also with an unreliable difference in the results obtained ( $p=0.37$ ) (table 1).

The index of heterozygosity in terms of observed ( $H_{obs}$ ) and expected ( $H_{exp}$ ) parameters in the main group of patients with UHPP for the rs 5918 polymorphism in the ITGB3 gene (T/C) practically did not differ from those in the control group (0.15 and 0.14 versus 0.18 and 0.16, respectively; D was 0.08 and 0.1).

Table 1

**Analysis of the expected ( $H_{exp}$ ) and observed ( $H_{obs}$ ) frequency of distribution of rs5918 polymorphism genotypes in the ITGB3 gene (T/C) by PXB in the control group**

| Alleles   | Frequency of alleles   |           |          |      |    |
|-----------|------------------------|-----------|----------|------|----|
| T         | 0.91                   |           |          |      |    |
| C         | 0.09                   |           |          |      |    |
| Genotypes | Frequency of genotypes |           | $\chi^2$ | P    | df |
|           | $H_{exp}$              | $H_{obs}$ |          |      |    |
| T/T       | 0.83                   | 0.83      | 0.01     | 0.37 | 1  |
| T/C       | 0.18                   | 0.16      | 0.12     |      |    |
| C/C       | 0.0                    | 0.1       | 0.61     |      |    |
| Total     | 1.00                   | 1.00      | 0.74     |      |    |

A comparable genotypic distribution pattern was observed with respect to the expected ( $H_{exp}$ ) and observed ( $H_{obs}$ ) frequencies of the T/T, T/C and C/C polymorphism rs 5918 in the ITGB3 gene (T/C) in the main group and the comparison group. Specifically, in the comparison group, frequencies were: 0.81 and 0.82 ( $\chi^2=0.0$ ); 0.19 and 0.17 ( $\chi^2=0.06$ ); 0.0 and 0.01 ( $\chi^2=0.28$ ) with an unreliable difference ( $p=0.53$ ), whereas in the main group they had values of 0.88 and 0.88 ( $\chi^2=0.0$ ); 0.12 and 0.11 ( $\chi^2=0.02$ ); 0.0 and 0.0 ( $\chi^2=0.18$ ) with a difference equal to  $p=0.62$  (Table 2, 3).

The heterozygosity index values for the observed ( $H_{obs}$ ) and expected ( $H_{exp}$ ) parameters in the comparison group for the rs 5918 polymorphism in the ITGB3 gene (T/C) relative to the

control were 0.19 and 0.17 versus 0.18 and 0.16, respectively (D was 0.1 and 0.1). In the main group of patients with UHPP and BBD, these parameters compared to the control were 0.12 and 0.11 (D=0.06) versus 0.18 and 0.16 (D=0.1), respectively.

Our analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes of the polymorphic variant rs 5918 in the ITGB3 (T/C) gene in the group of ostensibly healthy donors allowed us to establish the following: the frequency of the T allele was 91.2%, and the C allele was 8.8%. At the same time, the carriage of the homozygous TB genotype was determined in 82.5% (n=66), the heterozygous genotype (HC) in 17.5% (n=14), and no homozygous mutant genotype was detected in either the main or control group (table 4).

Table 2

**Analysis of the expected and observed distribution frequencies of rs5918 polymorphism genotypes in the ITGB3 gene (T/C) in the comparison group**

| Alleles   | Frequency of alleles   |                   |          |      |    |
|-----------|------------------------|-------------------|----------|------|----|
| T         | 0.91                   |                   |          |      |    |
| C         | 0.09                   |                   |          |      |    |
| Genotypes | Frequency of genotypes |                   | $\chi^2$ | P    | df |
|           | *H <sub>exp</sub>      | *H <sub>obs</sub> |          |      |    |
| T/T       | 0.81                   | 0.82              | 0.0      | 0.53 | 1  |
| T/C       | 0.19                   | 0.17              | 0.06     |      |    |
| C/C       | 0.0                    | 0.01              | 0.28     |      |    |
| Total     | 1.00                   | 1.00              | 0.34     |      |    |

Table 3

**Analysis of expected and observed distribution frequencies of rs5918 polymorphism genotypes in the ITGB3 (T/C) gene in the main group**

| Alleles   | Frequency of alleles   |                   |          |      |    |
|-----------|------------------------|-------------------|----------|------|----|
| T         | 0.94                   |                   |          |      |    |
| C         | 0.06                   |                   |          |      |    |
| Genotypes | Frequency of genotypes |                   | $\chi^2$ | P    | df |
|           | *H <sub>exp</sub>      | *H <sub>obs</sub> |          |      |    |
| T/T       | 0.88                   | 0.88              | 0.0      | 0.62 | 1  |
| T/C       | 0.12                   | 0.11              | 0.02     |      |    |
| C/C       | 0.0                    | 0.0               | 0.18     |      |    |
| Total     | 1.00                   | 1.00              | 0.2      |      |    |

Table 4

**The frequency of distribution of alleles and genotypes of the rs5918 polymorphism in the ITGB3 gene (T/S) between patients with hyperplastic processes and the control group**

| Group                                                                                | n  | Frequency of alleles |      |    |     | Frequency of genotype distribution |      |     |      |     |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------|------|----|-----|------------------------------------|------|-----|------|-----|---|
|                                                                                      |    | T                    |      | C  |     | T/T                                |      | T/C |      | C/C |   |
|                                                                                      |    | n                    | %    | n  | %   | n                                  | %    | n   | %    | n   | % |
| A group of patients with hyperplastic processes of the endometrium and/or myometrium | 82 | 152                  | 92.7 | 12 | 7.3 | 70                                 | 85.4 | 12  | 14.6 | 0   | 0 |
| Main group                                                                           | 50 | 94                   | 94.0 | 6  | 6.0 | 44                                 | 88.0 | 6   | 12.0 | 0   | 0 |
| Comparison group                                                                     | 32 | 58                   | 90.6 | 6  | 9.4 | 26                                 | 81.2 | 6   | 18.8 | 0   | 0 |
| Control group                                                                        | 80 | 146                  | 91.2 | 14 | 8.8 | 66                                 | 82.5 | 14  | 17.5 | 0   | 0 |

Subsequently, we analyzed the allele and genotype frequency distribution of the rs 5918 polymorphism in the ITGB3 (T/C) gene in a combined group of patients with UHPP. The T allele frequency was 92.7% (n=152), and the C allele frequency was 7.3% (n=12). The frequency of carriage of the homozygous T/T genotype was 85.4% (n=70), the heterozygous T/C genotype was 14.6% (n=12), and no homozygous mutant C/C genotype was detected.

Additionally, we performed a comparative analysis of of allele and genotype frequencies in the group of patients with solely uterine hyperplastic processes (comparison group). In this group, the T allele frequency was 90.6% (n=58), and the C allele frequency was 9.4% (n=6). The homozygous T/T genotype was present in 81.2% (n=26) of cases, and the heterozygous T/C genotype in 18.8% (n=6) cases, whereas in the main group of patients with BD, the T allele was registered in 94% (n=94.0), and the C allele

in 6.0% (n=6) cases. The carriage of the homozygous T/T genotype was determined in 88% (n=44), the heterozygous T/C genotype in 12% (n=6) cases.

The evaluation of the frequency distribution of alleles and genotypes of the rs 5918 polymorphism in the ITGB3 (T/C) gene demonstrated that in the combined UHPP group of patients, the proportion of T and C alleles were virtually identical to those in the ostensibly healthy donor group ( $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.7$ ; OR=1.2; 95%CI: 0.44-2.36). A similar pattern was observed for genotype distribution: T/T ( $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.7$ ; OR=1.2; 95%CI:0.43-2.48), T/S ( $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.7$ ; OR=0.8; 95%CI:0.35-2.0). The mutant C/C genotype was not observed in patients with endometrial and/or myometrial hyperplastic processes or in the control group. These findings no significant differences in allele or genotype frequency distribution of the rs918 polymorphism in the ITGB3 (T/C) gene between patients with UHPP and ostensibly healthy donors (table 5).

Table 5

**The frequency of distribution of alleles and genotypes of the rs5918 polymorphism in the ITGB3 gene (T/S) between patients with hyperplastic processes and the control group**

| Alleles and genotypes | Number of alleles and genotypes examined     |      |               |      | χ <sup>2</sup> | p    | RR  | 95%CI     | OR  |
|-----------------------|----------------------------------------------|------|---------------|------|----------------|------|-----|-----------|-----|
|                       | Patients with uterine hyperplastic processes |      | Control group |      |                |      |     |           |     |
|                       | n                                            | %    | n             | %    |                |      |     |           |     |
| T                     | 152                                          | 92.7 | 146           | 91.3 | 0.2            | 0.70 | 1.0 | 0.44-2.36 | 1.2 |
| C                     | 12                                           | 7.3  | 14            | 8.8  | 0.2            | 0.70 | 1.0 | 0.47-2.05 | 0.8 |
| T/T                   | 70                                           | 85.4 | 66            | 82.5 | 0.2            | 0.70 | 1.0 | 0.43-2.48 | 1.2 |
| T/C                   | 12                                           | 14.6 | 14            | 17.5 | 0.2            | 0.70 | 0.8 | 0.35-2    | 0.8 |

Subsequent assessment of the allele and genotype frequency distribution for the studied genetic polymorphism in the main and comparison groups similarly established no significant differences relative to the control group: in the comparison group, the T and C allele frequencies ( $\chi^2=0.0$ ;  $p=0.9$ ; OR=0.9; 95% CI: 0.25-3.95), frequency of

genotypes T/T ( $\chi^2=0.0$ ;  $p=0.9$ ; OR=0.9; 95% CI: 0.23-4.24), T/C ( $\chi^2=0.0$ ;  $p=0.9$ ; OR=1.1; 95% CI: 0.25-4.61) (table 6); in the main group, the T and C allele frequencies ( $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.5$ ; OR=1.5; 95% CI: 0.56-4.02), genotype frequency T/T ( $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.4$ ; OR=1.6; 95% CI: 0.56-4.33), T/C ( $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.4$ ; OR=0.6; 95% CI: 0.23-1.79) (table 7).

Table 6

**Frequency of distribution of allele frequencies and genotypes of the rs5918 polymorphism in the ITGB3 gene (T/S) between the comparison group and the control group**

| Alleles and genotypes | Number of alleles and genotypes examined |      |               |      | χ <sup>2</sup> | p    | RR  | 95%CI     | OR  |
|-----------------------|------------------------------------------|------|---------------|------|----------------|------|-----|-----------|-----|
|                       | Comparison Group                         |      | Control group |      |                |      |     |           |     |
|                       | n                                        | %    | n             | %    |                |      |     |           |     |
| T                     | 58                                       | 90.6 | 146           | 91.3 | 0.0            | 0.90 | 1.0 | 0.25-3.95 | 0.9 |
| C                     | 6                                        | 9.4  | 14            | 8.8  | 0.0            | 0.90 | 1.0 | 0.56-1.81 | 1.1 |
| T/T                   | 26                                       | 81.3 | 66            | 82.5 | 0.0            | 0.90 | 1.0 | 0.23-4.24 | 0.9 |
| T/C                   | 6                                        | 18.8 | 14            | 17.5 | 0.0            | 0.90 | 1.1 | 0.25-4.61 | 1.1 |

Table 7

**The frequency of distribution of allele frequencies and genotypes of the rs5918 polymorphism in the ITGB3 gene (T/C) between the main group and the control group**

| Alleles and genotypes | Number of alleles and genotypes examined |      |               |      | χ <sup>2</sup> | p    | RR  | 95%CI     | OR  |
|-----------------------|------------------------------------------|------|---------------|------|----------------|------|-----|-----------|-----|
|                       | Comparison Group                         |      | Control group |      |                |      |     |           |     |
|                       | n                                        | %    | n             | %    |                |      |     |           |     |
| T                     | 94                                       | 94.0 | 146           | 91.3 | 0.7            | 0.50 | 1.0 | 0.27-3.97 | 1.5 |
| C                     | 6                                        | 6.0  | 14            | 8.8  | 0.7            | 0.50 | 1.0 | 0.53-1.76 | 0.7 |
| T/T                   | 44                                       | 88.0 | 66            | 82.5 | 0.7            | 0.40 | 1.1 | 0.27-4.27 | 1.6 |
| T/C                   | 6                                        | 12.0 | 14            | 17.5 | 0.7            | 0.40 | 0.7 | 0.17-2.74 | 0.6 |

We subsequently evaluated the allele and genotype frequency distributions between the main group and the comparison group. Consistent with the aforementioned results, no significant differences were identified in the

distribution of T and C alleles. ( $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.5$ ; OR=0.6; 95% CI: 0.3-3.13), and T/T ( $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.4$ ; OR=0.6; 95% CI: 0.26-3.25), T/C ( $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.4$ ; OR=1.7; 95% CI: 0.44-5.51) genotypes (table 8).

Table 8

**Analysis of differences in the frequency distribution of alleles and genotypes of the rs5918 polymorphism in the ITGB3 (T/C) gene between the main group and the comparison group**

| Alleles and genotypes | Number of alleles and genotypes examined |      |                  |      | $\chi^2$ | p    | RR  | 95%CI     | OR  |
|-----------------------|------------------------------------------|------|------------------|------|----------|------|-----|-----------|-----|
|                       | Main group                               |      | Comparison Group |      |          |      |     |           |     |
|                       | n                                        | %    | n                | %    |          |      |     |           |     |
| T                     | 94                                       | 94.0 | 58               | 90.6 | 0.7      | 0.50 | 1.0 | 0.3-3.13  | 0.6 |
| C                     | 6                                        | 6.0  | 6                | 9.4  | 0.7      | 0.50 | 1.0 | 0.33-3.23 | 1.6 |
| T/T                   | 44                                       | 88.0 | 26               | 81.3 | 0.7      | 0.40 | 0.9 | 0.26-3.25 | 0.6 |
| T/C                   | 6                                        | 12.0 | 6                | 18.8 | 0.7      | 0.40 | 1.6 | 0.44-5.51 | 1.7 |

Given that the ITGB3 gene encodes the amino acid sequence of the platelet fibrinogen receptor protein

molecule, we conducted an analysis of allele and genotype distribution in patients presenting with AUB (table 9).

Table 9

**Distribution of alleles and genotype of the rs5918 polymorphism in the ITGB3 (T/C) gene in patients who were admitted for examination with complaints of bleeding**

| Group                           | n  | Frequency of alleles |      |    |     | Frequency of genotype distribution |      |     |        |     |   |
|---------------------------------|----|----------------------|------|----|-----|------------------------------------|------|-----|--------|-----|---|
|                                 |    | T                    |      | C  |     | T/T                                |      | T/C |        | C/C |   |
|                                 |    | n                    | %    | n  | %   | n                                  | %    | n   | %      | n   | % |
| The main group of patients      | 82 | 152                  | 92.7 | 12 | 7.3 | 70                                 | 85.4 | 12  | 14.6   | 0   | 0 |
| Patients with bleeding symptoms | 69 | 128                  | 92.5 | 5  | 7.2 | 58                                 | 84.1 | 11  | 15.9** | 0   | 0 |
| Patients without bleeding       | 13 | 24                   | 92.3 | 1  | 7.7 | 12                                 | 92.3 | 1   | 7.7    | 0   | 0 |

Note:

\* –  $p < 0.05$  the significance of differences between groups I and II

\*\* –  $p < 0.001$  the significance of differences between groups I and II

Investigation of allelic and genotypic frequencies of the rs1138272 polymorphism in the GSTP1 (Ala/Val) gene in perimenopausal patients with uterine and mammary gland hyperplastic processes revealed the following heterozygosity

indices: in the main group, the observed ( $H_{obs}$ ) and expected ( $H_{exp}$ ) parameters for the rs1138272 polymorphism in the GSTP1 gene (Ala/Val) were 0.13 and 0.13 ( $D=0.07$ ), compared to 0.1 and 0.12 ( $D=-0.15$ ) in the control group (Table 10).

Table 10

**Analysis of the expected ( $H_{exp}$ ) and observed ( $H_{obs}$ ) frequency of distribution of rs1138272 polymorphism genotypes in the GSTP1 (Ala/Val) gene by PXB in the control group**

| Alleles   | Frequency of alleles   |           |          |      |    |
|-----------|------------------------|-----------|----------|------|----|
| Ala       | 0.94                   |           |          |      |    |
| Val       | 0.06                   |           |          |      |    |
| Genotypes | Frequency of genotypes |           | $\chi^2$ | P    | df |
|           | $H_{exp}$              | $H_{obs}$ |          |      |    |
| Ala/Ala   | 0.87                   | 0.88      | 0.01     | 0.82 | 1  |
| Ala/Val   | 0.1                    | 0.12      | 0.2      |      |    |
| Val/Val   | 0.01                   | 0.0       | 1.51     |      |    |
| Total     | 1.00                   | 1.00      | 1.72     |      |    |

In patients of the main group and in the comparison group, the expected ( $H_{exp}$ ) and observed ( $H_{obs}$ ) frequencies of the Ala/Ala, Ala/Val, and Val/Val polymorphisms of rs1138272 in the GSTP1 (Ala/Val) gene demonstrated the following distributions: in the comparison group, they had values of 0.81 and 0.82 ( $\chi^2=0.0$ ); 0.19 and 0.17 ( $\chi^2=0.06$ ); 0.0 and 0.01 ( $\chi^2=0.28$ ) no statistically significant deviation ( $p=0.53$ ); in the main group of ( $H_{exp}$ ) and ( $H_{obs}$ ), the frequencies of the studied genotypes corresponded to values of 0.9 and 0.9 ( $\chi^2=0$ ); 0.1 and 0.1 ( $\chi^2=0.01$ ); 0.0 and 0.0 ( $\chi^2=0.13$ ) with a deviation significance of  $p=0.7$  (table 11, 12).

In the control group, the proportion of the Ala allele was 93.7% ( $n=150$ ), and the Val allele was 6.2% ( $n=10$ ). Concurrently, the proportion of the homozygous Ala/Ala genotype was 88.7% ( $n=71$ ), and the heterozygous Ala/Val

genotype was 10.0% ( $n=8$ ). It should be noted that, similarly to the previously studied rs1138272 polymorphism in the GSTP1 (Ile/Val) gene, in this analysis, the presence of a mutant homozygous genotype (Val/Val) was also identified, which was recorded in one case, constituting 1.2% (table 13).

Analysis of the allele and genotype distribution of the rs17576 polymorphism of the rs1138272 gene in the GSTP1 (Ala/Val) gene in the group of patients with UHPP revealed the Ala allele in 93.3% ( $n=153$ ), and the Val allele in 6.7% ( $n=11$ ). The homozygous Ala/Ala genotype was registered in 86.6% ( $n=71$ ) of cases, the heterozygous Ala/Val genotype in 13.4% ( $n=11$ ) of cases, and no homozygous mutant Val/Val genotype was detected in the UHPP patient group.

Table 11

**Analysis of the expected ( $H_{exp}$ ) and observed ( $H_{obs}$ ) frequency of distribution of rs1138272 polymorphism genotypes in the GSTP1 (Ala/Val) gene by PXB in the comparison group**

| Alleles   | Frequency of alleles   |             |          |     |    |
|-----------|------------------------|-------------|----------|-----|----|
| Ala       | 0.91                   |             |          |     |    |
| Val       | 0.09                   |             |          |     |    |
| Genotypes | Frequency of genotypes |             | $\chi^2$ | P   | df |
|           | * $H_{exp}$            | * $H_{obs}$ |          |     |    |
| Ala/Ala   | 0.81                   | 0.82        | 0.0      | 0.5 | 1  |
| Ala/Val   | 0.19                   | 0.17        | 0.06     |     |    |
| Val/Val   | 0.0                    | 0.01        | 0.28     |     |    |
| Total     | 1.00                   | 1.00        | 0.34     |     |    |

Table 12

**Analysis of the expected (Hexp) and observed (Hobs) frequency of distribution of rs1138272 polymorphism genotypes in the GSTP1 (Ala/Val) gene by PXB in the main group**

| Alleles   | Frequency of alleles   |                   |          |     |    |
|-----------|------------------------|-------------------|----------|-----|----|
| Ala       | 0.95                   |                   |          |     |    |
| Val       | 0.05                   |                   |          |     |    |
| Genotypes | Frequency of genotypes |                   | $\chi^2$ | P   | df |
|           | *H <sub>exp</sub>      | *H <sub>obs</sub> |          |     |    |
| Ala/Ala   | 0.9                    | 0.9               | 0        | 0.7 | 1  |
| Ala/Val   | 0.1                    | 0.1               | 0.01     |     |    |
| Val/Val   | 0.0                    | 0.0               | 0.13     |     |    |
| Total     | 1.00                   | 1.00              | 0.14     |     |    |

Table 13

**The frequency of distribution of alleles and genotypes of the rs1138272 polymorphism in the GSTP1 (Ala/Val) gene in the group of conditionally healthy donors and in patients with UHPP and BBD**

| Group                                                                                | n  | Frequency of alleles |      |     |     | Frequency of genotype distribution |      |         |      |         |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------|------|-----|-----|------------------------------------|------|---------|------|---------|-----|
|                                                                                      |    | Ala                  |      | Val |     | Ala/Ala                            |      | Ala/Val |      | Val/Val |     |
|                                                                                      |    | n                    | %    | n   | %   | n                                  | %    | n       | %    | n       | %   |
| A group of patients with hyperplastic processes of the endometrium and/or myometrium | 82 | 153                  | 93.3 | 11  | 6.7 | 71                                 | 86.6 | 11      | 13.4 | 0       | 0   |
| Main group                                                                           | 50 | 95                   | 95.0 | 5   | 5.0 | 45                                 | 90.0 | 5       | 10.0 | 0       | 0   |
| Comparison group                                                                     | 32 | 58                   | 90.6 | 6   | 9.4 | 26                                 | 81.2 | 6       | 18.7 |         | 0   |
| Control group                                                                        | 80 | 150                  | 93.7 | 10  | 6.2 | 71                                 | 88.7 | 8       | 10.0 | 1       | 1.2 |

A comparative analysis of allele and genotype frequency distribution was conducted between the main and comparison groups. In the comparison group patients, the proportion of the Ala allele was 90.6% (n=58), and the Val allele was 9.4% (n=6). The homozygous Ala/Ala genotype was detected in 81.2% (n=26) of cases, while the heterozygous Ala/Val genotype was present in 18.7% (n=8) of cases.

Evaluation of the allele and genotype frequency distribution of the rs1138272 polymorphism in the GSTP1 (Ala/Val) gene demonstrated that in the combined UHPP group, the proportion of Ala and Val alleles were virtually identical to those in the in the ostensibly healthy donor control group (control) ( $\chi^2=0.0$ ; p=0.9; OR=0.9; 95%CI: 0.43-2.28). A similar pattern was observed for genotype distributions: Ala/Ala ( $\chi^2=0.2$ ; p=0.7; OR=0.8; 95%CI:0.42-2.26), Ala/Val ( $\chi^2=0.5$ ; p=0.5; OR=1.4; 95%CI:0.59-3.04). These findings indicate no

significant differences in the allele and genotype frequency distribution of the rs1138272 polymorphism in the GSTP1 (Ala/Val) gene between patients with endometrial and/or myometrial hyperplastic processes and ostensibly healthy donors (table 14).

Subsequent assessment of the allele and genotype frequency distribution for the studied genetic polymorphism in the main group and in the comparison group also established no significant differences relative to the control group: in the comparison group, the frequency of alleles Ala and Val ( $\chi^2=0$ ; p=0.5; OR=0.6; 95% CI: 0.26-3.59), frequency of genotypes Ala/Ala ( $\chi^2=1.1$ ; p=0.3; OR=0.5; 95% CI: 0.23-3.62), Ala/Val ( $\chi^2=1.6$ ; p=0.3; OR=2.1; 95% CI: 0.49-7.23) (table 15); in the main group, the frequency of alleles Ala and Val ( $\chi^2=0.2$ ; p=0.7; OR=1.3; 95% CI: 0.24-4.26), frequency of genotypes Ala/Ala ( $\chi^2=0.1$ ; p=0.9; OR=1.1; 95% CI: 0.24-4.32), Ala/Val ( $\chi^2=0.0$ ; p=1.0; OR=1.0; 95% CI: 0.24-4.14) (table 16).

Table 14

**Analysis of differences in the frequency distribution of alleles and genotypes of the rs1138272 polymorphism in the GSTP1 (Ala/Val) gene between a group of UHPP patients and conditionally healthy donors.**

| Alleles and genotypes | Number of alleles and genotypes examined     |      |               |      | χ2  | p    | RR  | 95%CI     | OR  |
|-----------------------|----------------------------------------------|------|---------------|------|-----|------|-----|-----------|-----|
|                       | Patients with uterine hyperplastic processes |      | Control group |      |     |      |     |           |     |
|                       | n                                            | %    | n             | %    |     |      |     |           |     |
| Ala                   | 153                                          | 93.3 | 150           | 93.8 | 0.0 | 0.90 | 1.0 | 0.43-2.28 | 0.9 |
| Val                   | 11                                           | 6.7  | 10            | 6.3  | 0.0 | 0.90 | 1.0 | 0.41-2.49 | 1.1 |
| Ala/Ala               | 71                                           | 86.6 | 71            | 88.8 | 0.2 | 0.70 | 1.0 | 0.42-2.26 | 0.8 |
| Ala/Val               | 11                                           | 13.4 | 8             | 10.0 | 0.5 | 0.50 | 1.3 | 0.59-3.04 | 1.4 |

Table 15

**Analysis of differences in the allele and genotype frequency distribution of the rs1138272 polymorphism in the GSTP1 (Ala/Val) gene between the comparison group and the control group**

| Alleles and genotypes | Number of alleles and genotypes examined |      |               |      | χ2  | p    | RR  | 95%CI     | OR  |
|-----------------------|------------------------------------------|------|---------------|------|-----|------|-----|-----------|-----|
|                       | Comparison Group                         |      | Control group |      |     |      |     |           |     |
|                       | n                                        | %    | n             | %    |     |      |     |           |     |
| Ala                   | 58                                       | 90.6 | 150           | 93.8 | 0.7 | 0.50 | 1.0 | 0.26-3.59 | 0.6 |
| Val                   | 6                                        | 9.4  | 10            | 6.3  | 0.7 | 0.50 | 1.0 | 0.48-2.22 | 1.6 |
| Ala/Ala               | 26                                       | 81.3 | 71            | 88.8 | 1.1 | 0.30 | 0.9 | 0.23-3.62 | 0.5 |
| Ala/Val               | 6                                        | 18.8 | 8             | 10.0 | 1.6 | 0.30 | 1.9 | 0.49-7.23 | 2.1 |

Table 16

**Analysis of differences in the allele and genotype frequency distribution of the rs1138272 polymorphism in the GSTP1 (Ala/Val) gene between the main group and the control group**

| Alleles and genotypes | Number of alleles and genotypes examined |      |               |      | $\chi^2$ | p    | RR  | 95%CI     | OR  |
|-----------------------|------------------------------------------|------|---------------|------|----------|------|-----|-----------|-----|
|                       | Main group                               |      | Control group |      |          |      |     |           |     |
|                       | n                                        | %    | n             | %    |          |      |     |           |     |
| Ala                   | 95                                       | 95.0 | 150           | 93.8 | 0.2      | 0.70 | 1.0 | 0.24-4.26 | 1.3 |
| Val                   | 5                                        | 5.0  | 10            | 6.3  | 0.2      | 0.70 | 1.0 | 0.48-2.04 | 0.8 |
| Ala/Ala               | 45                                       | 90.0 | 71            | 88.8 | 0.1      | 0.90 | 1.0 | 0.24-4.32 | 1.1 |
| Ala/Val               | 5                                        | 10.0 | 8             | 10.0 | 0.0      | 0.99 | 1.0 | 0.24-4.14 | 1.0 |

The allele and genotype frequency distributions between the main group and the comparison group were also evaluated. Alleles Ala and Val ( $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ;

OR=0.5; 95% CI: 0.31-2.95), genotypes Ala/Ala ( $\chi^2=1.3$ ;  $p=0.3$ ; OR=0.5; 95% CI: 0.27-3.04), Ala/Val ( $\chi^2=1.3$ ;  $p=0.3$ ; OR=2.1; 95% CI: 0.56-6.32) (table 17).

Table 17

**Analysis of differences in the allele and genotype frequency distribution of the rs1138272 polymorphism in the GSTP1 (Ala/Val) gene between the main group and the comparison group**

| Alleles and genotypes | Number of alleles and genotypes examined |      |                  |      | $\chi^2$ | p    | RR  | 95%CI     | OR  |
|-----------------------|------------------------------------------|------|------------------|------|----------|------|-----|-----------|-----|
|                       | Main group                               |      | Comparison group |      |          |      |     |           |     |
|                       | n                                        | %    | n                | %    |          |      |     |           |     |
| Ala                   | 95                                       | 95.0 | 58               | 90.6 | 1.2      | 0.30 | 1.0 | 0.31-2.95 | 0.5 |
| Val                   | 5                                        | 5.0  | 6                | 9.4  | 1.2      | 0.30 | 1.0 | 0.29-3.81 | 2.0 |
| Ala/Ala               | 45                                       | 90.0 | 26               | 81.3 | 1.3      | 0.30 | 0.9 | 0.27-3.04 | 0.5 |
| Ala/Val               | 5                                        | 10.0 | 6                | 18.8 | 1.3      | 0.30 | 1.9 | 0.56-6.32 | 2.1 |

## Discussion

The obtained results confirm the absence of a statistically significant association between carriage of the T and C alleles, as well as the T and T genotypes of the rs5918 polymorphism in the ITGB3 (T/C) gene, and the development of hyperplastic processes of the endometrium and/or myometrium. These findings can be explained by the fact that the rs5918 polymorphism in the ITGB3 (T/C) gene is not a driver mutation in the pathogenesis of hyperplastic diseases of the uterus and mammary glands. Furthermore, investigation of the combined patient group with UHPP from a similar perspective did not reveal any association between this polymorphism and the co-occurrence of this pathology with mammary glands diseases. During the examination of patients presenting with bleeding, the heterozygous T/C rs5918 genotype in the ITGB3 gene was significantly more prevalent among patients with bleeding manifestations. Consequently, detection of the heterozygous genotype in the ITGB3 gene in blood serum may indicate potential bleeding predisposition and risk of bleeding recurrence.

## Conclusion

The obtained results confirm the absence of a significantly significant association between the carriage of the Ala and Val alleles, as well as the Ala/Ala, Ala/Val polymorphism rs1138272 in the GSTP1 (Ala/Val) gene, and the development of uterine hyperplastic processes and breast diseases. These findings can be explained by the fact that the rs1138272 polymorphism in the GSTP1 (Ala/Val) gene does not represent a driver mutation for UHPP development. Additionally, it is necessary to consider that metabolic determinants operate through complex interactions, facilitating initiation, potentiation, or inhibition of individual system functions, as well as functional compensation between different pathways. An alteration in a single gene encoding a specific factor may not substantially impact the entire system; however, concurrent changes in multiple genes can fundamentally alter systemic processes and precipitate pathology. Therefore, when investigating genetic polymorphisms

associated with specific pathological conditions, it is advisable to evaluate the influence of multiple genes or

several polymorphism types within a single gene rather than isolated genetic variants.

## References:

1. Kubyshkin AV, Aliev LL, Fomochkina II, Kovalenko YP, Litvinova SV, Filonenko TG, et al. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflammation research*. 2016;65(10):785-94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0960-z>. PMID: 27312112.
2. Chumak ZV, Artyomenko VV, Shapoval MV, Mnih LV, Kozhukhar GV, Derishov SV. Determining the level of stromal and epithelial cells activity in normal and hyperplastic endometrium of late reproductive and perimenopausal women. *Journal of Medicine and Life*. 2023;16(2):210. DOI: <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0305>. PMID: 36937462 PMCID: PMC10015563.
3. Oripova M, Yusupbekov A, Davlatov S. Immunohistochemical predictors of the course and outcome of treatment in cervical cancer. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2025;15(2):135-43. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.2.56.2025.19>
4. Ghorbaniadelavar Z, Nadoushan MJ, Soltanipur M. Comparison of B-cell lymphoma 2 (BCL-2) expression in disordered proliferative endometrium and simple endometrial hyperplasia. *Revista Española de Patología*. 2024;57(4):265-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.patol.2024.05.005>. PMID: 39393894.
5. Shelygin MS, Guziy NS, Kaplitskaya VS. Specifics of hormonal status in combined dishormonal pathology of the uterus and mammary glands in reproductive age. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2019;14(2):123-31. DOI: <https://doi.org/10.21638/spbu11.2019.204>
6. Romaniuk A, Lyndin M, Smiyarov V, Sikora V, Rieznik A, Kuzenko Y, et al. Primary multiple tumor with affection of the thyroid gland, uterus, urinary bladder, mammary gland and other organs. *Pathology-Research and Practice*. 2017;213(5):574-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.01.003>. PMID: 28214212.
7. Li X, Shi G. Therapeutic effects and mechanism of ferulic acid and icariin in mammary gland hyperplasia model rats via regulation of the ERK pathway. *Ann Transl Med*. 2021;9(8):666. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-21-656>. PMID: 33987364 PMCID: PMC8106114.
8. Wang L, Wei W, Cai M. A review of the risk factors associated with endometrial hyperplasia during perimenopause. *Int J Womens Health*. 2024;16:1475-82. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S481509>. PMID: 39281324 PMCID: PMC11397258.
9. Lytvynenko MV, Gargin VV. Triple-negative transformation of the endometrium, cervix and mammary gland on the background of immunodeficiency. *Medical perspectives*. 2022;27(2):119-24. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260284>
10. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(1): e8. DOI: <http://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>. PMID: 26463434 PMCID: PMC4695458.
11. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;140(6):1061-75. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004989>. PMID: 36357974.
12. Fan B, Teng H, Patrice Z, Wang X, Shi M, Zhao Y, et al. Cervus nippon antler inhibits hormone disorder induced mammary gland hyperplasia by regulating the cell cycle. *J Functional Foods*. 2024;123:106621. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106621>
13. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Boss I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(2):407-21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>. PMID: 35001185 PMCID: PMC9349105.
14. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, Sorokina I, Yermachenko A, Dvornyk V, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia. *Gene*. 2020;757:144933. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>. PMID: 32640302.
15. Ren H, Zhang Y, Duan H. Recent advances in the management of postmenopausal women with non-atypical endometrial hyperplasia. *Climacteric*. 2023;26(5):411-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2226316>. PMID: 37577792.
16. Goldberg K, Bar-Joseph H, Grossman H, Hasky N, Uri-Belapolsky S, Stemmer SM, et al. Pigment epithelium-derived factor alleviates tamoxifen-induced endometrial hyperplasia. *Molecular cancer therapeutics*. 2015;14(12):2840-9. DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0523>. PMID: 26450919.
17. Uccella S, Zorzato PC, Dababou S, Bosco M, Torella M, Braga A, et al. Conservative management of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer in childbearing age women. *Medicina*. 2022;58(9):1256. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58091256>. PMID: 36143933 PMCID: PMC9504942.
18. Tsyndrenko N, Lyndin M, Sikora K, Wireko AA, Abdul-Rahman T, Hyriavenko N, et al. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. *Medicine*. 2023;102(33): e34864. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000034864>. PMID: 37603513 PMCID: PMC10443758.
19. Lin J, Ye S, Ke H, Lin L, Wu X, Guo M, et al. Changes in the mammary gland during aging and its links with breast diseases: aged mammary gland and breast diseases. *Acta biochimica et biophysica Sinica*. 2023;55(6):1001-19. DOI: <https://doi.org/10.3724/abbs.2023073>

## ГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ГІПЕРПЛАЗИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІУ ТА МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

З. З. Аскарова<sup>1</sup>, С. А. Тілярова<sup>1</sup>, Ф. З. Курбаніязова<sup>1</sup>, З. М. Юнусова<sup>1</sup>, С. С. Давлатов<sup>2</sup>

Самаркандський державний медичний університет<sup>1</sup>  
(м. Самарканд, Узбекистан)

Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно<sup>2</sup>  
(м. Бухара, Узбекистан)

## Резюме.

Генетична схильність є загальноновизнаним етіологічним фактором у патогенезі проліферативних захворювань молочної залози та матки. Емпіричні дані цитогенетичних та епідеміологічних досліджень підтверджують спадкову складову у розвитку гіперпластичних процесів матки.

**Мета дослідження.** Метою нашого дослідження було вивчення значення поліморфізмів rs1138272 в гені GSTP1 (Ala/Val) та поліморфізмів rs5918 в гені ITGB3 (T/C) у механізмах, що полягають в основі розвитку гіперпластичних процесів ендометрію та/або міометрію, що супроводжуються доброякісною дисплазією молочної залози у жінок в перименопаузі.

**Матеріали і методи.** Усього було включено 82 пацієнтки з підтвердженим діагнозом гіперпластичних процесів ендометрію та/або міометрію. На додаток до стандартних діагностичних протоколів гіперпластичних станів матки всі учасниці дослідження

пройшли генетичний аналіз. Досліджувана когорта була розділена на основну групу ( $n=50$ ) пацієнток з гіперпластичними процесами матки та супутньою доброякісною дисплазією молочних залоз і групу порівняння ( $n=32$ ) пацієнток з гіперпластичними процесами матки без патології молочних залоз. Контрольна група складалася з 80 клінічно здорових жінок.

Принципи біоетики, затверджені науковою радою Самаркандського державного медичного університету, збережені та дотримуються в повному обсязі.

Для варіаційної оцінки частоти генотипів досліджуваного поліморфізму rs 5918 в гені ITGB3 (T/C) було проаналізовано узгодженість між очікуваною (Hexp) та спостережуваною (Hobs) частотами їх розподілу в групах пацієнтів з УГПП та контрольних групах відповідно до рівноваги Харді-Вайнберга (PXB,  $p>0,05$ ).

Робота виконана у рамках наукового проекту № 012000260 «Розробка перспективних технологій профілактики, діагностики та лікування інфекційних та неінфекційних захворювань організму людини, що мають соціальне значення» відповідно до плану наукових досліджень Самаркандського державного медичного університету.

**Результати дослідження.** У основній групі очікувана (Hexp) та спостережувана (Hobs) частота генотипів T/T, T/C та C/C для rs5918 у гені ITGB3 (T/C) становила 0,85 та 0,86 ( $\chi^2=0,00$ ), 0,15 і 0,14 ( $\chi^2=0,07$ ) та 0,00 і 0,01 ( $\chi^2=0,44$ ) відповідно, без статистично значущих відмінностей ( $p=0,45$ ). У контрольній групі частоти становили: 0,83 і 0,83 ( $\chi^2=0,01$ ), 0,18 і 0,16 ( $\chi^2=0,12$ ) та 0,00 і 0,10 ( $\chi^2=0,61$ ), також без значущих відмінностей ( $p=0,37$ ).

Обговорення. Отримані результати свідчать про те, що поліморфізм rs5918 в гені ITGB3 не є основною мутацією, що сприяє розвитку гіперпластичних захворювань матки та молочних залоз. Крім того, у підгрупі пацієнток з гіперпластичними процесами матки не було виявлено зв'язку між цим поліморфізмом і супутньою патологією молочних залоз. Однак серед пацієнток, які мали аномальні маткові кровотечі, гетерозиготний генотип T/C був значно поширенішим.

**Висновок.** Окремий генетичний поліморфізм може мати незначний вплив на складні фізіологічні системи, проте сукупний ефект змін у декількох генах може значно порушити системний гомеостаз та спричинити патологічні стани. Отже, дослідження генетичної схильності до багатофакторних захворювань вимагає оцінки полігенних моделей або аналізу множинних поліморфізмів у відповідних генних шляхах.

**Ключові слова:** поліморфізм; гіперпластичні процеси матки; молочна залоза.

#### Contact information:

**Zebo Askarova** – Doctor of Science, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0007-9279-5689>

**e-mail:** askarovazebo79@gmail.com

**Sitora Tilyavova** – Doctor of Philosophy, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

**E-mail:** sitoratilyavova@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-5020-8908>

**Feruz Kurbanliyazova** – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

**e-mail:** kurbanliyazovb@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0007-1025-9293>

**Zarnigor Yunusova** – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

**e-mail:** zarnigoroy.1996@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0001-6001-192X>

**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>

#### Контактна інформація:

**Аскарова Зебо Зафаржоновна** – доктор наук, асистент кафедри акушерства та гінекології Самаркандського державного медичного університету (Самарканд, Узбекистан)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0007-9279-5689>

**e-mail:** askarovazebo79@gmail.com

**Тілявова Ситора Амирзода** – кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства та гінекології Самаркандського державного медичного університету (Самарканд, Узбекистан)

**E-mail:** sitoratilyavova@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-5020-8908>

**Курбаніязова Феруза Зафаржонівна** – асистент кафедри акушерства та гінекології Самаркандського державного медичного університету (Самарканд, Узбекистан)

**e-mail:** kurbanliyazovb@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0007-1025-9293>

**Юнусова Зарнігор Максодовна** – асистент кафедри акушерства та гінекології Самаркандського державного медичного університету (Самарканд, Узбекистан)

**електронна пошта:** zarnigoroy.1996@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0001-6001-192X>

**Давлатов Салім Сулаймонович** – доктор наук, професор кафедри факультетської та лікарняної хірургії Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (Бухара, Узбекистан)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

**e-mail:** pro.ilmiy@bsmi.uz

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>



Received for editorial office on 16/06/2025  
Signed for printing on 25/09/2025

UDC: 616.23-006.04-079-091.8-097-092.9  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.16

*E. Kharibova, F. Meyliyev*

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino  
(Bukhara, Uzbekistan)

## INVESTIGATION OF THE EXPRESSION OF THE IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKER KI-67 IN THE TRACHEA AND MAIN BRONCHI OF RATS: AN EXPERIMENTAL APPROACH

### Summary.

*Rheumatoid arthritis represents a chronic systemic inflammatory disorder of connective tissue characterized by progressive damage primarily affecting peripheral (synovial) joints through symmetrical, progressive, erosive-destructive polyarthritis, with some cases demonstrating characteristic extra-articular manifestations.*

**Objective of the Study.** *This investigation aims to evaluate morphological alterations in tracheal and bronchial lymphoid structures in outbred white rats subjected to an experimental rheumatoid arthritis model utilizing complete Freund's adjuvant, with particular focus on Ki-67 proliferation marker expression analysis.*

**Materials and Methods.** *The experimental cohort comprised 30 outbred white rats aged four months (both sexes) with mean body weight  $170.5 \pm 9.1$  g. All laboratory animals originated from a single vivarium source and were maintained under standardized conditions featuring relative humidity (50-60%), ambient temperature (19-22 °C), and 12-hour light/dark cycles. The principles of bioethics, approved by the Scientific Council of Bukhara State Medical Institute, are preserved and upheld in full compliance. The methods used for statistical data analysis were t-test,  $\chi^2$ -test, and correlation analysis. The study was conducted in accordance with the research plan of the Bukhara State Medical Institute within the framework of the topic «Early detection and diagnosis of pathological factors affecting the health of the population of the Bukhara region in the post-COVID-19 period, as well as the development of new methods of treatment and prevention (2022-2026)».*

**Results and Discussion.** *Positively stained cells within designated areas were quantified as percentage ratios relative to total cell counts per microscopic field. Expression levels were categorized as follows: low expression ( $\leq 20\%$ ), moderate expression (20-60%), and high expression ( $> 60\%$ ). Tracheal specimen analysis revealed 1,547 total cells, among which 189 cells demonstrated positive Ki-67 proliferation marker expression indicating proliferative activity. The remaining 1,358 cells showed Ki-67 negativity, suggesting predominant cellular quiescence. The overall positive expression rate of 12.21% indicates low proliferative activity in tracheal hyperplastic lymphoid tissue.*

**Conclusions.** *Heterogeneous Ki-67 proliferation expression patterns in tracheobronchial tissues of experimental rheumatoid arthritis rats may reflect regional vascular perfusion variations across different tracheal and main bronchial segments.*

**Keywords:** *Expression; Proliferation Marker; Ki-67; Trachea; Main Bronchi; White Outbred Rats; Cell Proliferation; Localization; Inflammatory Processes.*

### Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease of the connective tissue, characterized by progressive damage primarily to the peripheral (synovial) joints in the form of symmetrical, progressive, erosive-destructive polyarthritis, and in some cases, by characteristic extra-articular manifestations [1-4]. Traditionally, rheumatoid arthritis is regarded as a «joint disease,» although extra-articular manifestations largely determine the disease prognosis [5-7]. Among these, involvement of the respiratory system ranks among the most prevalent and prognostically significant [8-10]. In most guidelines on rheumatoid arthritis and rheumatic diseases in general, pulmonary aspects of the disease receive limited attention. However, despite the diverse manifestations of diffuse connective tissue diseases, pulmonary and pleural changes occur in 50% to 100% of cases, according to various authors [11-13], and are often a direct cause of death. A large-scale population study initiated in 1997 found that bronchial and tracheal involvement of varying severity and clinical presentation occurs in 58% of patients with RA [14-17].

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common autoimmune diseases, characterized by chronic inflammation and joint damage. However, its systemic manifestations, including effects on the respiratory system, remain insufficiently studied. In particular, the lymphoid structures of the trachea and bronchi play a key role in

immune responses and may undergo significant changes during RA-associated inflammatory processes [18-20].

Immunohistochemical analysis of Ki-67 proliferation marker expression allows for the assessment of cellular activity and proliferation in tissues, which is crucial for understanding the pathogenesis of inflammatory diseases [21,22]. In the present investigation, we focus on evaluating morphological alterations within the lymphoid structures of the trachea and bronchi in outbred white rats subjected to an experimental model of RA utilizing complete Freund's adjuvant [23]. The acquired data regarding heterogeneous cellular proliferation contingent upon localization within the trachea and principal bronchus underscore the necessity of investigating these alterations to enhance the understanding of RA pathophysiology and its impact upon respiratory organs.

### Objective of the Study

The objective of this study is to evaluate morphological alterations within the lymphoid structures of the trachea and bronchi in outbred white rats subjected to an experimental model of rheumatoid arthritis induced by complete Freund's adjuvant, with particular emphasis on the analysis of Ki-67 proliferation marker expression. The study aims to identify disparities in the level of cellular proliferation dependent upon localization within the trachea and main bronchus, in addition to elucidating the pathophysiological mechanisms associated with

inflammatory processes within the respiratory tract in RA. The findings may contribute to an enhanced comprehension of the relationship between autoimmune diseases and alterations within the respiratory system, which, consequently, could facilitate the development of novel approaches for the diagnosis and management of patients with RA and associated respiratory pathologies.

### Materials and Method

The experimental procedures utilized thirty outbred white rats, aged four months, of both sexes, exhibiting an average body mass of  $170.5 \pm 9.1$  g. All laboratory animals were procured from an identical vivarium and maintained under standardized environmental conditions encompassing relative humidity (50-60%), ambient temperature (19-22 °C), and a photoperiod regimen of 12 hours of darkness and 12 hours of light.

To preclude infectious complications, the animals underwent a quarantine period of 21 days, during which their physiological status was monitored, incorporating serial measurements of core body temperature and mass. Body mass accretion was tracked, and no clinical indicators of disease were observed throughout this interval. Core temperature remained within the established normative range (38.5-39.5 °C), and no disturbances in appetite or other external alterations were detected.

The experimental subjects were allocated into two distinct cohorts:

1. Control group
2. Experimental group – animals with experimentally induced rheumatoid arthritis (RA modeling was accomplished utilizing complete Freund's adjuvant).

Upon termination of the experimental protocol, the rats were euthanized, and the trachea in conjunction with the main bronchi were surgically isolated. procured tissues were immersion-fixed in 10% neutral buffered formalin for a duration of 24 hours, followed by sequential dehydration through a graded ethanol series and subsequent embedding in paraffin wax. Histological sections of 5  $\mu$ m thickness were obtained employing a rotary microtome and mounted upon glass slides.

Immunohistochemical staining procedures were executed utilizing a specific antibody directed against the Ki-67 proliferation marker. A standardized protocol was implemented, incorporating antigen retrieval, incubation with primary antibodies, and subsequent visualization with appropriate secondary antibodies. Control specimens were processed through omission of the primary antibody to preclude nonspecific staining artifacts. The stained histological preparations were examined utilizing a trinocular microscope at magnifications ranging from 200 $\times$  to 400 $\times$ . Morphometric analysis was conducted employing QuPath 4.4.0 software. Cells exhibiting positive immunohistochemical staining within the designated area were quantified and expressed as a percentage of the total cellular population within the entire microscopic field of view.

The principles of bioethics, approved by the Scientific Council of Bukhara State Medical Institute, are preserved and upheld in full compliance.

The methods used for statistical data analysis were t-test,  $\chi^2$ -test, and correlation analysis.

The study was conducted in accordance with the research plan of the Bukhara State Medical Institute within the framework of the topic «Early detection and diagnosis of pathological factors affecting the health of the population of the Bukhara region in the post-COVID-19 period, as well as the development of new methods of treatment and prevention (2022-2026)».

### Results and Discussion

Cells demonstrating positive immunohistochemical staining within the selected area were quantified and expressed as a percentage of the total cellular count within the complete field of view. The expression level was categorized according to the following criteria:

- Low expression:  $\leq 20\%$
- Moderate expression: 20-60%
- High expression:  $> 60\%$

#### Results for the Trachea (Experimental Group)

Within the analyzed tracheal specimen, a total of 1,547 cells were identified. Among these, 189 cells exhibited positive expression of the Ki-67 proliferation marker, indicative of their active participation in cellular proliferation processes. The remaining 1,358 cells were negative for Ki-67 immunoreactivity, suggesting a predominance of cells exhibiting low proliferative activity. The aggregate positive expression rate was calculated as 12.21%, indicative of a low level of proliferative activity within the hyperplastic lymphoid tissue of the trachea.

Based upon the immunohistochemical analysis, the subsequent conclusions were formulated:

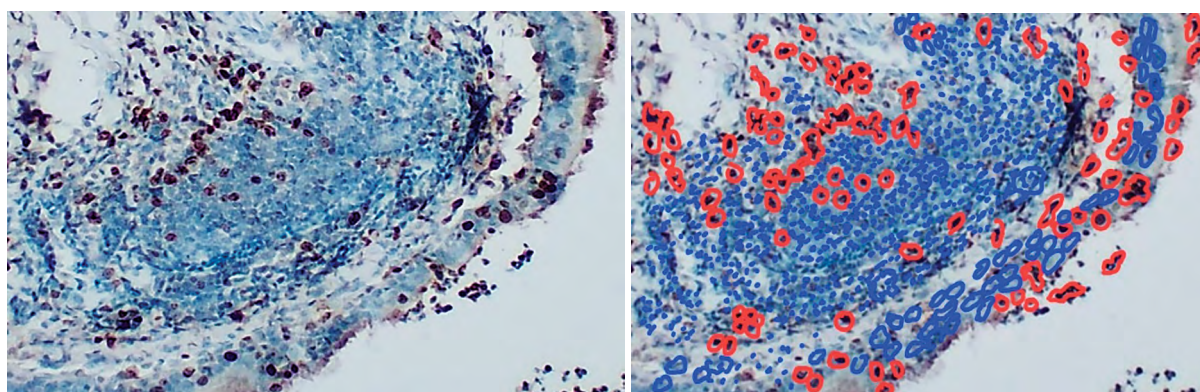
1. The total cellular population within the analyzed specimen was 1,547.
2. Among these, 189 cells demonstrated positive Ki-67 expression, indicative of their involvement in cellular proliferation.
3. The number of cells exhibiting negative staining was 1,358, confirming the predominance of cells with low proliferative rates within this anatomical region.
4. The positive Ki-67 expression rate was quantified as 12.21%, suggesting a low level of proliferative activity within the hyperplastic lymphoid tissue of the trachea.

These findings indicate the presence of lymphoid tissue hyperplasia; however, the overall level of cellular proliferation remains comparatively low. This observation suggests that within this experimental model of RA, notwithstanding the activation of lymphoid tissue, the proliferative process fails to attain elevated levels. These results may possess significant implications for further elucidating the pathogenesis of rheumatoid arthritis and the functional role of lymphoid structures within this process.

#### Results for the Main Bronchus (Experimental Group)

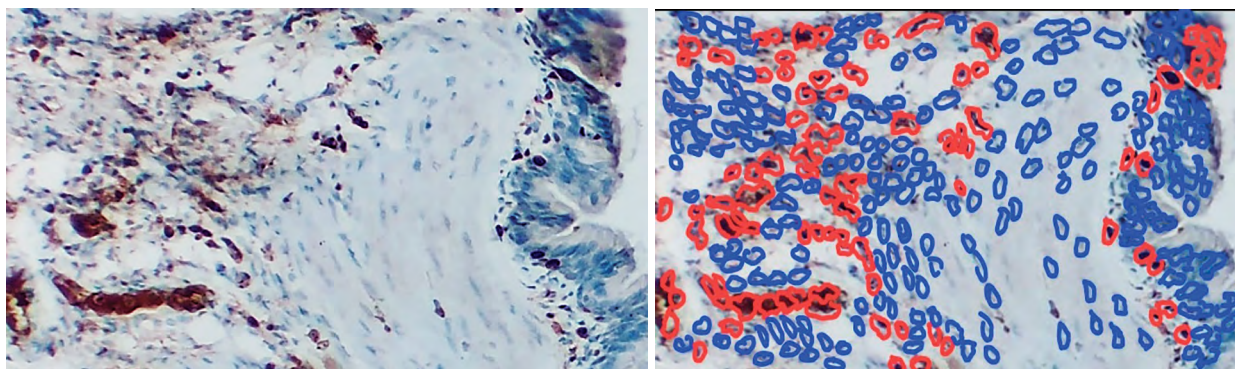
Within the analyzed specimen of the main bronchus, a total of 832 cells were identified. Among these, 83 cells exhibited positive Ki-67 expression, whereas 749 cells were negative. The positive expression rate was calculated as 9.97%, indicative of a low level of proliferative activity within this anatomical region.

These findings suggest that although activation of lymphoid tissue occurs within the respiratory tract in rheumatoid arthritis, the magnitude of cellular proliferation remains relatively subdued, which may reflect differential inflammatory responses contingent upon tissue localization.



|                                |                         |
|--------------------------------|-------------------------|
| Total number of cells detected | 832                     |
| Number of positive cells       | 83                      |
| Number of negative cells       | 749                     |
| Positive expression            | 9.97%                   |
| Total area                     | 937,513 px <sup>2</sup> |

**Figure 1. Section of hyperplastic lymphoid tissue in the trachea of an outbred white rat from the experimental group. Immunohistochemical staining for Ki-67 marker expression.**



|                                |                         |
|--------------------------------|-------------------------|
| Total number of cells detected | 832                     |
| Number of positive cells       | 83                      |
| Number of negative cells       | 749                     |
| Positive expression            | 9.97%                   |
| Total area                     | 937,513 px <sup>2</sup> |

**Figure 2. Section of Main Bronchus Tissue in an Outbred White Rat from the Experimental Group. Immunohistochemical staining for Ki-67**

#### Immunohistochemical Staining for Ki-67 Marker Expression

Based upon the immunohistochemical analysis of the hyperplastic lymphoid tissue in the trachea of an outbred white rat from the experimental group, the subsequent results were obtained:

- The total number of cells within the analyzed specimen was 832.
- Among these, 83 cells exhibited positive Ki-67 expression, indicative of their involvement in cellular proliferation processes.
- The number of cells exhibiting negative staining was 749, confirming the predominance of cells with low proliferation levels within this region.
- The positive Ki-67 expression rate was quantified as 9.97%, indicative of a low level of proliferative activity within the hyperplastic lymphoid tissue of the trachea.
- The total area of the analyzed specimen was 937,513 px<sup>2</sup>.

These findings indicate the presence of lymphoid tissue hyperplasia; however, the overall level of cellular proliferation remains relatively low. A positive Ki-67

expression rate of 9.97% suggests that although lymphoid structures are activated, the cellular proliferation process fails to attain significant levels. These results may be of critical importance for further investigation into the pathogenesis of rheumatoid arthritis and the functional role of lymphoid structures within this process.

#### Conclusions

The investigation of Ki-67 proliferation marker expression within the tracheal and main bronchial walls of rats in the experimental group revealed disparities in cellular proliferation levels contingent upon anatomical localization.

- Within the trachea (Figure 1): The Ki-67 expression level was quantified as 12.21%, corresponding to a low proliferation rate.

- Within the main bronchus (Figure 2): The Ki-67 expression level was quantified as 9.97%, also indicative of a low proliferation rate.

The results suggest that:

- Within the trachea, heterogeneous cellular proliferation is present. Certain areas exhibit a low

proliferation rate, which may indicate moderate cellular division activity within this region. Other areas demonstrate a moderate proliferation rate, potentially attributable to an inflammatory process or tissue regeneration.

- Within the main bronchus, the cellular proliferation level is inferior to that observed in certain tracheal regions,

which may indicate less pronounced cellular division activity within this anatomical area.

- The heterogeneity of Ki-67 proliferation expression within the trachea and main bronchi of rats subjected to experimental rheumatoid arthritis may be associated with disparities in blood supply levels across different regions of the trachea and main bronchi.

## References:

1. Hassan NH, El-Wafaey DI. Histopathological scoring system role in evaluation of electronic cigarette's impact on respiratory pathway in albino rat: Biochemical, histo-morphometric and ultrastructural study. *Tissue and Cell*. 2022;79:101945. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101945>. PMID: 36240715.
2. Pavlov AV, Tjumina NA, Ermakova OV. Funkcional'naja morfologija jepitelija bronhov kry's posle vozdejstvija hronicheskogo nizkointensivnogo  $\gamma$ -izluchenija [Functional morphology of the bronchial epithelium in rats after exposure to chronic low-intensity  $\gamma$ -radiation]. *Acta Medica Eurasica*. 2024;4:46-55. DOI: <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2024-4-46-55>. (in Russian)
3. Zarina KZ, Pilmane M. Expression of markers Ki-67, Nestin, VEGF, CD34 and apoptosis in relatively healthy lung tissue with non-changed and metaplastic bronchial epithelium. *Medical Sciences*. 2022;11(1):7. DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci11010007>. PMID: 36649044; PMCID: PMC9844367.
4. Babalik M, Topaloglu İ, Salturk Z, Berkiten G, Atar Y, Tutar B, et al. The effects of exposure to environmental cigarette smoke on the vocal folds of rats. *Journal of Voice*. 2018;32(6):652-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.09.006>. PMID: 29055681.
5. Yoon JH, Seo HS, Lee J, Moon C, Lee K. Acute high-level toluene exposure decreases hippocampal neurogenesis in rats. *Toxicology and industrial health*. 2016;32(11):1910-20. DOI: <https://doi.org/10.1177/0748233715599087>. PMID: 26475279.
6. Okamoto H, Muraki I, Okada H, Tomita H, Suzuki K, Takada C, et al. Recombinant antithrombin attenuates acute respiratory distress syndrome in experimental endotoxemia. *Am J Pathol*. 2021;191(9):1526-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.05.015>. PMID: 34116023; PMCID: PMC8278305.
7. Neto-Neves EM, Brown MB, Zaretskaia MV, Rezaia S, Goodwill AG, McCarthy BP, et al. Chronic embolic pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism and vascular endothelial growth factor inhibition. *Am J Pathol*. 2017;187(4):700-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.12.004>. PMID: 28183533; PMCID: PMC5397717.
8. Umeda S, Miyagawa S, Fukushima S, Oda N, Saito A, Sakai Y, et al. Enhanced pulmonary vascular and alveolar development via prenatal administration of a slow-release synthetic prostacyclin agonist in rat fetal lung hypoplasia. *PLoS One*. 2016;11(8): e0161334. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161334>. PMID: 27529478; PMCID: PMC4987057.
9. Li Y, Wu Q, Li L, Chen F, Bao J, Li W. Decellularization of porcine whole lung to obtain a clinical-scale bioengineered scaffold. *J Biomed Mater Res A*. 2021;109(9):1623-32. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37158>. PMID: 33682365.
10. Favre S, Gambini E, Nigro P, Scopece A, Bianciardi P, Caretti A, et al. Sildenafil attenuates hypoxic pulmonary remodelling by inhibiting bone marrow progenitor cells. *J Cell Mol Med*. 2017;21(5):871-80. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13026>. PMID: 27860185; PMCID: PMC5387166.
11. Li X, Liu H, Yu W, Liu X, Liu C. Tandem mass tag (TMT) proteomic analysis of fetal lungs revealed differential expression of tight junction proteins in a rat model of congenital diaphragmatic hernia. *Biomed Pharmacoth*. 2020;121:109621. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109621>. PMID: 31734580.
12. Shakeri F, Roshan NM, Kaveh M, Eftekhari N, Boskabady MH. Curcumin affects tracheal responsiveness and lung pathology in asthmatic rats. *Pharmacological Reports*. 2018;70(5):981-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.04.007>. PMID: 30107348.
13. Keyhanmanesh R, Alipour MR, Ebrahimi H, Aslani MR. Effects of diet-induced obesity on tracheal responsiveness to methacholine, tracheal visfatin level, and lung histological changes in ovalbumin-sensitized female wistar rats. *Inflammation*. 2018;41:846-58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0738-2>. PMID: 29380115.
14. Kirilina VM, Smirnova OE, Blazhevich LE, Chepurina IV. The Role of Afferent C-Fibers in Muscle Contraction of Trachea and Bronchi in Rats. *World's Veterinary Journal*. 2020;10(3):437-45. DOI: <https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.vwj54>
15. Erdem AO, Erel VK, Girit O, Erdogan H, Ozkısacık S, Yazıcı M. Effects of Local Anesthetics on Smooth Muscle Tissue in Rat Trachea: An In Vitro Study. *Turkish Thoracic Journal*. 2020;21(4):223. DOI: <https://doi.org/10.5152/turkthoracj.2019.19016>
16. Zehabvar O, Masoudifard M, Rostami A, Akbari H, Sereshke AH, Khanamooeiasi M, et al. CT anatomy of the lungs, bronchi and trachea in the Mature Guinea pig (cavia porcellus). *Vet Med Sci*. 2023;9(3):1179-93. DOI: <https://doi.org/10.1002/vms3.1131>. PMID: 37017606; PMCID: PMC10188081.
17. Valenga MH, Vitorasso RD, Rodrigues TG, Pazetti R, Cardoso PF, Moriya HT, et al. An in vivo image acquisition system for the evaluation of tracheal mechanics in rats. *Artificial Organs*. 2020;44(5):504-12. DOI: <https://doi.org/10.1111/aor.13604>. PMID: 31715014.
18. Stucki AO, Sauer UG, Allen DG, Kleinstreuer NC, Perron MM, Yozzo KL, et al. Differences in the anatomy and physiology of the human and rat respiratory tracts and impact on toxicological assessments. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2024;105648. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105648>. PMID: 38772524; PMCID: PMC11198871.
19. Filep A, Fodor GH, Kun-Szabo F, Tiszlavicz L, Razga Z, Bozso G, et al. Exposure to urban PM1 in rats: development of bronchial inflammation and airway hyperresponsiveness. *Respir Res*. 2016;17:26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0332-9>. PMID: 26966003; PMCID: PMC4785744.
20. Li S, Ai Q, Liang H, Liu H, Yang C, Deng H, et al. Nonintubated robotic-assisted thoracic surgery for tracheal/airway resection and reconstruction: technique description and preliminary results. *Ann Surg*. 2022;275(2): e534-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004887>. PMID: 33856370; PMCID: PMC8746902.
21. Ghorani V, Marefati N, Shakeri F, Rezaee R, Boskabady M, Boskabady MH. The effects of Allium cepa extract on tracheal responsiveness, lung inflammatory cells and phospholipase A2 level in asthmatic rats. *Iran J Allergy Asthma Immuno*. 2018;17(3):221-31. PMID: 29908539.
22. Shakeri F, Roshan NM, Boskabady MH. Hydro-ethanolic extract of Curcuma longa affects tracheal responsiveness and lung pathology in ovalbumin-sensitized rats. *Int J Vitam Nutr Res*. 2020;90(1-2):141-50. DOI: <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000524>. PMID: 30789805.

23. Wagner R, Amonkar GM, Wang W, Shui JE, Bankoti K, Tse WH, et al. A tracheal aspirate-derived airway basal cell model reveals a proinflammatory epithelial defect in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(9):1214-26. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202205-0953oc>. PMID: 36731066; PMCID: PMC10161756.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО МАРКЕРА KI-67 У ТРАХЕЇ ТА ГОЛОВНИХ БРОНХАХ ЩУРІВ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ ПІДХІД

*О. О. Харібова, Ф. Б. Мелієв*

Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно  
(м. Бухара, Узбекистан)

### Резюме.

Ревматоїдний артрит є хронічним системним запальним захворюванням сполучної тканини, що характеризується прогресуючим ураженням, яке в першу чергу вражає периферичні (синовіальні) суглоби через симетричний, ерозивно-деструктивний поліартрит, причому в деяких випадках спостерігаються характерні позасуглобові прояви.

**Мета дослідження.** Це дослідження мало на меті оцінити морфологічні зміни в лімфатичних структурах трахеї та бронхів у білих щурів, підданих експериментальній моделі ревматоїдного артриту з використанням повного ад'юванта Фрейнда, з особливим акцентом на аналізі експресії маркера проліферації Ki-67.

**Матеріали та методи.** Експериментальна когорта складалася з 30 нелінійних білих щурів віком чотири місяці (обох статей) із середньою масою тіла  $170,5 \pm 9,1$  г. Усі лабораторні тварини походили з одного виварю та утримувалися в стандартних умовах із відносною вологістю (50-60%), температурою навколишнього середовища (19-22 °C) та 12-годинним циклом світло/темрява.

Принципи біоетики, затверджені Науковою радою Бухарського державного медичного інституту, зберігаються та дотримуються у повній відповідності.

Методи, які використовувалися для статистичної обробки даних, були t-тест,  $\chi^2$ -тест та кореляційний аналіз. Дослідження було проведене відповідно до плану досліджень Бухарського державного медичного інституту у рамках теми «Раннє виявлення та діагностика патологічних чинників, що впливають на здоров'я населення Бухарського регіону у пост-COVID-19 період, а також розробка нових методів лікування та профілактики (2022-2026)».

**Результати та обговорення.** Позитивно забарвлені клітини в зазначених ділянках були кількісно оцінені як відсоткові співвідношення відносно загальної кількості клітин на мікроскопічному полі. Рівні експресії були класифіковані наступним чином: низька експресія ( $\leq 20\%$ ), помірною експресією (20-60%) та високою експресією ( $> 60\%$ ). Аналіз зразків трахеї виявив 1547 клітин, серед яких 189 клітин продемонстрували позитивну експресію маркера проліферації Ki-67, що вказує на проліферативну активність. Решта 1358 клітин показали негативність Ki-67, що свідчить про переважну клітинну спокійність. Загальний рівень позитивної експресії 12,21% вказує на низьку проліферативну активність у гіперпластичній лімфатичній тканині трахеї.

**Висновки.** Гетерогенні патерни експресії проліферації Ki-67 у трахеобронхіальних тканинах щурів з експериментальним ревматоїдним артритом можуть відображати регіональні варіації судинної перфузії в різних сегментах трахеї та головних бронхів.

**Ключові слова:** експресія; маркер проліферації; Ki-67; трахея; головні бронхи; білі аутбредні щури; клітинна проліферація; локалізація; запальні процеси.

### Contact information:

**Elena Kharibova** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anatomy and Clinical Anatomy (Operative Surgery and Topographic Anatomy) of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina (Bukhara, Uzbekistan)

**e-mail:** elena\_haribova@mail.ru

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-6480-1822>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59437043400>

**Farrukh Meliyev** – Doctoral Student, Department of Anatomy and Clinical Anatomy (Operative Surgery and Topographic Anatomy), Abu Ali ibn Sina Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

**e-mail:** f.meliev@yandex.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0003-1743-5019>

### Контактна інформація:

**Харібова Олена Олександрівна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри анатомії та клінічної анатомії (оперативної хірургії та топографічної анатомії) Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

**e-mail:** elena\_haribova@mail.ru

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-6480-1822>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59437043400>

**Мелієв Фаррух Ботирович** – докторант кафедри анатомії та клінічної анатомії (оперативної хірургії та топографічної анатомії) Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

**e-mail:** f.meliev@yandex.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0003-1743-5019>



Received for editorial office on 21/07/2025  
Signed for printing on 25/09/2025

UDC: 617.55-089.844/616-056.5+616-08-039.71  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.17

## METHOD OF PERSONALIZED LAPAROSCOPIC MINIGASTRIC BYPASS USING 3D MODELING AND MECHANICAL CALIBRATION IN PATIENTS WITH SEVERE METABOLIC SYNDROME

I. Khamdamov<sup>1</sup>, M. Khakimov<sup>2</sup>,  
B. Khamdamov<sup>1</sup>, A. Khamdamov<sup>1</sup>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino<sup>1</sup>  
(Bukhara, Uzbekistan)  
Tashkent Medical University<sup>2</sup>  
(Tashkent, Uzbekistan)

### Summary.

*According to the definition of the International Diabetes Federation, metabolic syndrome is a cluster of metabolic disorders, including abdominal obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia, which collectively lead to a substantial increase in cardiovascular risk, progression of diabetes mellitus, and development of non-alcoholic fatty liver disease.*

**The purpose of the study:** *To develop a personalized laparoscopic mini-bypass surgery approach using 3D modeling and mechanical calibration in patients with severe metabolic syndrome.*

**Materials and methods.** *This stage of the work focused on clinical evaluation and implementation of the proposed method in patients with severe metabolic syndrome, for whom, according to medical history, instrumental investigations, and assessment of the somatic background, other bariatric procedures were associated with a high risk of unsatisfactory outcomes or severe malabsorption-related complications. The intervention was positioned as the method of choice, with clearly defined indications that excluded the feasibility of alternative surgical tactics.*

*The principles of bioethics, approved by the Scientific Council of Bukhara State Medical Institute, are preserved and upheld in full compliance.*

*Statistical analyses were performed using SPSS 26.0. Data are presented as arithmetic mean (M) ± standard deviation (SD) or standard error of the mean (m). Differences were evaluated using Student's t-test and the Mann–Whitney U-test. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.*

*The study was conducted in accordance with the research plan of the Bukhara State Medical Institute within the framework of the topic «Early detection and diagnosis of pathological factors affecting the health of the population of the Bukhara region in the post-COVID-19 period, as well as the development of new methods of treatment and prevention (2022-2026)».*

**The results and their discussion.** *The early postoperative course in all patients was uneventful. The mean length of hospital stay was  $6.1 \pm 1.4$  days, with recovery of intestinal motility observed in most cases within the first 24-36 hours. By postoperative day 2, patients began clear liquid intake, progressing to fractional enteral nutrition with protein supplementation by days 4-5. No clinically significant complications related to the surgical technique were recorded, including gastroenteroanastomotic leakage, intra-abdominal bleeding, abscess formation, or visceral perforation.*

**Conclusion.** *Modified bariatric procedures, personalized to the patient's clinical and anatomical profile, demonstrated marked advantages over standard approaches. Twelve months postoperatively, complete remission of type 2 diabetes mellitus was achieved in 100% of patients in the main group, with percentage excess weight loss (% EWL ≥ 50%) in 98.3%. No cases of hypoproteinemia occurred, and physiological vitamin levels were maintained. Quality-of-life scores were 26% higher on the GIQLI scale compared with the control group, while BAROS-3 assessment indicated improvements in physical, social, psycho-emotional, and occupational domains. These findings support the clinical validity of personalized surgical strategies as the preferred approach for managing patients with metabolic syndrome.*

**Keywords:** *Laparoscopic mini-bypass Surgery; Metabolic Syndrome; 3D Modeling.*

### Introduction

According to the definition of the International Diabetes Federation, metabolic syndrome (MS) is a cluster of metabolic disorders, including abdominal obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia, which collectively lead to a substantial increase in cardiovascular risk, progression of diabetes mellitus (DM), and development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [1-3].

Large-scale epidemiological studies indicate that the prevalence of MS in the adult population ranges from 25% to 35%, exceeding 50% among patients with type 2 diabetes, hypertension, and obesity [4-5]. In Central Asian countries, the prevalence of MS continues to rise, particularly among women and working-age urban populations [6-7].

In recent years, bariatric surgery has been regarded not only as a method for reducing body weight but also as a metabolic intervention capable of interrupting

the cascade of pathophysiological disturbances in MS. Nevertheless, evidence on the long-term efficacy of conventional procedures in this patient category remains inconsistent [8-10].

Despite the technical standardization of such operations as laparoscopic longitudinal gastric resection (LLGR) and laparoscopic mini-gastric bypass surgery (LMGBS), unresolved issues persist concerning the high frequency of unsatisfactory metabolic and functional outcomes in specific patient subgroups [11-13].

Patients presenting with a combination of morbid obesity, refractory diabetes, and severe gastroesophageal reflux disease (GERD) pose particular clinical challenges. In these cases, a conflict often arises between indications for hormonally active bypass surgery and contraindications to it due to reflux pathology [14-15].

The marked heterogeneity in the clinical profile of patients with MS necessitates the personalization of surgical strategies

and rejection of the «one operation fits all» approach. Recent studies underscore the importance of tailoring the extent of intervention to the severity of insulin resistance, degree of hyperglycemia, and cardiovascular status [16].

Modern technological tools, including three-dimensional modeling of the stomach and anatomical calibration of the bypass loop, offer opportunities for precise adaptation of surgical interventions to the patient's morphometric parameters [17-18].

However, current clinical guidelines for the surgical management of MS do not yet incorporate quantitative criteria based on objective parameters such as glycated hemoglobin (HbA1c), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), C-peptide level, severity of GERD, and gastric volume [19]. In this context, there is a need to develop a scoring system and decision-making algorithm that provide high prognostic accuracy and clinical reproducibility. The implementation of advanced bariatric techniques in the treatment of patients with MS has demonstrated significant benefits in correcting both body weight and carbohydrate metabolism. Nonetheless, in a subset of patients with pronounced morphofunctional changes, severe insulin resistance, and multiple comorbidities, the efficacy of standard procedures remains limited. In such clinical scenarios, techniques are required that not only mechanically restrict gastric volume or alter food transit but also adjust key operative parameters to the individual anatomical and metabolic characteristics of the patient [20-21].

One such approach is the development of a personalized modification of LMGBS based on preoperative 3D modeling of the upper gastrointestinal tract, along with intraoperative mechanical calibration of both the gastric reservoir and the bypass segment of the intestinal loop. Unlike standard techniques relying on average anatomical

landmarks (e.g., measuring loop length from the ligament of Treitz), the proposed method accounts for the individual length of the lesser curvature of the stomach, body mass index (BMI), severity of MS components, and the anticipated need for postoperative nutritional support. These considerations have determined the primary focus of the present study.

**The purpose of the study:** To develop a personalized laparoscopic mini-gastric bypass surgery (LMGBS) technique using 3D modeling and mechanical calibration in patients with severe metabolic syndrome (MS).

## Materials and methods

This stage of the work was aimed at clinical evaluation and implementation of the proposed method in patients with severe MS, in whom, according to medical history, instrumental examinations, and assessment of the somatic background, the use of other bariatric procedures (in particular, laparoscopic longitudinal gastric resection [LLGR], Roux-en-Y gastric bypass, or biliopancreatic diversion [BPD]) was associated with a high risk of unsatisfactory outcomes or the development of severe malabsorption-related complications. The intervention was positioned as the method of choice, with clearly defined indications that excluded the possibility of alternative surgical tactics.

Personalized LMGBS was performed in 46 patients who met the inclusion criteria. All procedures followed the developed algorithm of preoperative 3D modeling and intraoperative mechanical standardization of the anatomical parameters of the intervention. The study cohort consisted predominantly of middle-aged patients, with a predominance of women (Table 1).

**Table 1.**

**Clinical and demographic characteristics of patients (n = 46) included in the study**

| INDICATOR                                         | VALUE                                                |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Age, years (average $\pm \sigma$ )                | 43,2 $\pm$ 7,8                                       |
| Gender                                            |                                                      |
| – Male                                            | 18 (39,1%)                                           |
| – Female                                          | 28 (60,9%)                                           |
| Morbid obesity (BMI $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> ) | 46 (100%)                                            |
| Diagnosis of DM2                                  | 39 (84,8%)                                           |
| Duration of T2DM, years (average $\pm \sigma$ )   | 6,1 $\pm$ 2,7                                        |
| Arterial hypertension                             | 36 (78,3%)                                           |
| Hepatic steatosis (ultrasound or CT)              | 31 (67,4%)                                           |
| Dyslipidemia ( $\uparrow$ LDL, $\uparrow$ TG)     | 40 (87,0%)                                           |
| GERD (symptoms and/or Grade I-II esophagitis)     | 19 (41,3%)                                           |
| Obstructive sleep apnea syndrome (history)        | 16 (34,8%)                                           |
| Insulin therapy prior to surgery                  | 21 (45,7%)                                           |
| Metformin therapy ( $\geq$ 1,500 mg/day)          | 38 (82,6%)                                           |
| Anatomical stomach type (3D modeling)             | A – 11 (23,9%);<br>B – 23 (50,0%);<br>C – 12 (26,1%) |

All patients were diagnosed with morbid obesity (BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>); the mean BMI was 47.8  $\pm$  4.6 kg/m<sup>2</sup>, reflecting a pronounced nutritional–constitutional component. T2DM was present in 84.8% of cases, with a mean duration exceeding 6 years. The mean HbA1c level

was 8.2  $\pm$  1.3%, and the HOMA-IR index was 5.6  $\pm$  1.4, indicating severe metabolic derangements requiring surgical correction through bariatric intervention.

Concomitant comorbidities confirming the systemic nature of the disease included arterial hypertension (78.3%),

dyslipidemia (87.0%), hepatic steatosis (67.4%), and obstructive sleep apnea syndrome in one third of the patients.

Signs of GERD were verified in 41.3% of patients, which further limits the suitability of traditional restrictive interventions. Nearly half of the patients received insulin therapy, and 82.6% received high-dose metformin, confirming the refractory nature of metabolic syndrome (MS) to pharmacological treatment.

The proposed approach to the technical planning of surgery replaced the traditional uniform selection of anatomical parameters (length of the biliopancreatic loop, gastric reservoir volume) with an algorithm enabling personalized bariatric surgery planning. This algorithm involved preoperative examination of the stomach and intestines through three-dimensional reconstruction, followed by intraoperative mechanical calibration.

Based on the three-dimensional model of the stomach, each patient was assigned to one of three anatomical types (A, B, or C) according to the following criteria: type A – small curvature length <24 cm, stomach volume <300 ml; type B – small curvature length 24–28 cm, stomach volume 300–450 ml; type C – small curvature length >28 cm, stomach volume >450 ml.

According to this reconstruction, patients were distributed as follows: type A – 23.9%, type B – 50.0%, type C – 26.1%. This classification allowed the objective application of an individualized algorithm for calculating the reservoir volume and bypass loop length for each patient within a unified surgical strategy.

During the preoperative evaluation, CT angiography of the stomach and intestines was performed, followed by extraction of a 3D anatomical model of these regions. This enabled calculation of the optimal gastric reservoir length and estimated intestinal bypass range, complemented by patient-specific clinical and laboratory data, including body mass index (BMI), glycemia, HbA1c, lipid profile, and blood pressure.

At the intraoperative stage, the parameters were refined by calibrating the reservoir using a standard F36 gastric tube and measuring the bypass loop length from the Treitz ligament with a soft catheter or suture material. This approach ensures reproducibility of the technique without expensive sensory navigation systems and reduces the incidence of inadequate weight loss and malabsorption complications, which is particularly important in severe MS.

A key feature of the developed intervention is the abandonment of uniform surgical parameters in favor of a personalized approach based on preoperative 3D modeling of the stomach and proximal small intestine. The method was named: «Personalized planning of mini-bypass surgery using 3D modeling and mechanical calibration with the F36 probe in patients with metabolic syndrome.»

Visualization was performed using 3D Slicer v.5.4.2 (Surgical Planning Lab, Harvard University, USA), allowing reconstructions from contrast-enhanced CT angiography.

Semi-automatic segmentation delineated the contours of the stomach, duodenum, and jejunum, enabling measurement of the small curvature length, distance from the ligament of Treitz to the proposed anastomosis site, gastric volume profile, and topography of major vessels.

According to these calculations, an 18 cm long reservoir was created in type A patients with a shortened bypass loop (150–180 cm) to prevent nutritional deficiency. In type B patients, the reservoir was 20 cm with a 180–200 cm loop, and in type C patients, an elongated 22 cm reservoir with a 220 cm bypass was used. Such differentiated planning ensured physiologically appropriate passage volume while controlling malabsorption risk and reflux potential based on predicted metabolic response.

After completing the planning stage, laparoscopic surgery was performed in the standard manner. Five trocars were inserted, with the main imaging port in the umbilical region. Following endoscopic visual inspection and mobilization of the anterior wall of the stomach, an F36 calibration probe was inserted via the oropharynx and fixed in the central portion of the stomach externally with a seromuscular suture at the point corresponding to the beginning of the planned resection. The position of the probe was monitored visually and by palpation, with attention to the boundary between the cardiac and fundus sections.

The gastric reservoir was formed along the small curvature strictly following the axis specified by the 3D model. The initial intersection point of the gastric wall was 1.5–2 cm below the Angle of His, depending on the anatomical variant of the stomach.

Longitudinal resection was performed using a 60 mm linear stapler, guided by the F36 probe as a mechanical calibrator. In type A patients, a wider antral area was preserved, whereas in type C patients, resection was more proximal.

The reservoir retained a tubular configuration with uniform lumen width along its entire length.

To prevent bleeding, the staple line was reinforced with seromuscular interrupted sutures at 1.5 cm intervals.

After forming the reservoir, the bypass loop of the small intestine was measured from the ligament of Treitz using a soft silicone catheter with 10 cm intervals.

Loop length corresponded to preoperative planning and ranged from 150 to 220 cm. Upon reaching the required length, the small intestine was brought to the gastric reservoir, where a side-to-side gastroenteroanastomosis was created using either a linear stapler or a manual double-row suture with external seromuscular reinforcement.

Special attention was paid to anastomotic fixation to prevent tension or torsion, especially in type C patients with elongated loops.

The above technique was implemented in all patients in the main group according to the personalized surgical algorithm.

The principles of bioethics, approved by the Scientific Council of Bukhara State Medical Institute, are preserved and upheld in full compliance.

Statistical analyses were performed using SPSS 26.0. Data are presented as arithmetic mean (M) ± standard deviation (SD) or standard error of the mean (m). Differences were evaluated using Student's t-test and the Mann–Whitney U-test. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

The study was conducted in accordance with the research plan of the Bukhara State Medical Institute within the framework of the topic «Early detection and diagnosis of pathological factors affecting the health of the population of the Bukhara region in the post-COVID-19

period, as well as the development of new methods of treatment and prevention (2022-2026)».

### The results and their discussion

The early postoperative period was satisfactory in all patients. Mean hospitalization was  $6.1 \pm 1.4$  days, with most patients regaining intestinal motility within 24-36 hours. By postoperative day 2, patients were able to ingest clear liquids, progressing to fractional enteral nutrition with protein supplements by days 4-5.

Transient symptoms of nausea and episodic vomiting in response to food volume or composition occurred in 3 (6.5%) patients during the first 3-4 days and did not require medical intervention. In some cases, transient flatulence and increased stool frequency (up to 3-4 times per day) were observed during the first 5-7 days, which was considered a functional adaptation to the altered gastrointestinal passage and was not associated with dehydration or electrolyte imbalance.

No clinically significant complications related to the intervention technique were recorded, including gastroenteroanastomosis failure, intraabdominal bleeding, abscess formation, or organ perforation.

All patients underwent surgery without the need to transfer to the ICU or perform repeated surgical procedures. Abdominal drainage was performed selectively (in five patients) and did not exceed 48 hours. One patient experienced a paroxysm of hypertension on the first postoperative day against the background of severe concomitant hypertension, which was successfully managed without sequelae.

Emphasizing the safety of the proposed modification of LMGBS, no cases of hypoproteinemia, clinically significant anemia, or nutritional deficiency were observed within the first 10 days of follow-up. All patients maintained normal serum levels of albumin, iron, and electrolytes, reflecting the appropriate selection of the gastric reservoir volume and small intestine bypass length.

In general, already at the stage of early postoperative follow-up, the technique demonstrated a high safety profile, encompassing surgical, metabolic and functional components of early postoperative outcomes.

Evaluation of the effectiveness of personalized mini-bypass surgery in 46 patients demonstrated a marked reduction in body weight, BMI, and glycemic levels already during the early follow-up (Table 2).

**Table 2.**

**Dynamics of clinical and metabolic parameters in patients (n=46) in the long-term period after modified LMGBS**

| INDICATOR                                    | COMPARATIVE DYNAMICS |                     |                   |                   |
|----------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
|                                              | BEFORE THE OPERATION | AFTER THE OPERATION |                   |                   |
|                                              |                      | 3 months            | 6 months          | 12 months         |
| Body weight, kg                              | $131,2 \pm 17,4$     | $112,4 \pm 14,3^*$  | $98,7 \pm 13,5^*$ | $87,2 \pm 12,8^*$ |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                       | $47,8 \pm 4,6$       | $41,0 \pm 4,1^*$    | $36,2 \pm 3,9^*$  | $32,1 \pm 3,6^*$  |
| HbA1c, %                                     | $8,2 \pm 1,3$        | $6,7 \pm 0,9^*$     | $5,9 \pm 0,8^*$   | $5,6 \pm 0,7^*$   |
| HOMA-IR                                      | $5,6 \pm 1,4$        | $3,1 \pm 0,9^*$     | $2,4 \pm 0,7^*$   | $2,1 \pm 0,5^*$   |
| Albumin, g/L                                 | $42,3 \pm 3,7$       | $41,7 \pm 3,4$      | $41,9 \pm 3,2$    | $42,1 \pm 3,5$    |
| Iron, $\mu\text{mol/L}$                      | $12,7 \pm 2,4$       | $12,4 \pm 2,1$      | $12,8 \pm 2,0$    | $13,0 \pm 2,2$    |
| Vitamin B12, pg/mL                           | $415 \pm 65$         | $410 \pm 59$        | $422 \pm 62$      | $428 \pm 60$      |
| Vitamin D (25(OH)D), ng/ml                   | $26,4 \pm 5,9$       | $25,8 \pm 5,3$      | $26,7 \pm 5,1$    | $27,4 \pm 5,5$    |
| Frequency of vomiting                        | -                    | 6,5%                | 2,2%              | 0%                |
| Frequency of diarrhea                        | -                    | 10,9%               | 4,3%              | 2,2%              |
| Hypoproteinemia (<35 g/L)                    | -                    | 2,2%                | 0%                | 0%                |
| Remission of T2DM (according to HbA1c <6.0%) | -                    | 52,2%               | 78,3%             | 89,1%             |

\* The differences are statistically significant compared to the preoperative values,  $p < 0.01$ .

Three months postoperatively, the mean body weight had decreased by 18.8 kg (14.3%), with a reduction in BMI of 6.8 kg/m<sup>2</sup>. Concurrently, HbA1c levels declined by 1.5%, accompanied by an approximately 50% decrease in HOMA-IR. By the 6-month follow-up, weight loss reached 24.8%, progressing to 33.6% at 12 months, while BMI approached target values ( $32.1 \pm 3.6$  kg/m<sup>2</sup>). At 12 months, the mean glycated hemoglobin level was 5.6%, with T2DM remission (defined as HbA1c <6.0%) achieved in 89.1% of patients.

Nutritional parameters remained within physiological ranges throughout the follow-up period. Mean albumin, iron, vitamin B12, and vitamin D levels consistently remained within reference thresholds, suggesting an adequate functional length of the bypass loop and the absence of clinically significant malabsorption. Hypoproteinemia (serum albumin <35 g/L) was transiently observed in a single patient at 3-month follow-up, with

subsequent normalization following dietary modification and no further occurrences during long-term monitoring.

The incidence of transient functional disorders during the early postoperative period was low: vomiting occurred in 6.5% of patients and diarrhea in 10.9% within the first 3 months, none of which required anastomotic revision or nutritional intervention. No patients necessitated rehospitalization, endoscopic procedures, or surgical reintervention related to the surgery technique during the 12-month follow-up.

These findings indicate that the modified laparoscopic mini-gastric bypass surgery (LMGBS), based on a personalized approach, demonstrated high clinical efficacy and metabolic safety, including in long-term follow-up. This approach appears optimal for severe metabolic syndrome (MS) cases with contraindications to conventional restrictive or bypass procedures.

Thus, in patients with severe metabolic syndrome and morbid obesity who are contraindicated for standard

restrictive or bypass procedures, the proposed surgical technique, incorporating preoperative anatomical 3D modeling and intraoperative mechanical calibration, demonstrated high clinical validity and reproducibility. The preoperative planning algorithm, stratifying anatomical types A, B, and C, enabled a differentiated determination of the gastric reservoir and bypass loop length, allowing individualized intervention without increasing technical complexity.

The early postoperative period was stable in all patients, without major surgical or nutritional complications. The absence of anastomotic failure, significant malabsorption, hypoproteinemia, or anemia confirms the safety of the proposed technique in routine clinical practice. Functional impairments were transient and did not affect hospital stay or follow-up requirements.

Long-term outcomes following modified LMGBS (at 3, 6, and 12 months) were characterized by sustained body weight reduction, normalization of carbohydrate metabolism, and significant regression of metabolic syndrome components. Remission of T2DM was achieved in 89% of patients without compromising nutritional status, supporting the procedure as an effective and safe approach in patients with pronounced metabolic dysfunction and anatomical constraints limiting other bariatric interventions.

This stage of work enabled the development and clinical implementation of a surgical technique that incorporates individual anatomical and metabolic characteristics. The intervention, based on preoperative anatomical 3D modeling and technical calibration, ensured reproducible operative outcomes and predictable clinical effects. The classification of stomach anatomical types (A, B, C) demonstrated practical utility in guiding procedural parameters.

The results confirm the effectiveness of personalized laparoscopic mini-bypass surgery using 3D modeling and mechanical calibration in patients with severe metabolic

syndrome, reducing complications and enhancing clinical outcomes.

## Conclusions

1. Personalized laparoscopic mini-gastric bypass surgery, based on preoperative 3D modeling and mechanical calibration of the reservoir and bypass loop, provided stable metabolic outcomes and reduced the risk of nutritional disorders in patients with severe metabolic syndrome. At 12 months postoperatively, T2DM remission was achieved in 89.1% of patients, HbA1c averaged  $5.6 \pm 0.7\%$ , and HOMA-IR was  $2.1 \pm 0.5$ . No cases of hypoproteinemia were observed, and nutritional indicators (albumin, vitamins B12 and D) remained within reference ranges, confirming the safety and effectiveness of a personalized intervention strategy.

2. In patients with severe metabolic syndrome and morbid obesity contraindicated for standard restrictive or bypass procedures, the proposed technique, based on 3D modeling and intraoperative mechanical calibration, demonstrated high clinical validity and reproducibility. Preoperative stratification of gastric anatomy (Types A, B, C) enabled individualized gastric reservoir sizing and bypass loop length without increasing operative complexity.

3. Modified bariatric procedures adapted to the patient's clinical and anatomical profile demonstrated significant advantages over standard methods. At 12 months postoperatively in the main group, T2DM remission was achieved in 100% of patients, percentage excess weight loss (% EWL)  $\geq 50\%$  in 98.3%, with no hypoproteinemia and maintenance of physiological vitamin levels. Quality-of-life measures on the GIQLI scale increased by 26% compared with the control group, and BAROS-3 scores showed improvement in physical, social, psycho-emotional, and occupational domains. These findings support personalized surgical strategies as the preferred approach for patients with metabolic syndrome.

## References:

1. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EY, Balluzek MF, Barinova IV, et al. Soglasovannoe mnenie rossijskikh ekspertov po profilaktike, diagnostike i lecheniju serdechno-sosudistoj toksichnosti protivopuholevoj terapii [Consensus opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy]. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):152-233. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703> (in Russian)
2. Karimian M, Salamati M, Azami M. The relationship between metabolic syndrome and increased risk of Barrett's esophagus: an updated systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):138. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01267-2>. PMID: 32375671; PMCID: PMC7412848.
3. Richter JE, Castell DO, Katzka DA, Katz PO, Smout A, Spechler S, et al, editor. The Esophagus [Internet]. 6th ed. 2021[cited 2025 Jun 9]. Chapter 36 El-Serag HB, Thrift AP. Obesity and gastroesophageal reflux disease. p.624-32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119599692.ch36> DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119599692.ch36>
4. Bilski J, Pinkas M, Wojcik-Grzybek D, Magierowski M, Korbut E, Mazur-Bialy A, et al. Role of obesity, physical exercise, adipose tissue-skeletal muscle crosstalk and molecular advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3942. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073942>. PMID: 35409299; PMCID: PMC8999972.
5. Hsieh YH, Wu MF, Yang PY, Liao WC, Hsieh YH, Chang YJ, et al. What is the impact of metabolic syndrome and its components on reflux esophagitis? A cross-sectional study. BMC Gastroenterology. 2019;19(1):33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0950-z>. PMID: 30782138; PMCID: PMC6381695.
6. Tshaev OR, Ruziev US, Tavasharov BN, Zhumaev NA. Effektivnost' bariatricheskoj i metabolicheskoy khirurgii v lechenii ozhireniya. [The effectiveness of bariatric and metabolic surgery in the treatment of obesity] Meditsinskie novosti. 2020;6:64-6. (in Russian)
7. Mardanov B, Kurbanliyazov Z, Davlatov S, Rakhmanov K. Rationale for Simultaneous Operations on The Abdominal Organs and The Abdominal Wall in Patients with A Ventral Hernia. Int J Pharm Res. 2020;1922. DOI: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.SP2.339>
8. Davlatov S, Khamdamov B, Khakimov M, Khamdamov A, Khamdamov I. Modified method of laparoscopic longitudinal gastric resection in surgical treatment of patients with metabolic syndrome against the background of gastroesophageal reflux disease. Neonatology, surgery and perinatal medicine. 2025;15(1):126-38. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.20>

9. Fu S, Xu M, Zhou H, Wang Y, Tan Y, Liu D. Metabolic syndrome is associated with higher rate of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34(5): e14234. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.14234>. PMID: 34378835.
10. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2023;33(1):3-14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06332-1>. PMID: 36336720; PMCID: PMC9834364.
11. Hu S, Liu X, Zhang Y, Ma J. Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in first-treatment drug-naïve schizophrenia patients: A large-scale cross-sectional study. *Early Interv Psychiatry.* 2025;19(1): e13565. DOI: <https://doi.org/10.1111/eip.13565>
12. Berko OM, Korniyushin OV, Mekhtiev SN, Neymark AE. Optimizatsiya vybora bariatricheskogo vmeshatel'stva u patsientov s izzhogoy i gastroezofageal'noy refl yuksnoy boleznyu [Optimization of the choice of bariatric intervention in patients with heartburn and gastroesophageal reflux disease] *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal.* 2022;9(3):106-15. (in Russian)
13. Poojari PG, Mey A, Khan SA, Shenoy S, Pai K, Shetty S, Bhat SM, Bhandary PV, Acharya LD, Bose S, Thunga G. Consumers' and practitioners' perspectives on the antipsychotic induced metabolic syndrome and challenges in metabolic monitoring to patient prescribed second generation antipsychotics in severe mental illness. *Journal of Health Psychology.* 2025;13591053251315263. DOI: <https://doi.org/10.1177/13591053251315263>. PMID: 39953865.
14. Nau P, Jackson HT, Aryaie A, Ibele A, Shouhed D, Lo Menzo E, et al. Surgical management of gastroesophageal reflux disease in the obese patient. *Surg Endosc.* 2020;34(1):450-7. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00464-019-07231-w> PMID: 31720811.
15. Uzun H, Dumur S, editor. *Metabolic Syndrome: A Comprehensive Update with New Insights.* Bentham Science Publishers; 2025. Elgormus N. Metabolic Syndrome and COVID-19. p. 377-401. DOI: <https://doi.org/10.2174/9789815322132125010025>
16. Boicean A, Ichim C, Sasu SM, Todor SB. Key Insights into Gut Alterations in Metabolic Syndrome. *J Clin Med.* 2025;14(8):2678. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14082678>
17. Lazaro A, Tiago I, Mendes J, Ribeiro J, Bernardes A, Oliveira F, et al. Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass Impact in Patient's Metabolic, Gut Microbiome, and Immuno-inflammatory Profiles-A Comparative Study. *Obes Surg.* 2025;35(3):733-45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-025-07708-9>. PMID: 39870942; PMCID: PMC11906558.
18. Toprak SS, Toprak H, Kose F. Experiencing Complications After Metabolic and Bariatric Surgeries is a Risk Factor for Postoperative Emergency Department Admissions: a Retrospective Cohort Study. *Obesity Surgery.* 2025;35(3):875-83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-025-07710-1>. PMID: 39891838; PMCID: PMC11906519.
19. Larson EL, Ellias SD, Blezek DJ, Klug J, Hartman RP, Ziller NF, et al. Simultaneous liver transplant and sleeve gastrectomy provides durable weight loss, improves metabolic syndrome and reduces allograft steatosis. *J Hepatol.* 2025;83(3):729-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.02.030>. PMID: 40089069.
20. Qi T, Ding Y, Dai X, He J, Zhang H, Wu L. Analysis of the efficacy of different obesity surgeries in patients with metabolic syndrome. *Obes Surg.* 2025;35(3):763-74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-025-07673-3>. PMID: 39798048.
21. Di Vincenzo A, Granzotto M, Trevellin E, Capone F, Prevedello L, Foletto M, et al. Sleeve Gastrectomy Preferentially Increases GDF15 Plasma Levels in Patients With Obesity but Without Metabolic Syndrome. *Obes Surg.* 2025;35(1):341-4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-024-07625-3>. PMID: 39661245.

## МЕТОД ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ЛАПАРОСКОПІЧНОГО МІНІГАСТРИЧНОГО ШУНТУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ 3D-МОДЕЛЮВАННЯ ТА МЕХАНІЧНОГО КАЛІБРУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

*І. Б. Хамдамов<sup>1</sup>, М. Ш. Хакімов<sup>2</sup>, Б. З. Хамдамов<sup>1</sup>, А. Б. Хамдамов<sup>1</sup>*

**Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно<sup>1</sup>**

(м. Бухара, Узбекистан)

**Ташкентський медичний університет<sup>2</sup>**

(м. Ташкент, Узбекистан)

### Резюме.

Згідно з визначенням Міжнародної федерації діабету, метаболічний синдром – це сукупність метаболічних порушень, що включає абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, гіпертонію та дисліпідемію, які в сукупності призводять до значного підвищення серцево-судинного ризику, прогресування цукрового діабету та розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

**Мета дослідження:** розробити індивідуальний підхід до лапароскопічної міні-шунтуючої хірургії з використанням 3D-моделювання та механічного калібрування у пацієнтів з тяжким метаболічним синдромом.

**Матеріали та методи.** На цьому етапі роботи основна увага приділялася клінічній оцінці та впровадженню запропонованого методу у пацієнтів із тяжким метаболічним синдромом, для яких, згідно з анамнезом, інструментальними дослідженнями та оцінкою соматичного фону, інші бариатричні процедури були пов'язані з високим ризиком незадовільних результатів або тяжких ускладнень, пов'язаних з порушенням всмоктування. Втручання позиціонувалося як метод вибору з чітко визначеними показаннями, що виключали можливість застосування альтернативних хірургічних тактик.

Принципи біоетики, затверджені Вченою радою Бухарського державного медичного інституту, збережені та підтримуються у повній відповідності.

Статистичний аналіз проводився з використанням SPSS 26.0. Дані представлені як середнє арифметичне (M) ± стандартне відхилення (SD) або стандартна похибка середнього (m). Відмінності оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента та U-критерію Манна-Вітні. Значення  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим.

Дослідження проводилося відповідно до плану науково-дослідних робіт Бухарського державного медичного інституту в рамках теми «Раннє виявлення та діагностика патологічних факторів, що впливають на здоров'я населення Бухарської області в пост COVID-19 період, а також розробка нових методів лікування та профілактики (2022-2026 рр.)».

**Результати та їх обговорення.** Ранній післяопераційний період у всіх пацієнтів пройшов без ускладнень. Середня тривалість перебування в лікарні становила  $6,1 \pm 1,4$  днів, при цьому відновлення моторики кишечника спостерігалось в більшості

випадків протягом перших 24-36 годин. На 2-й післяопераційний день пацієнти почали приймати прозорі рідини, а на 4-5-й день перейшли на фракційне ентеральне харчування з додаванням білкових добавок. Не було зафіксовано жодних клінічно значущих ускладнень, пов'язаних з хірургічною технікою, включаючи такі як гастроентероанастомотична негерметичність, внутрішньочеревна кровотеча, утворення абсцесу або перфорація внутрішніх органів.

**Висновок.** Модифіковані бariatричні процедури, індивідуалізовані відповідно до клінічного та анатомічного профілю пацієнта, продемонстрували значні переваги над стандартними підходами. Через 12 місяців після операції повна ремісія цукрового діабету 2 типу була досягнута у 100% пацієнтів основної групи, при цьому відсоток надлишкової втрати ваги (% HBB  $\geq$  50%) у 98,3%. Не було зафіксовано випадків гіпопротеїнемії, а фізіологічний рівень вітамінів був збережений. Оцінки якості життя за шкалою GIQLI були на 26% вищими порівняно з контрольною групою, а оцінка BAROS-3 вказала на поліпшення у фізичній, соціальній, психоемоційній та професійній сферах. Ці результати підтверджують клінічну валідність індивідуалізованих хірургічних стратегій як кращого підходу до лікування пацієнтів з метаболічним синдромом.

**Ключові слова:** лапароскопічна міні-шунтова хірургія; метаболічний синдром; 3D-моделювання.

#### Contact information:

**Ilkhomjon Khamdamov** – Doctor of Philosophy, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases in Family Medicine, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

**e-mail:** mr.ilyuwa@mail.ru

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-5104-8571>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58914842300>

**Murod Khakimov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Surgery of the Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

**e-mail:** <mailto:dr.hamdamov@mail.ru>; [murad\\_72@mail.ru](mailto:murad_72@mail.ru)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0002-2216-3700>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59732139200>

**Bakhtiyor Khamdamov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of the Faculty and Hospital Surgery, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

**e-mail:** [dr.hamdamov@mail.ru](mailto: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>

**Alisherjon Khamdamov** – Doctor of Philosophy, Associate Professor of Department of the Faculty and Hospital Surgery, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

**e-mail:** [dr.alYWOWa@gmail.com](mailto:dr.alYWOWa@gmail.com)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6614-4806>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665699>

#### Контактна інформація:

**Хамдамов Ілхомджон Бактійорович** – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургічних захворювань у сімейній медицині, Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

**e-mail:** [mr.ilyuwa@mail.ru](mailto:mr.ilyuwa@mail.ru)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-5104-8571>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58914842300>

**Хакімов Мурод Шавкатович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри факультетської та лікарняної хірургії Ташкентської медичної академії (м.Ташкент, Узбекистан)

**e-mail:** <mailto:dr.hamdamov@mail.ru>; [murad\\_72@mail.ru](mailto:murad_72@mail.ru)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0002-2216-3700>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59732139200>

**Хамдамов Бахтіор Заріфович** – завідувач кафедри факультетської та лікарняної хірургії, доктор медичних наук, професор, Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

**e-mail:** [dr.hamdamov@mail.ru](mailto: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>

**Хамдамов Алішержон Бахтійорович** – кандидат медичних наук, доцент кафедри факультетської та лікарняної хірургії, Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

**e-mail:** [dr.alYWOWa@gmail.com](mailto:dr.alYWOWa@gmail.com)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6614-4806>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665699>



Received for editorial office on 13/07/2025

Signed for printing on 25/09/2025

UDC 615.322:581.14:582.652.1

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.18

# MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDIES OF MAHONIA AQUIFOLIUM (PURSH) NUTT. LEAVES

**Ye. A. Lastovychenko<sup>1</sup>, O. I. Zakharchuk<sup>1</sup>,  
M. V. Melnyk<sup>2</sup>, O. L. Demydyak<sup>3</sup>,  
N. I. Dzhurenko<sup>4</sup>, S. M. Marchyshyn<sup>3</sup>**

Bukovinian State Medical University<sup>1</sup>

(Chernivtsi, Ukraine),

Ivano-Frankivsk National Medical University<sup>2</sup>

(Ivano-Frankivsk, Ukraine),

I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University<sup>3</sup>

(Ternopil, Ukraine),

M. M. Hryshko National Botanical Garden of NAS of Ukraine<sup>4</sup>

(Kyiv, Ukraine)

## Summary.

*Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt., the most common species within the genus *Mahonia*, is native to western North America. . Biologically active compounds derived from *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. exhibit a broad spectrum of pharmacological activities, including antioxidant, antimicrobial, antibacterial, anticancer, antimutagenic, antimalarial, antitumor, immunomodulatory, and anti-inflammatory effects. This species is also employed in the treatment of dermatological conditions, such as psoriasis and atopic dermatitis. In Ukraine, *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. is cultivated primarily as an ornamental plant. To date, comprehensive pharmacognostic studies of this species have not been conducted in Ukraine. An analysis of the available scientific literature indicates a lack of systematic data concerning the morphological and anatomical characteristics of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. introduced and cultivated under Ukrainian conditions.

**The aim of the study:** to establish the main macro- and microscopic diagnostic features of the leaves of the introduced *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. in Ukraine, which will be used to identify and create a draft quality control methods (QCM) for new medicinal plant raw materials.

**Materials and methods of the study.** The research utilized leaves of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt., collected in 2024 from the experimental plots of the Laboratory of Medical Botany at the M. M. Hryshko National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv).

The morphological analysis of the raw material of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. was conducted using a magnifying lens and a binocular microscope. The investigation of anatomical characteristics was performed in compliance with the monograph «2.8.23. Microscopic study of medicinal plant raw materials» of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The study employed both air-dried raw materials and freshly collected plant specimens fixed in an ethanol-glycerol-water mixture (1:1:1). Temporary slides were prepared from the lower and upper epidermis of the leaf blade. Microscopic examination was carried out using a Delta Optical Genetic Pro light microscope, and images were captured and fixed with a Delta Optical DLT-Cam Pro camera.

**Results.** The investigation of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. cultivated in Ukraine identified key diagnostic morphological features, including leaf coloration, lamina shape, and margin morphology. These characteristics are proposed for use in the primary identification and standardization of this raw material. Microscopic analysis revealed distinct anatomical features of the leaves. The adaxial epidermis consists of cells with weakly convoluted anticlinal walls, while the abaxial epidermis is composed of cells with distinctly convoluted anticlinal walls. Stomata are of the anomocytic type.

**Conclusions.** 1. The principal morphological features for the identification of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. grown in Ukraine are the specific coloration and the shape of the leaf lamina. These features are suitable for the primary pharmacognostic evaluation and subsequent standardization of the raw material. 2. Characteristic microscopic diagnostic features of the leaves include adaxial epidermal cells with slightly wavy anticlinal walls, abaxial epidermal cells with distinctly wavy anticlinal walls, and the presence of anomocytic-type stomata. 3. The obtained data on the morphological and anatomical diagnostic features will be applied for the authentication of plants within the genus *Mahonia* and will form the basis for developing a draft quality control method (QCM) for this new medicinal plant raw material.

**Keywords:** Morphological features; Anatomical features; Leaves; *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.

## Introduction

The genus *Mahonia* (*Mahonia* Nutt.) comprises, according to various sources, between 60 to 70 species of evergreen shrubs or small trees, valued for their ornamental appeal, medicinal properties, and use as sources of natural dyes [1]. Species of this genus are predominantly distributed across East and Southeast Asia, western North America, Central America, and western South America, with 31 species reported in China [2, 3].

Plants of the genus *Mahonia* are recognized for their antibacterial, antifungal, and anti-inflammatory properties

and are extensively utilized in global traditional medicine. They are employed in the treatment of conditions such as tuberculosis, dysentery, jaundice, internal and external hemorrhage, pharyngolaryngitis, eczema, and various dermatological disorders [4-6].

The most prevalent species within the genus is *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt., indigenous to western North America. The specific epithet *aquifolium* is derived from the Latin *acus* (needle) and *folium* (leaf), referring to the leaf morphology.

*Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. is an evergreen shrub 1-1.5 m in height. Its leaves are evergreen, compound,

pinnate, consisting of 5-9 glossy, lanceolate-ovate leaflets with serrate margins. The yellow flowers are fragrant, arranged in terminal, multi-branched racemes. The fruit is a dark blue, oblong-elliptical berry with a bluish wax coating, containing 2-8 oval-ribbed or oblong seeds; the berries are edible, with a sweet-sour taste. The species

possesses a robust, branched root system. *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. flowers from April to May and fruits from August to September [4] (Fig. 1).

This species demonstrates resilience to adverse environmental conditions, thriving in shaded and partially shaded locations on calcareous soils.



**Fig. 1. *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. in the experimental plots of the Laboratory of M. M. Hryshko National Botanical Garden of NAS of Ukraine (Kyiv) (winter period 2025).**

Scientific literature from numerous international authors indicates that *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. contains a wide spectrum of biologically active compounds and is a known source of isoquinoline alkaloids, including berberine, palmatine, and jatrorrhizine [2, 7].

Furthermore, *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. is a rich source of phenolic compounds, flavonoids, and anthocyanins, which contribute to its pronounced antioxidant activity. Studies by Lastovychenko Ye. et al. [8, 9] have investigated the profile of amino acids and fatty acids in the leaves, fruits, inflorescences, and roots of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.

*In vitro* and *in vivo* studies have demonstrated that the biologically active compounds of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. exhibit a broad spectrum of pharmacological activities, including antioxidant, antimicrobial and antibacterial, anticancer, antimutagenic, antimalarial, antitumor, immunomodulatory and anti-inflammatory effects [2, 10-13]. *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. is also employed in the treatment of dermatological conditions, such as psoriasis [17] and atopic dermatitis [14, 15]. Different plant organs of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. possess distinct biological activities [16].

In North America and Europe, the fruits of the *Mahonia* are utilized for culinary purposes and as a source of natural dyes [2].

In Ukraine, *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. is cultivated as an ornamental plant and is widely used in landscape design.

However, this species has not been subjected to comprehensive pharmacognostic study in Ukraine and is not official in the national pharmacopeia.

An analysis of the available scientific literature indicates a scarcity of systematic data on the morphological and anatomical characteristics of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. introduced and cultivated under Ukrainian conditions.

Given the growing demand for natural remedies in medicine, pharmacy, and cosmetology, pharmacognostic research of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt., encompassing detailed morphological and anatomical analysis, is currently highly relevant.

A critical stage in the investigation of a new medicinal plant is the development of a quality control method (QCM) for its raw materials. Morphological and anatomical studies constitute an integral part of this process, enabling the unequivocal authentication of the plant species and verification of its conformity to the stated scientific name. Particular emphasis must be placed on identifying and documenting the principal macro- and microscopic diagnostic features of the raw material.

**The aim of the study is** to establish the principal macro- and microscopic diagnostic features of the leaves of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. introduced in Ukraine. These features are intended for use in the identification of this raw material and will form the basis for drafting a quality control method (QCM).

**Materials and methods of the study.** The authentication of medicinal plant raw materials (MPM) is a fundamental step in their preparation. This process involves, among other criteria, the examination of a complex of macro- and microscopic diagnostic features to confirm identity, in accordance with the guidelines of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

The plant material for this study consisted of leaves of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt., harvested in 2024 from the experimental plots of the Laboratory of Medical Botany at the M. M. Hryshko National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine (NAS of Ukraine), located in Kyiv.

The morphological analysis of the raw material of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. was conducted using a magnifying lens and a binocular microscope. The anatomical examination was performed in strict accordance with the monograph «2.8.23. Microscopic study of medicinal plant raw materials» of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The study utilized both air-dried raw materials and freshly collected plant specimens fixed in an ethanol-glycerol-water (1:1:1) solution. Cross-sections and surface preparations of the lower and upper epidermis of the raw leaf blade were analyzed. Temporary slides were examined using a Delta Optical Genetic Pro light microscope, and photomicrographs were captured using a Delta Optical DLT-Cam Pro camera system.

**Results.** The investigated species, *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt., belongs to the division *Magnoliophyta* (*Angiospermae*); class *Magnoliopsida* (*Dicotyledones*); subclass *Ranunculidae*; order *Ranunculales*; family *Berberidaceae*; genus *Mahonia* Nutt. This species is currently being actively introduced into natural and semi-natural, synanthropic phytocenoses. This species is currently undergoing active introduction into natural, semi-natural, and synanthropic phytocenoses in the region.

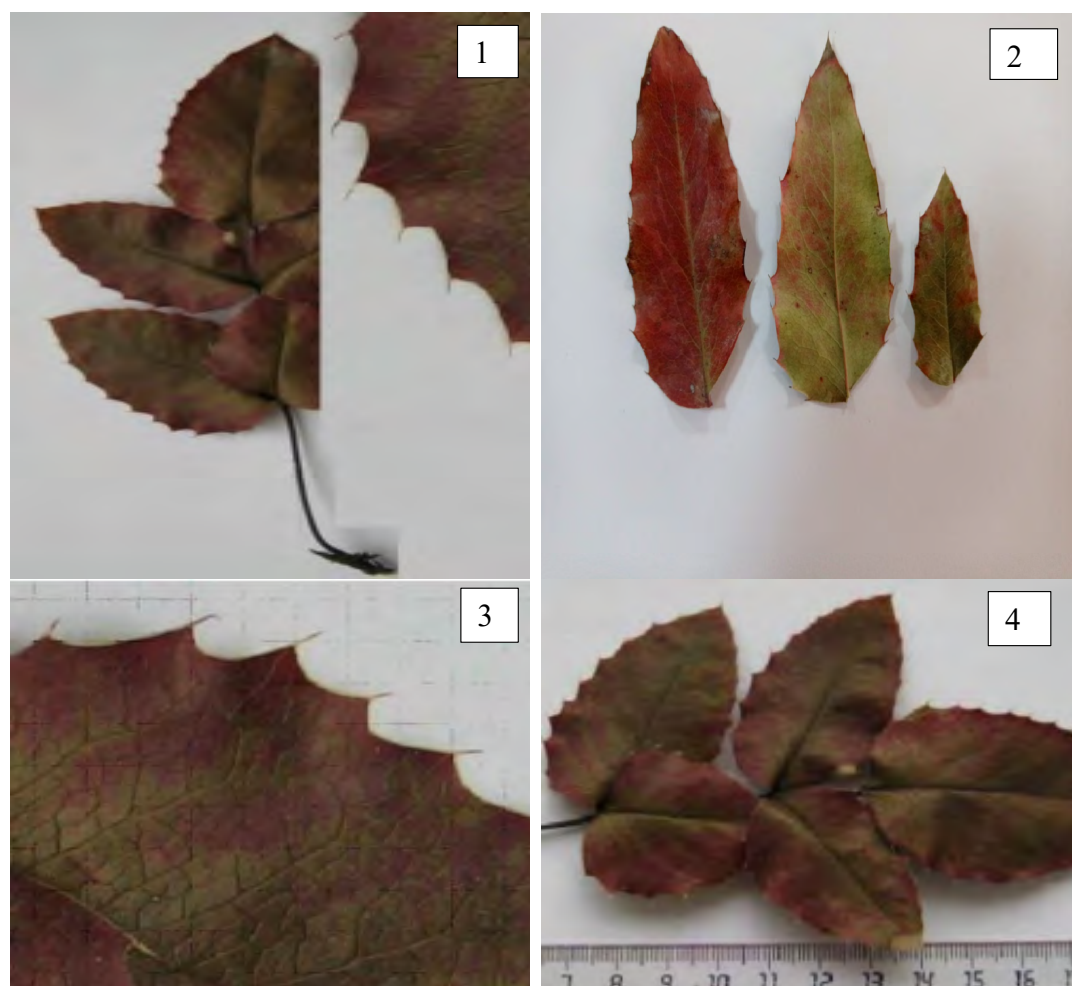
An important criterion for assessing the potential of introduced species for cultivation is their general habitus and morphometric parameters. The determination of leaf

characteristics is crucial for identifying specimens with the largest leaves, which contributes significantly to the ornamental value of the shrub.

Analysis of the quantitative parameters of the leaf structure of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. between the length, width of the leaf and the number of leaflets, and found that the correlation was insignificant. Specifically the relationships between leaf length, leaf width, and the number of leaflets, revealed statistically insignificant correlations.

The most reliable diagnostic feature for distinguishing leaf blade forms of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. was determined to be the degree of serration along the leaf margin. Based on this criterion, two distinct groups of plants with differing degrees of leaf edge serration were identified.

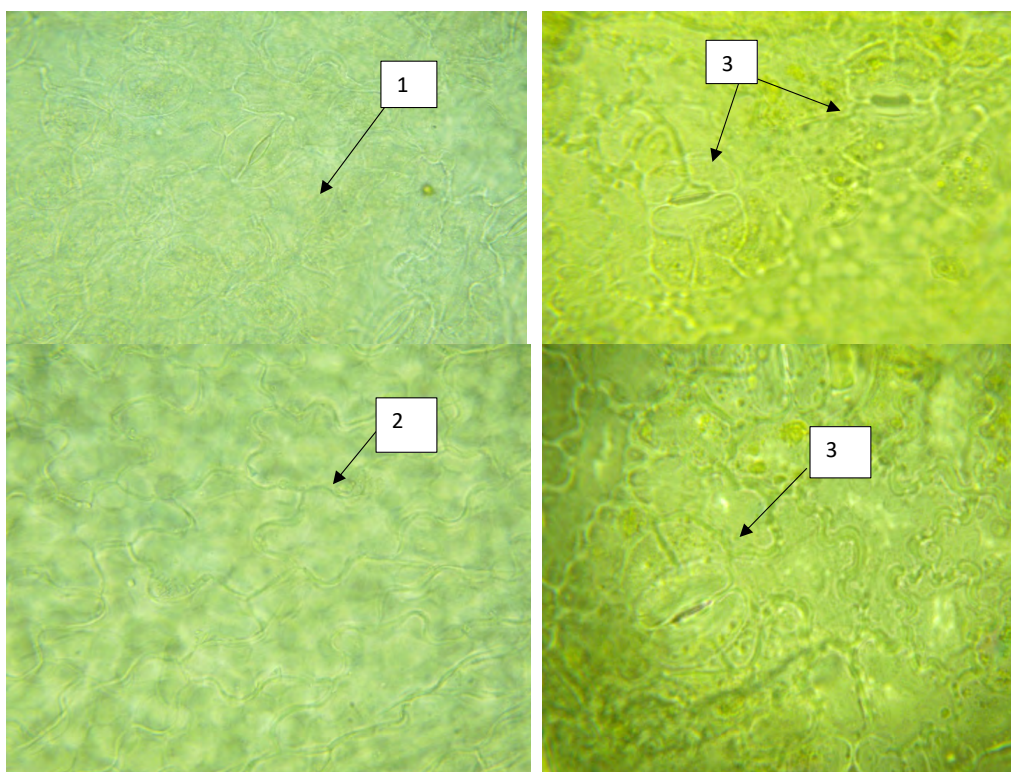
*Macroscopic features of the leaves of the Mahonia aquifolium (Pursh) Nutt.* The leaves are leathery, compound, pinnate, consisting of 5-9 lanceolate-ovate leaflets. Individual leaflets feature an acute apex, a dark green and glossy adaxial surface, and a paler, matte abaxial surface. The leaflets measure 4-8 cm in length and 1.5-2.5 cm in width and are attached via short (0.5-2 cm), reddish petiolules. The coloration of the foliage undergoes seasonal variation: young spring leaves exhibit a reddish hue, summer foliage is a deep green, and autumn/winter leaves acquire bronze, golden, to fiery red pigmentation (Fig. 2).



**Fig. 2. Morphological structure of the leaf blade of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.: 1, 3 – medium notch of the leaf edge, 2, 4 – weak notch of the leaf edge**

*Anatomical structure of the leaf blade.* The leaf blade is covered by a thick cuticular layer. The leaf of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. is hypostomatic, with stomata sunken within the epidermal layer. The adaxial epidermal cells are rounded, relatively small, and parenchymatous, with slightly thickened anticlinal walls. The abaxial epidermal

cells exhibit uniformly sinuous (convoluted) anticlinal walls. The cells of the abaxial epidermis are generally smaller than those of the adaxial epidermis. The stomatal complex is predominantly anomocytic, typically surrounded by four or more subsidiary cells. Trichomes are absent on both the adaxial and abaxial epidermal surfaces (Fig. 3).



**Fig. 3. Anatomical features of the leaf of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.:**  
**1 – cells of the upper epidermis, 2 – cells of the lower epidermis, 3 – stomata of the anomocytic type.**

### Conclusions

1. The principal morphological diagnostic characteristics of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. cultivated in Ukraine are the distinctive coloration and shape of the leaf lamina. These features are applicable for the primary identification and subsequent standardization of this raw material.

2. Microscopic analysis identified key diagnostic features of the leaves: adaxial epidermal cells with slightly wavy (weakly convoluted) anticlinal walls, abaxial epidermal cells with distinctly sinuous (convoluted) anticlinal walls, and the presence of anomocytic-type stomata confined to the abaxial epidermis.

3. The obtained morphological and anatomical data will be utilized for the authentication of plants within the genus *Mahonia* and will form the foundational basis for

developing a draft quality control method (QCM) for this medicinal plant raw material.

### Prospects for further research

The findings from this study on the morphological and anatomical structure of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. leaves will be directly applied in the development of a draft quality control method (QCM) for the new medicinal plant raw material «*Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. Leaves».

This research also underscores the necessity for further comprehensive pharmacognostic and pharmacological investigations of *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest

**Financing:** initiative.

### References:

1. He JM, Mu Q. The medicinal uses of the genus *Mahonia* in traditional Chinese medicine: An ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review. *J Ethnopharmacol.* 2015;175:668-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.013>. PMID: 26387740.
2. Sedlackova VH, Brindza J, Maliniakova P, Pancurak F, Grygorieva O. Morphological and biochemical characteristics of plant parts *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. and some physical indicators of its extracts in activated water. *Agrobiodivers Improv Nutr Health Life Qual.* 2022;6(1):103-16. DOI: <https://doi.org/10.15414/ainhlq.2022.0012>
3. Wu J-Y, Ogisu M, Qin H-N, Lu S-N. A new species of *Mahonia* Nutt. (Berberidaceae) from China. *Botanical Studies.* 2009;50(4):487-92.
4. Tuzimski T, Petruczynik A, Kapron B, Makuch-Kocka A, Szultka-Mlyńska M, Misiurek J, et al. Determination of Cytotoxic Activity of Selected Isoquinoline Alkaloids and Plant Extracts Obtained from Various Parts of *Mahonia aquifolium* Collected in

Various Vegetation Seasons. *Molecules*. 2021;26(4):816. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26040816>. PMID: 33557343; PMCID: PMC7915140.

5. Godevac D, Damjanovic A, Stanojkovic TP, Andelkovic B, Zdunic G. Identification of cytotoxic metabolites from *Mahonia aquifolium* using 1H NMR-based metabolomics approach. *J Pharm Biomed Anal*. 2018;150:9-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.11.075>

6. Gunduz K. Morphological and Phytochemical Properties of *Mahonia aquifolium* from Turkey. *Pak J Agric Sci*. 2013;50(3):439-43.

7. Belwal T, Bhatt I, Devkota H, editor. *Himalayan Fruits and Berries*. Elsevier; 2023. Bisht A, Singh SK, Bahukhandi A, Bisht M, Bhatt ID. Chapter 25 – *Mahonia* species (*M. jaunsarensis* Ahrendt, *M. nepalensis* DC, *M. aquifolium* Nutt, *M. acanthifolia* Don, *M. borealis* Takeda, *M. oiwakensis* Hayata and *M. leschenaultii* Takeda). p.241-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85591-4.00025-8>

8. Lastovychenko Y, Marchyshyn S, Slobodianiuk L, Budniak L, Kischuk V, Hlushchenko O, et al. Determination of amino acids content of the *Mahonia aquifolium* by GC/MS. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025;2(54):78-85. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.327913>

9. Lastovychenko Ye, Dzhurenko N, Slobodianiuk L, Budniak L, Kuzmak I, Marchyshyn S. Doslidzhennia zhynokyslotnoho skladu mahonii padubolistoi [Study of the fatty acid composition of holly-leaved mahonia]. *Fitoterapiia. Chasopys*. 2025;2:117-25. (in Ukrainian)

10. Andreicut AD, Parvu AE, Mot AC, Parvu M, Fischer Fodor E, Catoi AF, Feldrihan V, et al. Phytochemical Analysis of Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of *Mahonia aquifolium* Flower and Fruit Extracts. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:2879793. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2879793>. PMID: 30050649; PMCID: PMC6040276.

11. Damjanovic A, Kolundzija B, Matic IZ, Krivokuca A, Zdunic G, Savikin K, et al. *Mahonia aquifolium* Extracts Promote Doxorubicin Effects against Lung Adenocarcinoma Cells In Vitro. *Molecules*. 2020;25(22):5233. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25225233>. PMID: 33182665; PMCID: PMC7697947.

12. Andreicut AD, Fischer-Fodor E, Parvu AE, Tigu AB, Cenariu M, Parvu M, et al. Antitumoral and Immunomodulatory Effect of *Mahonia aquifolium* Extracts. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:6439021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6439021>. PMID: 31949880; PMCID: PMC6948282.

13. Coklar H, Akbulut M. Bioactive compounds, antioxidant activity and some physicochemical properties of the seed and seed-oil of *Mahonia aquifolium* berries. *Journal of Food Measurement and Characterization*. 2019;13:1269-78. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11694-019-00042-6>

14. Gieler U, von der Weth A, Heger M. *Mahonia aquifolium*: A new type of topical treatment for psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment* [Internet]. 1995[published online 2009 Jul 12; cited 2025 Jun 4];6(1):31-4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09546639509080587> DOI: <https://doi.org/10.3109/09546639509080587>

15. Donsky H, Clarke D. Relieva, a *Mahonia aquifolium* extract for the treatment of adult patients with atopic dermatitis. *Am J Ther*. 2007;14(5):442-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31814002c1>. PMID: 17890932.

16. Zhu W, Hu J, Wang X, Tian J, Komatsu S. Organ-Specific Analysis of *Mahonia* Using Gel-Free/Label-Free Proteomic Technique. *J Proteome Res*. 2015;14(6):2669-85. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00208>. PMID: 25917158.

17. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]: v 3-kh t. 2-e vyd. T 1. Kharkiv: Derzh. p-vo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv»; 2015. 1128 c. (in Ukrainian)

## МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАГОНІЇ ПАДУБОЛИСТОЇ (*MAHONIA AQUIFOLIUM* (PURSH) NUTT.) ЛИСТКІВ

Є. А. Ластовиченко<sup>1</sup>, О. І. Захарчук<sup>1</sup>, М. В. Мельник<sup>2</sup>, О. Л. Демидяк<sup>3</sup>, Н. І. Джуренко<sup>4</sup>, С. М. Марчишин<sup>3</sup>

Буковинський державний медичний університет<sup>1</sup>

(м. Чернівці, Україна),

Івано-Франківський національний медичний університет<sup>2</sup>

(м. Івано-Франківськ, Україна),

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського<sup>3</sup>

(м. Тернопіль, Україна),

Національний ботанічний сад імені М. М. Гришка НАН України<sup>4</sup>

(м. Київ, Україна)

### Резюме.

Найпоширенішим видом роду Магонія є магонія падуболиста (*Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.), яка походить із західної частини Північної Америки. Біологічно активні сполуки магонії падуболистої проявляють широкий спектр фармакологічних ефектів, включаючи антиоксидантну, антимікробну та антибактеріальну, протиракову, антимулагенну, протималарійну активність, протипухлинну, імуномодулюючу та протизапальну дію. Магонію падуболисту також використовують при лікуванні шкірних захворювань, таких як псоріаз і atopічний дерматит. В Україні магонію падуболисту вирощують як декоративну рослину. Фармакогностичні дослідження магонії падуболистої в Україні не проводились. Аналіз даних доступних джерел наукової літератури свідчить про відсутність систематизованих відомостей про морфолого-анатомічну будову магонії падуболистої – виду інтродукованого в Україні.

**Мета дослідження.** Встановлення основних макро- і мікроскопічних діагностичних ознак листків інтродукованої в Україні магонії падуболистої, які будуть використанні для ідентифікації і створення проєкту методів контролю якості (МКЯ) на нову лікарську рослину сировину.

**Матеріали і методи дослідження.** Матеріалом для досліджень були листки магонії падуболистої, заготовлені на дослідних ділянках лабораторії медичної ботаніки Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України (м. Київ) у 2024 році.

Морфологічну будову сировини магонії падуболистої вивчали використовуючи лупу та бінокулярний мікроскоп. Вивчення анатомічних ознак здійснювали відповідно до вимог монографії Державної Фармакопеї України «2.8.23. Мікроскопічне дослідження лікарської рослинної сировини». Використовували повітряно-суху сировину та свіжозібрану і фіксовану в етанольно-гліцериновій суміші (1:1:1) рослину сировину (нижню і верхню епідерму листової пластинки). При вивченні тимчасових препаратів використовували оптичний прилад Delta Optical Genetic Pro та фіксували за допомогою камери Delta Optical DLT-Cam Pro.

**Результати та їх обговорення.** У результаті проведених досліджень встановлено, що відмінними морфологічними ознаками для *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt., які зростають на території України, є забарвлення листків, форма та край листової пластинки. Ці ознаки можна використовувати для ідентифікації сировини та в подальшому для її стандартизації. Методом мікроскопічного аналізу встановлено діагностичні ознаки листків *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.: слабозвивисті клітини верхнього і звивистостінні клітини нижнього епідермісу, продири аномоцитного типу.

**Висновки:** 1. Встановлено, що морфологічними ознаками для *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt., які зростають на території України, є забарвлення та форма листової пластинки рослини. Ці ознаки можна використовувати для ідентифікації сировини та в подальшому для її стандартизації. 2. Методом мікроскопічного аналізу встановлено характерні діагностичні ознаки листків *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.: слабозвивисті клітини верхнього і звивистостінні клітини нижнього епідермісу, продири аномоцитного типу. 3. Отримані дані будуть використані при ідентифікації рослин роду Магонія та при розробці проекту методів контролю якості (МКЯ) на нову лікарську рослину сировину.

**Ключові слова:** морфологічні ознаки; анатомічні ознаки; листки; магонія падуболиста (*Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.).

#### Contact information:

**Lastovychenko Yelyzaveta** – Master of Pharmacy, a part-time PhD student Department of Pharmacognosy with Medical Botany (Ternopil, Ukraine)

**e-mail:** lastovichenko2001@ukr.net

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0003-8564-2124>

**Oleksandr Zakharchuk** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department Pharmaceutical Botany and Pharmacognosy Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** zakharchuk.oleksandr@bsmu.edu.ua

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2125-9508>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/detail.57223972314>

**Researcher ID:** <https://www.researchid.com/rid/GXS-4741-2022>

**Mariia Melnyk** – Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

**e-mail:** mvmelnyk@ifnmu.edu.ua, farma\_16@ukr.net

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3586-5501>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204114047>

**Nadezhda Dzhurenko** – PhD senior staff scientist, Head of Medical Botany, M. M. Gryshko National Botanical Garden (Kyiv, Ukraine)

**e-mail:** medbotanica@ukr.net

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8210-445X>

**Oliha Demydiak** – Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor, Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine)

**e-mail:** demydyak@tdmu.edu.ua

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202372121>

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0988-6058>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABB-5268-2021>

**Svitlana Marchyshyn** – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine)

**e-mail:** marchyshyn@tdmu.edu.ua

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9585-1251>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57410602600>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAZ-7427-2021>

#### Контактна інформація:

**Ластовиченко Єлизавета Андріївна** – магістр фармації, аспірант заочної форми навчання кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного факультету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (м. Тернопіль, Україна)

**e-mail:** lastovichenko2001@ukr.net

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0003-8564-2124>

**Захарчук Олександр Іванович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної ботаніки та фармакогнозії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

**e-mail:** zakharchuk.oleksandr@bsmu.edu.ua

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2125-9508>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223972314>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/GXS-4741-2022>

**Мельник Марія Володимирівна** – кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

**e-mail:** mvmelnyk@ifnmu.edu.ua, farma\_16@ukr.net

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3586-5501>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204114047>

**Джуренко Надія Іванівна** – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії медичної ботаніки Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України (м. Київ, Україна)

**e-mail:** medbotanica@ukr.net

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8210-445X>

**Демидяк Ольга Лютославівна** – кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (м. Тернопіль, Україна)

**e-mail:** demydyak@tdmu.edu.ua

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0988-6058>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202372121>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABB-5268-2021>

**Марчишин Світлана Михайлівна** – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (м. Тернопіль, Україна)

**e-mail:** marchyshyn@tdmu.edu.ua

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9628-1350>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507637943>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAZ-7427-2021>



УДК: 612.79:615.84:611.08

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.19

**К. В. Полковнікова, В. С. Коноплицький,  
Л. В. Фоміна, Ю. Є. Коробко**

Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова  
(м. Вінниця, Україна)

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ВПЛИВУ ОДНОРАЗОВОГО ОПРОМІНЕННЯ ІЗ СТАНДАРТНИМИ ПАРАМЕТРАМИ ПОТУЖНОСТІ ТА ТРИВАЛОСТІ ЛАЗЕРА НА МІКРОЦИРКУЛЯТОРНЕ РУСЛО ДЕРМИ

## Резюме.

Переваги у ефективності і безпечності лазерної терапії дозволяють починати лікування вже на самих ранніх етапах захворювання у пацієнтів різного віку і, в тому числі у педіатричній практиці, впливаючи не тільки безпосередньо на патологічне вогнище, а й для попередження можливих ускладнень, що підтверджує актуальність даної проблематики. Притаманні лазерному опроміненню переваги у лікуванні судинних утворень шкіри потребують подальших детальних досліджень відносно їх максимально ефективного використання, як то тип лазера, раціональна довжина хвилі, потужність та інші біотехнічні параметри опромінення.

**Мета** – вивчення патологічних змін в судинах мікроциркуляторного русла дерми після одноразового сеансу енергетичного впливу лазерного опромінення за стандартними параметрами його потужності і тривалості на основі їх зв'язку із інволютивними змінами пурпури шкіри.

**Матеріали та методи.** Нами досліджені зміни гістологічної структури та характер реакцій тканин шкіри після послідовного лазерного опромінення шкіри через 30 хвилин (ділянка № 1), 60 хвилин (ділянка № 2) та 90 хвилин (ділянка № 3). Експериментальна частина була виконана на морських свинках масою 350,0-400,0 г та віком 6-8 тижнів. Вибір експериментальних тварин був обумовлений тим, що у ссавців даного виду морфологічна будова шкіри наближена до будови шкіри людини. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей (номер протоколу 37 від 13.05.2025). Статистична оцінка даних проводилася за допомогою програмного забезпечення, вбудованого в Microsoft Excel на базі MS Statistica 10. Стаття виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Розробка сучасних та вдосконалення існуючих методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації хірургічної патології у дітей», номер державної реєстрації № 0123U102436, термін виконання 2023-2027 рр.

**Результати.** Проведений аналіз динаміки морфометричних показників мікроциркуляторного компоненту (ланки) дерми показав певну прямолінійну залежність їх порівняно із величиною відносної площі стромального набряку, як одного зі складових компонентів пурпури шкіри в усі визначені часові терміни експериментального дослідження. При цьому величина відносної площі стромального набряку дерми мала тенденцію до свого збільшення попри зменшення візуальних проявів пурпури протягом експериментального спостереження. Подібний видимий перебіг розвитку поверхневих проявів пурпури дерми після одноразового лазерного її опромінення знаходиться у зворотній залежності (зв'язку) від виразності та поширеності морфологічних змін у більш глибоких шарах шкіри. Так, через 60 хвилин після лазерного опромінення характерними були більш виражені, порівняно із 30 хвилинним інтервалом експерименту, повнокрів'я та периваскулярний набряк із стазом еритроцитів в судинах мікроциркуляторного русла, на тлі незначних пердіапедезних крововиливів і реактивної запальної інфільтрації, пошкодження структурних елементів сполучної тканини.

**Висновки.** Наявність феномену пурпури шкіри після однократного лазерного опромінення можливо і потрібно розглядати в якості клінічно значимого маркеру ефективності обраних параметрів енергетичного впливу. Співставлення динаміки інволютивного розвитку пурпури із морфологічними та морфометричними параметрами судинних змін у всіх шарах дерми переконливо засвідчує стрімке поширення патологічних чинників у них на тлі збільшення і виразності площі стромального набряку у напрямку більш глибоких її шарів вже у ранні терміни після лазерного опромінення. Результат експериментальних досліджень доводить можливість розвитку циклічних патологічних змін з боку структурних елементів дерми, і насамперед її мікроциркуляторного та судинного русла після проведення кожного наступного сеансу лазеротерапії при реалізації індивідуальної програми лікування судинних утворень шкіри.

**Ключові слова:** дерма; судинні утворення; лазери; лікування; експеримент; морфологія шкіри; патологічні зміни; мікроциркуляторне русло.

## Вступ

Сучасний арсенал методів лікування судинних утворень шкіри досить широкий, від їх хірургічного видалення, коагуляції, кріодеструкції, променевої терапії, хіміотерапії, тощо до комбінованого підходу. Вибір конкретного способу лікування напряму залежить від індивідуальних ознак утворення, а саме від їх типу, лінійних розмірів, локалізації, віку та загального стану пацієнта [1].

Найбільш радикальний спосіб лікування судинних утворень шкіри – радикальне видалення ураженої зони

з невеликим відступом та захопленням здорових тканин, шляхом хірургічної інцизії. Однак, такий підхід до лікування не завжди виправданий, особливо при локалізації судинних утворень на естетично значимих ділянках та функціонально важливих (активних) зонах, через їх можливе структурне порушення і косметичні втрати, що негативно впливає на якість життя та психологічний стан пацієнтів.

Для запобігання подібним ускладнень продовжується пошук менш інвазивних методів лікування, одним

із найбільш перспективних з яких багато дослідників вважають застосування енергії лазерного опромінення.

Ефективна стратегія лікування поверхневих судинних новоутворень шкіри зосереджена на лазерному опроміненні її вогнищ ураження, що вважається золотим стандартом лікування. Відповідно до теорії «селективного фототермолізу» (ТСФТ) (вибірковому поглинанні світла різними біологічними структурами), лазерне опромінення сприяє незворотному термічному пошкодженню аномальних кровоносних судин, з мінімальним негативним впливом на навколишні ділянки шкіри. Сильне поглинання лазерного імпульсу гемоглобіном може легко призводити до випаровування води із крові та утворенню локального крововиливу, який клінічно проявляється у вигляді пурпури, що підтверджує зворотній зв'язок із ТСФТ [2, 3].

Результати багатьох сучасних експериментальних досліджень засвідчують, що ділянка шкіри після впливу лазера залишається перфузованою за відсутності пурпури опромінених судин (темний колір тканин зберігається протягом одного місяця після лікування), тому наявність пурпури зазвичай вважається кінцевим клінічним пунктом якісного лікування і гарним прогностичним показником [3, 4].

З урахуванням логічно обґрунтованого припущення про те, що основні шари шкіри (епідерміс і дерма) розглядаються як тверді, однорідні за складом і будовою її складові, через низький вміст води, її термічні пошкодження можуть використовуватись для характеристики безпеки як епідермісу, так і дерми [4]. З огляду на це припущення вважається, що площа пурпури дорівнює площі кровотечі із судин згідно з моделлю дорсальної шкірної камери (ДШК) (яка ефективна у дослідженні теплової відповіді кровоносних судин) і прямо пропорційна об'ємній частині ділянки кровоносних судин пухлинного утворення шкіри в проекції клінічного лікування (лазерного опромінення) [5].

Переваги у ефективності та безпечності лазерної терапії дозволяють починати лікування вже на самих ранніх етапах захворювання у пацієнтів різного віку, і в тому числі у педіатричній практиці, впливаючи не тільки безпосередньо на патологічне вогнище, а й упевнено попереджувати можливі ускладнення, що підтверджує актуальність даної проблематики.

Притаманні лазерному опроміненню переваги у лікуванні судинних утворень шкіри потребують подальших детальних досліджень відносно їх максимально ефективного використання, як то тип лазера, раціональні довжини хвиль, потужність та інші біотехнічні параметри опромінення.

**Мета дослідження** – вивчення патологічних змін в судинах мікроциркуляторного русла дерми після одноразового сеансу енергетичного впливу лазерного опромінення за стандартними параметрами його потужності і тривалості на основі їх зв'язку із інволютивними змінами пурпури шкіри.

### Матеріали та методи

Нами досліджені зміни гістологічної структури та характер реакцій тканин шкіри після послідовного лазерного опромінення шкіри через 30 хвилин (ділянка № 1), 60 хвилин (ділянка № 2) та 90 хвилин (ділянка № 3). Всі статис-

тичні дослідження проводились в співставимим за кількісним та якісним складом груп пацієнтів клінічного аналізу. Належність пацієнтів до обох груп дослідження, з метою збереження принципів рандомізації визначалась «сліпим» методом з метою запобігання впливу стратифікуючих факторів на результати обчислення. Аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних проведена за допомогою пакету прикладних комп'ютерних програм Statistica 6.0 for Windows та ліцензійної версії програми BioStat.

Експериментальна частина була виконана на морських свинках, масою 350,0-400,0 г та віком 6-8 тижнів. Вибір експериментальних тварин був обумовлений тим, що у свавців даного виду морфологічна будова шкіри наближена до будови шкіри людини.

Експериментальний розділ досліджень проводили у відповідності до Європейській конвенції про захист хребетних тварин, з дотриманням основних правил належної лабораторної практики GLP (1981). Комісією з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова встановлено, що дослідження відповідають етичним та морально – правовим вимогам відповідно до наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Всіх тварин, як в період двотижневого карантину, так і безпосередньо під час експерименту утримували в умовах віварію на стандартній дієті, питво не обмежували. Стан здоров'я та вік експериментальних тварин визначався ветеринаром.

Розподіл тварин згідно обраного дизайну дослідження відповідно до етапів проведеного експерименту представлено в таблиці № 1.

У якості контролю були обрані дві інтактні тварини, у яких забирались зразки шкіри в ділянці спини, аналогічно як і у решти тварин.

Концептуальні погляди на опромінення судинних пухлин шкіри знаходяться у площині доцільності використання лазерів, оскільки їх енергія максимально поглинається меланіном епідермісу, що було переконливо доведено дослідженнями Н. Яіа та співавт., (2019) (табл. № 2) [6].

З метою стандартизації умов проведення енергетичного впливу на кожну із ділянок шкіри піддослідних тварин використовували фіксуючий пристрій власної розробки, який представляє собою фіксуючу конструкцію, що складається із предметної платформи штативу (1), на якій фіксується за чотири кінцівки лабораторна тварина (з можливістю в стані наркозу), з попередньо підготовленою (поголеною і обробленою розчином антисептики з метою профілактики бактеріальної контамінації) ділянкою шкіри (2), та опорної осі штативу (5), до якої за допомогою фіксуючого вузла (6) прикріплена вільно рухома вздовж осі штативу горизонтально орієнтована гнучка сітчаста пластина із стандартною площею комірок в 1 см<sup>2</sup> (4), яка дає можливість моделювати її профіль в залежності від індивідуальної конфігурації поверхні тулуба експериментальної тварини, забезпечуючи таким чином можливість її додаткової фіксації на поверхні предметної платформи штативу, до верхньої частини якої нерухомо закріплено додатковий штатив (7) з фіксуючим гвинтом (8) горизонтально орієнтованого торця випромінювача (3) з гнучким фібро волоконним світловодом (9) під'єднаним до лазерного апарату, що дозволяє додатково корегувати положення площини торця випромінювача відносно поверхні шкіри (рис. 1).

Таблиця № 1

Дизайн експериментального дослідження

| Терміни дослідження               | Етапи експериментального дослідження        |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|
| Через 30 хвилин після опромінення | I етап експерименту (n=5)<br>15 біоптатів   |
| Через 60 хвилин після опромінення | II етап експерименту (n=5)<br>15 біоптатів  |
| Через 90 хвилин після опромінення | III етап експерименту (n=5)<br>15 біоптатів |
| Загалом                           | 45 біоптатів                                |

Таблиця № 2

Біотехнічні параметри при лазерному опроміненні шкіри

| Показники           | Показник                                                                             | Дерма | Кров  |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| Оптичні властивості | Коефіцієнт поглинання, ( $\mu\text{a}/\text{cm}^{-1}$ )                              | 20    | 49,3  |
|                     | Коефіцієнт розсіювання, ( $\mu\text{s}/\text{cm}^{-1}$ )                             | 460   | 466   |
|                     | Індекс анізотропії, (g)                                                              | 0,8   | 0,995 |
|                     | Індекс заломлення, (n)                                                               | 1,37  | 1,33  |
| Теплові властивості | Щільність, ( $\text{p}/\text{kg}\times\text{m}^{-3}$ )                               | 1090  | 1060  |
|                     | Теплопровідність, ( $\text{k}/\text{kBt}\times\text{m}^{-1}\times\text{K}^{-1}$ )    | 0,41  | 0,55  |
|                     | Питома теплоємність, ( $\text{B}/\text{Дж}\times\text{kg}^{-1}\times\text{K}^{-1}$ ) | 3500  | 3600  |

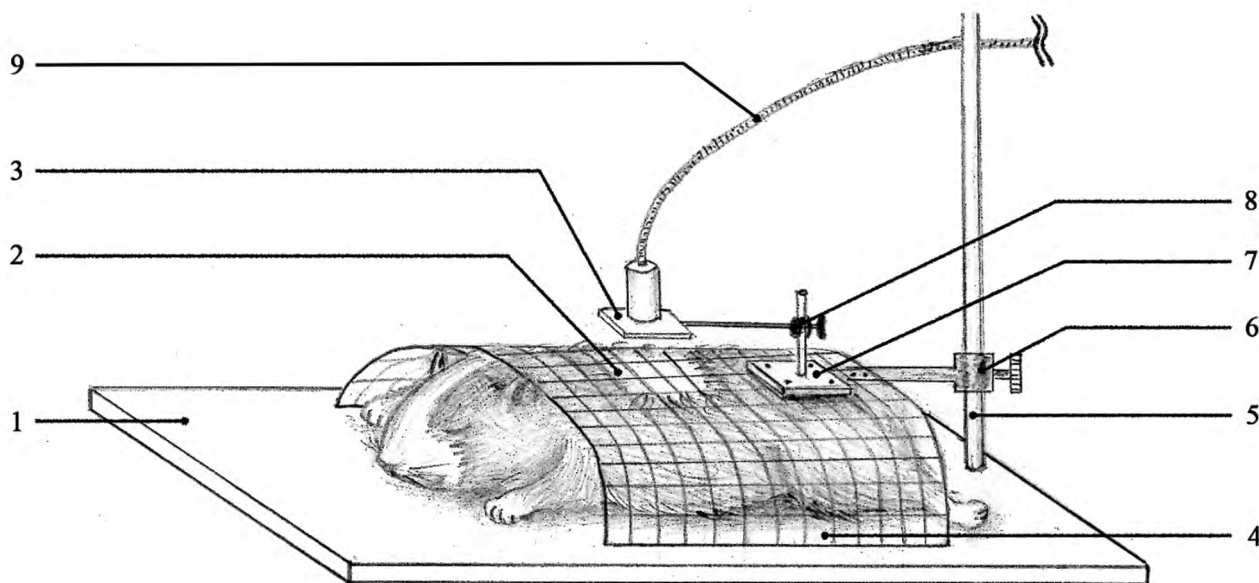


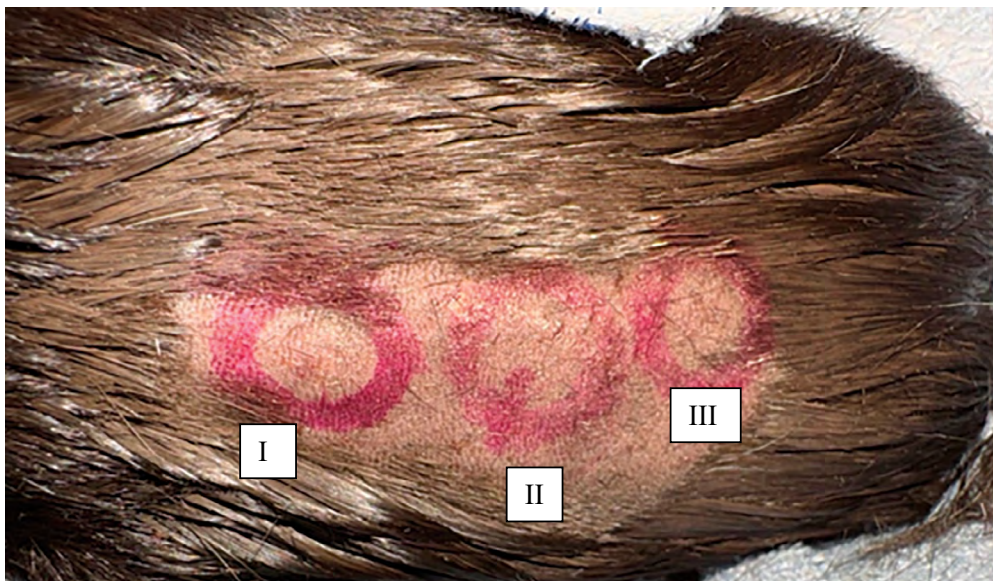
Рис. 1. Схема пристрою для стандартизації величини енергетичної травми шкіри лазерним опроміненням в експерименті на лабораторних тваринах: 1 – предметна платформа штативу; 2 – підготовлена ділянка шкіри; 3 – торець випромінювача; 4 – гнучка сітчаста пластина; 5 – опорна ось штативу; 6 – фіксуючий вузол; 7 – додатковий штатив; 8 – фіксуючий гвинт; 9 – гнучкий фібро волоконний світловод.

Лабораторну тварину в положенні лежачи на животі фіксували за чотири кінцівки на предметній платформі штативу (1), зверху додатково фіксуючи попередньо змодельованою, відповідно до контурів тулуба, гнучкою сітчастою пластиною зі стандартною площею комірок в  $1\text{ cm}^2$  (4), необхідне положення якої утримують за допомогою фіксуючого вузла (6) відносно опорної осі штативу (5), а над попередньо підготовленою поверхнею ділянки шкіри (поголеною і обробленою розчином антисептику з метою профілактики бакте-

ріальної контамінації) в області спини (2), за допомогою додаткового штативу (7) фіксують паралельно ділянки шкіри (2) горизонтально орієнтований торець випромінювача (3), який закріплений за допомогою фіксуючого гвинта (8), до якого під'єднаний гнучкий фіброволоконний світловод (9) для комутації пристрою із лазерним апаратом, зменшуючи таким чином можливості розсіювання лазерного опромінення поза межами безпосередньо визначеної за умовами експерименту ділянки шкіри лабораторної тварини.

На дану методику отримано свідоцтво України про реєстрацію авторського права на твір № 133258 «Спосіб стандартизації величини енергетичної травми шкіри лазерним опроміненням в експерименті на лабораторних тваринах» від 6 лютого 2025 р.

Безпосередньо, за 60 хвилин, перед проведенням сеансу опромінення, навколо кожної із обраних ділянок шкіри, поза маркерованим колом, з метою місцевого знеболення аплікаційно наносили крем ЕМЛА (Швеція) (рис. 2).



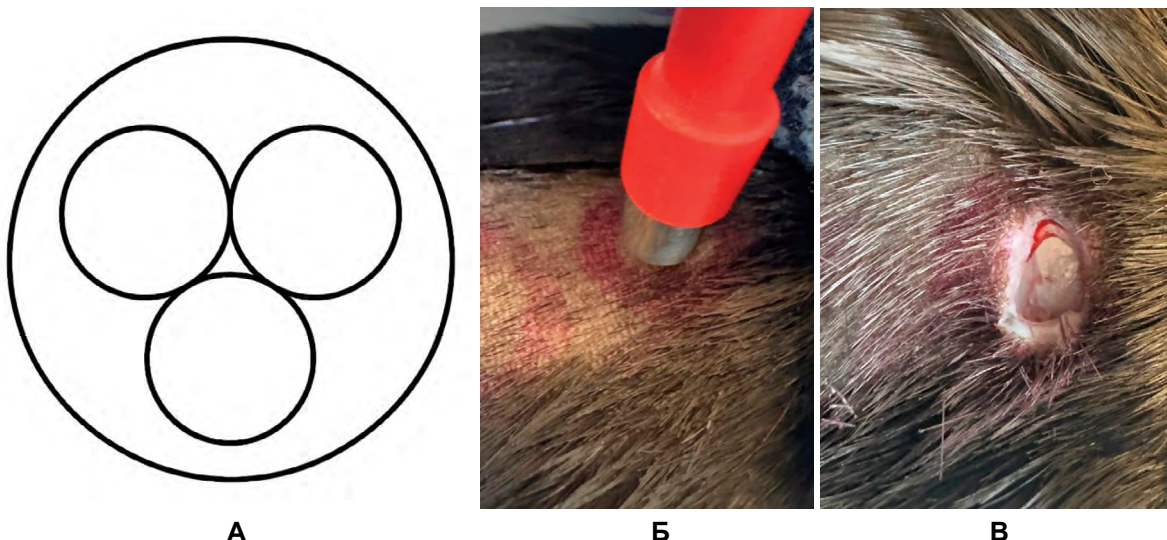
**Рис. 2.** Загальний вигляд схеми маркування майбутніх ділянок опромінення на шкірі експериментальної тварини.

Енергетичне опромінення шкіри виконували за допомогою імпульсного лазера Candela™ Vbeam Perfecta (USA) з довжиною хвилі 595 нм, тривалістю імпульсу 0,45 мс, потужністю 9,5 Дж. Тривалість сеансу опромінення в усіх випадках складала 15 хв., а розмір плями опромінення – 7 мм.

Тваринам виконувалась панч – біопсія шкіри в ділянці лазерного опромінення з трьох вище вказаних ділянках I, II та III, під час якої брали по 3 фрагменти шкіри з платизмою із зони енергетичного впливу лазерного опромінення, відступаючи по 0,5 см в сторони від її країв. Для оцінки гістологічної будови шкіри матеріал забирався одноразово та одночасно (рис. 3).

Зібраний матеріал фіксували 10% водним розчином нейтрального формаліну не менше 48 годин, потім його

промивали, зневоднювали та заливали в парафін за стандартною схемою. Приготовлені зрізи товщиною 5-7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином. Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопу OLIMPUS BX 41 при збільшеннях в 40, 100, 200 і 400 разів. При мікроскопії оцінювали певні морфометричні параметри дерми: відносна площа стромального набряку, відносна площа судин мікроциркуляторного русла дерми, середня кількість судин дерми, діаметр судин мікроциркуляторного русла (капілярів, прекапілярів, посткапілярів), діаметр артеріол та венул дерми, кількість запальноклітинних елементів дерми (сегментоядерних лейкоцитів, плазматичних клітин, одноядерних клітин типу моноцитів крові, макрофагів) в 1 мм<sup>2</sup>, щільність запальноклітинного інфільтрату.



**Рис. 3.** Схема забору біоптатів шкіри у експериментальних тварин (А); загальний вигляд етапу виконання панч-біопсії (Б); загальний вигляд ділянки шкіри після біопсії (В).

Для виведення на екран монітору кольорового зображення препаратів використовували плату відеозахоплення «Leadtek WinFast VC 100». Отримували та обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми «Quick PHOTO MICRO 2.3» (ліцензійна згода № 925113924), що дозволяє проводити 2737 пікселів.

Статистична оцінка даних проводилася за допомогою програмного забезпечення, вбудованого в Microsoft Excel на базі MS Statistica 10.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ.

Стаття виконана у межах науково-дослідної програми кафедри дитячої хірургії ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Розробка та вдосконалення сучасних технологій діагностики, лікування, профілактики та реабілітації хірургічних захворювань у дітей», номер державної реєстрації № 0118U003918, термін виконання 2023-2027 рр.

### Результати досліджень та їх обговорення

Враховуючи можливості методу Монте-Карло для вивчення випадкових процесів шляхом імітації приблизного відтворення реальних явищ, на основі тетраедру при моделюванні поширення світла та виділенні енергії, з урахуванням того, що кожна окрема «комірка» є поверхнею, яка відповідає складній формі судини шкіри, ми погоджувались із правомочним та очевидним припущенням деяких дослідників, про те

що оптичні властивості різних тканин є постійними та однорідними у межах одного компоненту [7].

Зважаючи на це, нами обрана для концептуальних підходів конкретна модель ДШК, яка у подальшому визначала стратегію дослідження в процесі експерименту, з обов'язковим збереженням цілісності епідермального шару шкіри, що у певній мірі відповідала гістоархітектоніці тканин, які покривають зовнішні поверхневі судинні утворення шкіряного покриву. Подібний стан речей зумовлений законом Паскаля, згідно до якого тиск на рідину або газ передається без змін по всім напрямкам у будь яку точку рідини або газу, засвідчуючи таким чином феномен «нестискаємості» рідини (у нашому випадку крові) [8, 9, 10]. Зважаючи на цей беззаперечний факт, кров, яка у значній своїй об'ємній частці є складовою структурної будови будь якого поверхневого судинного утворення шкіри, гідродинамічний тиск, по мірі росту (збільшення) пухлини/мальформації на оточуючі тканини, поступово призводить до значного витончення та структурної деградації епідермісу, сприяючи при цьому майже повній відсутності в ньому меланіну і елементів додатків шкіри (волосяних фолікулів та залоз), що в свою чергу нівелює (значно зменшує) енергетичні втрати лазерного опромінення у «хибному» епітеліальному шарі. Відповідно до висновків авторів щодо енергетичного порогу судинної кровотечі, поширеність зони розривів судин тісно пов'язана із пурпурою, що спричинена судинними крововиливами, і яка під час сеансу лазеротерапії клінічно визначається співвідношенням площ пурпури, а саме:

$$S_{\text{спів.}} = \frac{S_{\text{п.}}}{N \times S_{\text{лп.}}}, \text{ де (1)}$$

$S_{\text{спів.}}$  – співвідношення площ пурпури (крововиливів);  
 $S_{\text{п.}}$  – загальна площа пурпури після сеансу лазеротерапії;  
 $N$  – загальна кількість лазерних імпульсів;  
 $S_{\text{лп.}}$  – площа лазерної плями.

Ефективний та адекватний діапазон  $S_{\text{спів.}}$  на думку авторів, рекомендовано оцінювати з огляду на ступінь одужання через 1 місяць після першого сеансу лікування. При занадто потужному енергетичному впливі ділянка кровотечі також буде значно більшою, а після лікування може супроводжуватись побічними ефектами: гіперемією, термічними опіками, пухирями, рубцями та/або гіпо-/гіперпигментацією. Якщо через 1 місяць побічні ефекти відсутні, прийнятний результат лікування знаходиться в межах рівня кліренсу  $S_{\text{спів.}}$  від  $\geq 60\%$  до  $< 90\%$ . При цьому середня величина  $S_{\text{спів.}}$  має тенденцію до свого, майже рівномірного, зростання одночасно із збільшенням потоку лазерного опромінення, а ідеальна величина  $S_{\text{спів.}}$  має бути вищою ніж  $S_{\text{спів.}}$  виражених позитивних результатів і нижче за  $S_{\text{спів.}}$  побічних ефектів [11, 12, 13, 14].

Відповідно до ТСФТ, ефективна клінічна користь досягається високою піковою щільністю опромінення і короткою тривалістю його імпульсу, що максимізує ефективність та селективність. Збільшення розміру плями лазера сприяє більш ефективному нагріву тканин, і навпаки, поглиблення нагрівання може бути до-

сягнуто за рахунок менших флюенсів. Тобто поріг флюенсу відповідної судинної кровотечі (пурпури), відповідно до експериментальної моделі дорсальної камери шкіри (ДКШ), визначається як ефективна щільність лазера (ЕЩЛ) [15, 16, 17]. Але при цьому остаточно нез'ясованими залишаються питання структурних змін мікроциркуляторної ланки у різних шарах дерми вже в ранні (протягом перших 1-1,5 годин) терміни після одноразового лазерного опромінення [18, 19, 20].

Для вирішення цього питання нами після послідовного опромінення всіх трьох запланованих для цього ділянок шкіри через 30 (ділянка I), 60 (ділянка II) та 90 (ділянка III) хвилин був оцінений їх макроскопічний вигляд в зоні лазерного впливу (рис. 3).

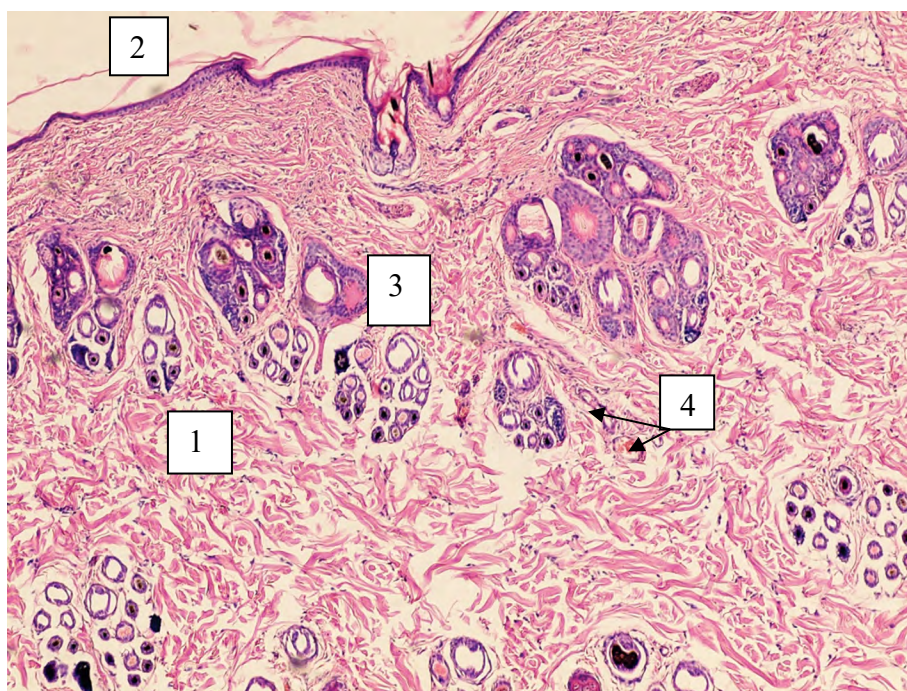
При реалізації експериментального дослідження нами враховувався той факт, що у морської свинки шкіра в нормі має гістологічну будову, яка максимально відповідає будові дерми у людини. Зовнішній шар шкіри представлений пластом багатошарового плоского роговистого епітелію – епідермісом. Підлегла сполучнотканнна основа – дерма (власне шкіра) без різкої межі переходить в підшкірну клітковину або гіподерму.



**Рис. 3. Макроскопічний вигляд ділянки шкіри після лазерного опромінення – через 30 (ділянка I), 60 (ділянка II) та 90 (ділянка III)**

Дерма представлена двома різновидами власне сполучної тканини, котрі відповідно формують сосочковий та сітчастий шари, без чіткої межі між ними. Сосочковий шар представлений пухкою волокнистою сполучною тканиною, нерівномірно виражений. Місцями він малопомітний, а місцями зовнішній рельєф епідермісу, повторюючи контури сполучнотканинних сосочків, значно виступає відносно сусідніх ділянок шкіри. Сітчастий шар добре розвинутий, представлений щільною волокнистою неоформленою сполучною тканиною, яка містить додатки шкіри – волосся та тісно зв'язані

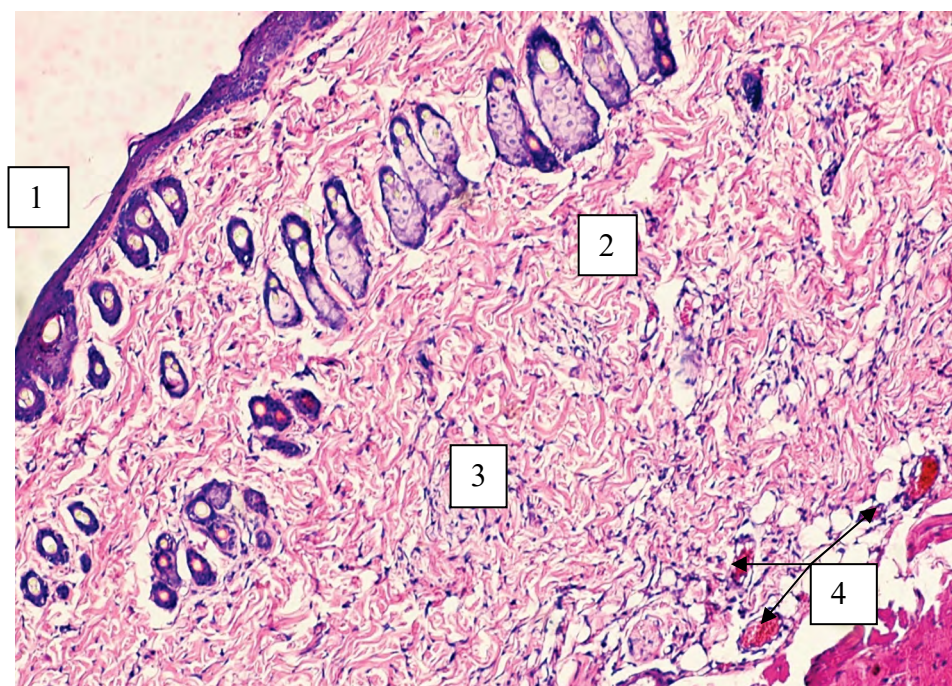
з ними сальні залози. Стрижні волосся виступають над поверхнею шкіри. Поодинокі додатки шкіри розташовуються також і в гіподермі, у котру плавно переходить сітчастий шар. Основу гіподерми складає жирова клітковина. Адиipoцити, що утворюють жирову тканину, організовані в часточки – компактні скупчення жирових клітин. Часточки мають різну форму та величину, а між собою розмежовані тонкими прошарками пухкої волокнистої сполучної тканини, у якій проходять кровоносні судини та нерви [21, 22, 23, 24, 25]. Зсередини гіподерма відмежована платизмою (рис. 4).



**Рис. 4. Інтактна тварина. Нормальна гістологічна будова шкіри морської свинки: 1 – колагенові волокна дерми; 2 – епідерміс; 3 – волоссяні фолікули; 4 – судини мікроциркуляторного русла. Забарвлення гематоксилін та еозин. × 100**

Через 30 хвилин від початку експерименту при опроміненні лазером визначались зміни пласта епідермісу. Мало місце деяке потовщення його, обумовлене незначним набряком, вогнищевою балонною дистрофією епітеліоцитів. Зона безпосереднього пошкодження тканин визначалась у вигляді тонкої, ледь помітної нечіткої смужки дещо набряклої дерми, у котрій має місце розсіяна інфільтрація сегментоядерними нейтрофільними лейкоцитами (у т.ч. з ознаками лейкоклазії), серед яких присутні поодинокі лімфоцити та клітини моноцитарного ряду (так звана зона реакції). Серед останніх визначались макрофаги та гістіоцити. Макрофаги округлої або неправильно овальної форми, різні за величиною, ядро їх розташоване ексцентрично, неодинакового ступеню базофільії.

Цитоплазма клітин вакуолізована, містить часточки тканин, що розпадаються, та структурні елементи загнаних лейкоцитів. Гістіоцити визначаються в більш глибоких шарах дерми, форма їх округла чи неправильно витягнута. Цитоплазма їх слабо базофільна, чітко окреслена, дещо зерниста, вакуолізована. Ядро невелике темне, округлої, овальної або бобоподібної форми з великими грудками хроматину. Має місце лише незначний набряк сітчастого шару епідермісу, субепідермальних відділів дерми. Ядра ендотелію судин гемомікроциркуляторного русла набряклі, великі, блідо забарвлені (поодинокі ядра пікнотичні). У цілому збережені фуксинофільні жмутки колагенових волокон щільної волокнистої неоформленої сполучної тканини дерми (рис. 5).



**Рис. 5. Шкіра експериментальної морської свинки через 30 хвилин після опромінення:**  
**1 – дистрофічно змінений епідерміс нерівномірної товщини; 2 – незначний набряк дерми;**  
**3 – розсіяна запальноклітинна інфільтрація; 4 – дилатовані повнокровні дрібні судини.**  
**Забарвлення гематоксилін та еозин. × 100**

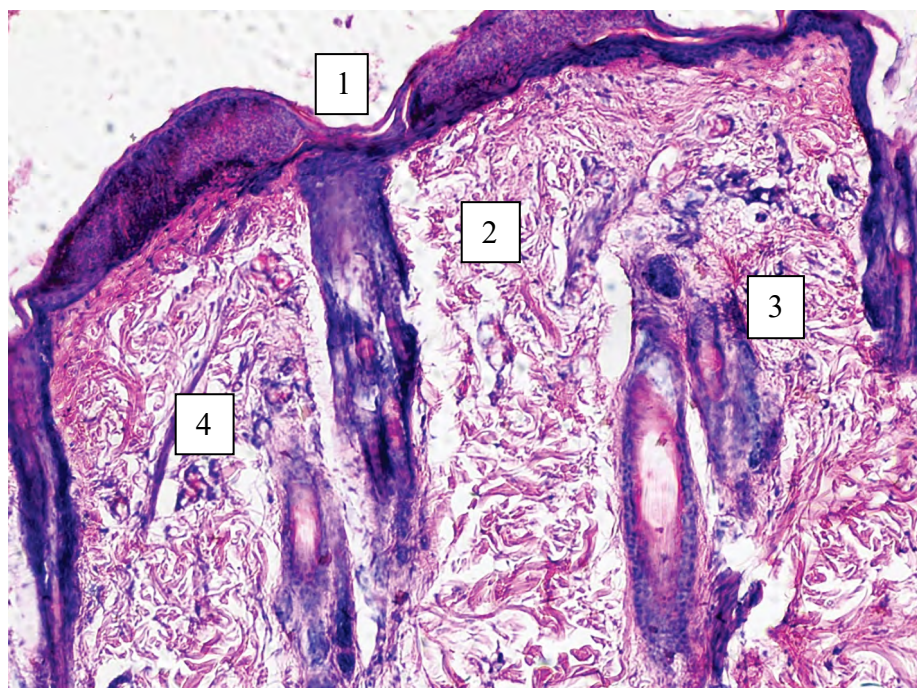
Через 60 хвилин від початку експерименту визначались зміни пласта епідермісу. Місцями мало місце деяке потовщення його, обумовлене незначним набряком, вогнищевою балонною дистрофією епітеліоцитів, а місцями спостерігалось потоншення та ущільнення епідермісу, обумовлене його вогнищевою коагуляцією. Також відзначалось поширення стромального набряку на поверхневі шари шкіри, що свідчить про розвиток виразної судинної реакції. Судини глибоких шарів були повнокровні, зберігається периваскулярний набряк і стаз еритроцитів у судинах мікроциркуляторного русла. На відміну від попереднього терміну спостереження, відбувалось більш глибоке поширення зазначених змін у поверхневих шарах шкіри та наявного набряку безпосередньо у дермі. Судинна реакція шкіри також проявлялась повнокров'ям судин дрібного калібру, що призводило до збільшення відносної площі судин дерми та середнього діаметра судин. Характерними були незначні пердіapedезні

крововиливи. Мала місце реактивна запальна інфільтрація. В клітинному складі інфільтрату переважали сегментоядерні нейтрофільні лейкоцити (в т.ч. з ознаками лейкоклазії), серед яких присутні лімфоцити та макрофаги в невеликій кількості. Виявляються незначно пошкоджені фуксинофільні жмутки колагенових волокон щільної волокнистої неоформленої сполучної тканини дерми (рис. 6).

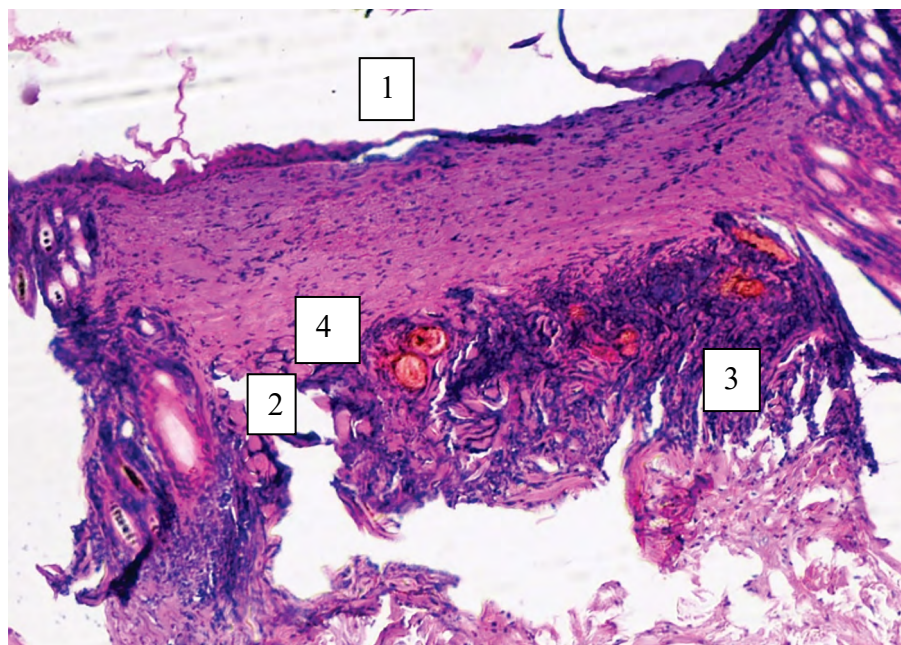
Через 90 хвилин після опромінення структура шкіри порушена через наявність вогнищ коагуляції та більш виразної запальної інфільтрації сегментоядерними нейтрофільними лейкоцитами. Лімфогістіоцитарні елементи зустрічаються в меншій кількості. Судини гемомікроциркуляторного русла дерми з ознаками нерівномірного повнокров'я. Визначається більш значний набряк дерми. Явища лейкопедезу більш виражені. У дермі визначаються фуксинофільні пучки колагенових волокон оформленої волокнистої сполучної тканини дерми з явищами коагуляції. Судинна

реакція шкіри проявляється паретичною дилатацією, повнокров'ям та тромбозом судин середнього та великого калібрів, що призводить до значного подальшого

збільшення відносної площі судин дерми та середнього діаметра судин. Епідерміс місцями ущільнений, витончений, місцями – десквамований (рис. 7).



**Рис. 6.** Шкіра експериментальної морської свинки через 60 хвилин після опромінення: 1 – дистрофічно змінений епідерміс нерівномірної товщини з вогнищами коагуляції; 2 – помірний набряк дерми; 3 – розсіяна запальноклітинна інфільтрація; 4 – дилатовані повнокровні дрібні судини. Забарвлення гематоксилін та еозин.  $\times 100$



**Рис. 7.** Шкіра експериментальної морської свинки через 90 хвилин після опромінення: 1 – дистрофічно змінений епідерміс нерівномірної товщини з вогнищами коагуляції та десквамації; 2 – виражений набряк дерми; 3 – розсіяна значна запальноклітинна інфільтрація; 4 – значно дилатовані повнокровні та тромбовані дрібні судини. Забарвлення гематоксилін та еозин.  $\times 100$

Другим етапом експерименту було порівняльне дослідження визначених нами морфометричних показників дерми. Через 30 хвилин після експериментального лазерного опромінення шкіри відносна площа перерізу

судин мікроциркуляторного русла складала  $8,14 \pm 0,12\%$ , а їх середній діаметр –  $13,24 \pm 0,35$  мкм. У дермі визначались різні форми запальноклітинних елементів у невеликій кількості (сегментоядерні лейкоцити, плазматичні

клітини, одноядерні клітини типу моноцитів крові, макрофаги). Кількість сегментоядерних лейкоцитів складала 9 клітин в 1 мм<sup>2</sup>, плазматичних клітин – 5 в 1 мм<sup>2</sup>, одноядерних клітин типу моноцитів крові – 8 в 1 мм<sup>2</sup>, макрофагів – 3 в 1 мм<sup>2</sup>. Щільність запальноклітинного інфільтрату складала 25 клітин в 1 мм<sup>2</sup>.

Судини дерми були дилатовані, повнокровні, ендотелій був набряклий, мав місце периваскулярний набряк дерми. У деяких судинах спостерігався сладж – феномен еритроцитів. Тромбоз судин, крововиливи не визначались. Діаметр судин складав при цьому 20,18 ± 0,61 мкм, а їх середня кількість – 17,2 ± 0,27 шт. Ці зміни в судинах свідчать про мало виражені порушення мікрогемодинаміки в опромінених тканинах. Відносна площа стромального набряку складала 14,03 ± 0,52%, що є свідченням мало вираженої реакції судин та підвищеної проникності їх стінки в ураженій шкірі у цей часовий проміжок після енергетичного впливу.

Через 60 хвилин від початку експерименту відносна площа судин мікрогемодинамічного русла складала 9,15 ± 0,16%, а їх середній діаметр – 15,45 ± 0,46 мкм. У дермі визначались різні форми запальноклітинних елементів у більшій кількості, ніж через 30 хвилин після опромінення. Кількість сегментоядерних лейкоцитів складала 13 клітин в 1 мм<sup>2</sup>, плазматичних клітин – 9 в 1 мм<sup>2</sup>, одноядерних клітин типу моноцитів крові – 15 в 1 мм<sup>2</sup>, макрофагів – 6 в 1 мм<sup>2</sup>. Щільність запальноклітинного інфільтрату складала 43 клітини в 1 мм<sup>2</sup>.

Судини дерми були помірно дилатовані, повнокровні, ендотелій був набряклий, мав місце помірний набряк дерми. У деяких судинах спостерігався сладж – феномен еритроцитів. Ознак тромбозу судин не було. Визначались периваскулярні пердіapedезні крововиливи. Середній діаметр артерій та венул складав при цьому 22,86 ± 0,64 мкм, а їх середня кількість –

18,9 ± 0,31 шт. Ці зміни в судинах свідчать про помірні порушення мікрогемодинаміки в ураженій шкірі.

Відносна площа стромального набряку складала 15,98 ± 0,59%, що є свідченням помірно вираженої реакції судин та підвищеної проникності їх стінки в ділянці ураженої шкіри.

Через 90 хвилин від початку експерименту відносна площа судин мікроциркуляторного русла дерми складала 10,12 ± 0,31%, а їх середній діаметр – 16,12 ± 0,41 мкм. У дермі визначались ділянки коагуляції колагенових волокон та різні форми запальноклітинних елементів у більшій кількості, ніж через 60 хвилин від початку експерименту. Кількість сегментоядерних лейкоцитів складала 17 клітин в 1 мм<sup>2</sup>, плазматичних клітин – 14 в 1 мм<sup>2</sup>, одноядерних клітин типу моноцитів крові – 18 в 1 мм<sup>2</sup>, макрофагів – 9 в 1 мм<sup>2</sup>. Щільність запальноклітинного інфільтрату складала 58 клітин в 1 мм<sup>2</sup>.

Судини мікрогемодинамічного русла були значно дилатовані, повнокровні, ендотелій був значно набряклий, мав місце значний набряк дерми. У судинах спостерігався сладж – феномен еритроцитів, а в деяких – тромбоз. Мали місце периваскулярні вогнищеві крововиливи. Діаметр артерій та венул складав при цьому 23,45 ± 0,54 мкм, а середня кількість їх – 20,78 ± 0,37 шт. Ці зміни в судинах свідчать про значні порушення мікрогемодинаміки в опроміненій шкірі. Відносна площа стромального набряку складала 16,87 ± 0,55%, що є свідченням вираженої судинної реакції та підвищеної проникності судинної стінки в уражених шарах дерми.

Отримані в процесі експериментального дослідження показники вивчених морфометричних величин наведені в зведеній таблиці з метою об'єктивізації подальшого аналізу динаміки їх змін та взаємного впливу (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка змін морфометричних показників дослідження у експериментальних тварин.

| Морфометричні показники                                             | Час визначення морфометричних показників |                 |       |                 |       |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|
|                                                                     | Через 30 хвилин                          | Через 60 хвилин | p*    | Через 90 хвилин | p*    |
| Відносна площа стромального набряку, (%)                            | 14.03±0.52                               | 15.98±0.59      | <0.05 | 16.87±0.55      | <0.05 |
| Відносна площа судин мікроциркуляторного русла, (%)                 | 8.14±0.12                                | 9.15±0.16       | <0.05 | 10.12±0.31      | <0.05 |
| Середня кількість судин дерми, (шт.)                                | 17.2±0.27                                | 18.9±0.31       | <0.05 | 20.78±0.37      | <0.05 |
| Середній діаметр судин мікроциркуляторного русла, (мкм)             | 13.24±0.35                               | 15.45±0.46      | <0.05 | 16.12±0.41      | <0.05 |
| Середній діаметр артерій та венул дерми, (мкм)                      | 20.18±0.61                               | 22.86±0.64      | <0.05 | 23.45±0.54      | <0.05 |
| Кількість запальних клітинних елементів дерми в 1 мм <sup>2</sup> : |                                          |                 |       |                 |       |
| сегментоядерні лейкоцити                                            | 9                                        | 13              |       | 17              |       |
| плазматичні клітини                                                 | 5                                        | 9               |       | 14              |       |
| моноцити крові                                                      | 8                                        | 15              |       | 18              |       |
| макрофаги                                                           | 3                                        | 6               |       | 9               |       |
| Щільність запальноклітинного інфільтрату, (мм <sup>2</sup> )        | 25                                       | 43              |       | 58              |       |

Примітка: \* – достовірність відмінності відносно показників 30 хвилин після опромінення шкіри

Аналіз показника величини відносної площі судин мікроциркуляторного русла та середньої кількості судин дерми виявив їх практично подібну прямо пропорційну тенденцію до збільшення у залежності від

часу. Крім цього, дослідження динаміки змін відносної площі стромального набряку, показало, що вона у більшій ступені корелювала з відповідними величинами відносної площі судин дерми (рис. 8).

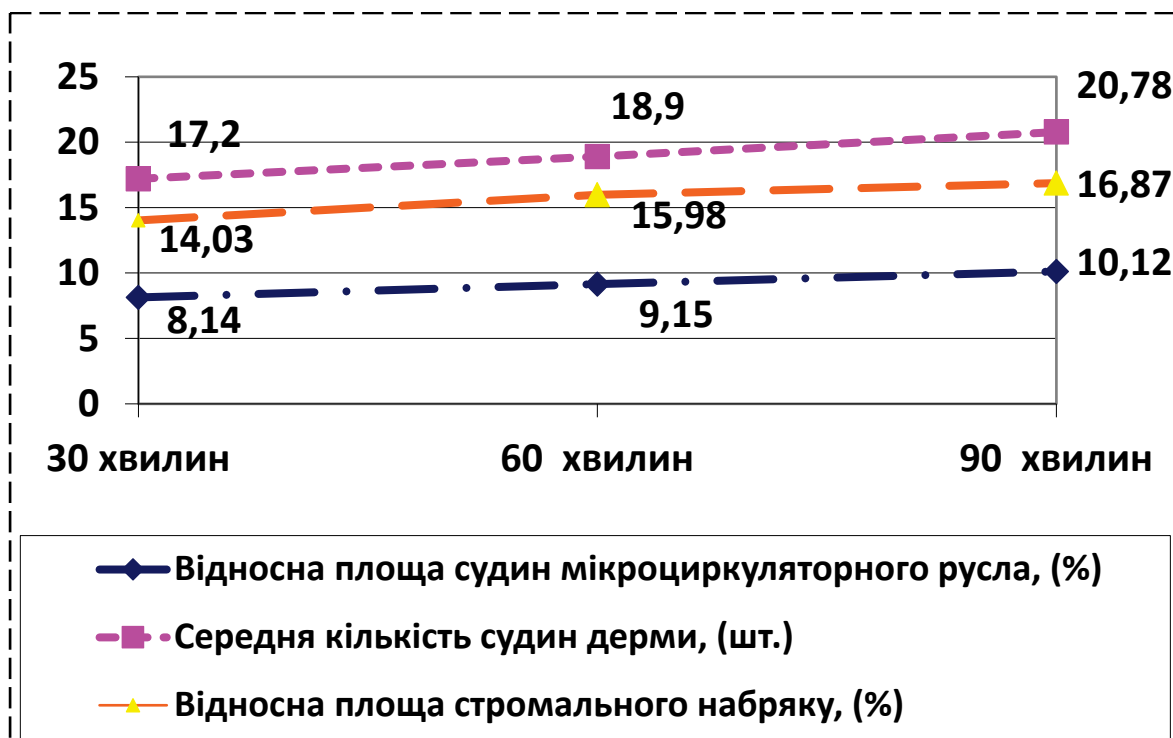


Рис. 8. Лінійні графіки залежності значень відносної площі судин мікроциркуляторного русла та середньої кількості судин дерми із показником відносної площі стромального набряку

Порівнюючи величини показників середнього діаметру судин мікроциркуляторного русла та середній діаметр артеріол і вену дерми з'ясовано наявність, у залежності від термінів експерименту, практично прямо

пропорційної тенденції до їх одночасного зростання. При цьому реперні часові показники відносної площі стромального набряку також володіли позитивною тенденцією до свого збільшення (рис. 9).

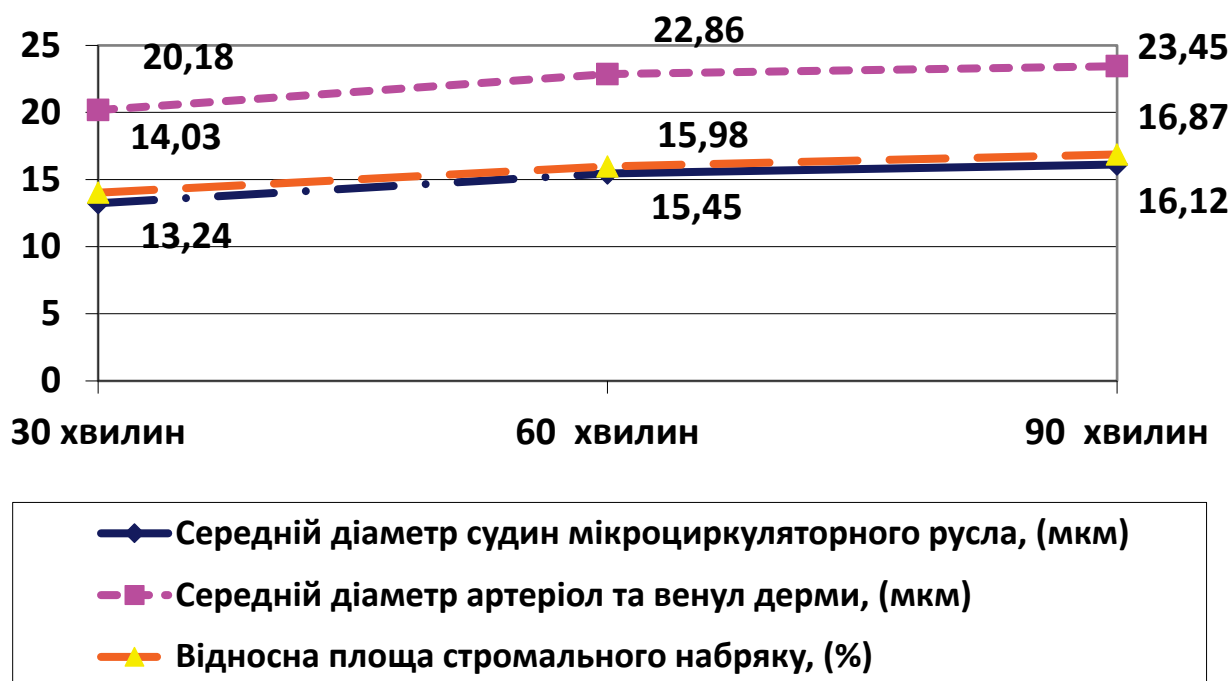


Рис. 9. Лінійні графіки залежності середнього діаметру судин мікроциркуляторного русла та середнього діаметру артеріол і венул із показником відносної площі стромального набряку

Отже, зростання середнього діаметру судин мікроциркуляторного русла та відповідно середнього діаметру артеріол та вену дерми зумовлювало збільшення відносної площі стромального набряку з часом експерименту. При цьому, величину відносної площі стромального набряку в більшій ступені визначає залежність від показника середнього діаметру судин мікроциркуляторного русла, що вказує на більший виражений енергетичний вплив лазерного опромінення шкіри саме на периферійну ланку її кровообігу, викликаючи в ній незворотні деструктивні процеси (утворення мі-

кротромбів, облітерація просвіту) під постійним впливом тиску, внаслідок набряку, зовні на судинну стінку.

Аналіз динаміки показників відносної площі судин мікроциркуляторного русла та середнього діаметру мікроциркуляторного русла визначив існування майже прямо пропорційної їх динаміки в залежності від тривалості експерименту. Також показовим, на наш погляд, був той факт, що показники відносної площі стромального набряку, в усі терміни експериментального дослідження, ближче співвідносились із величинами середнього діаметру судин мікроциркуляторного русла (рис. 10).

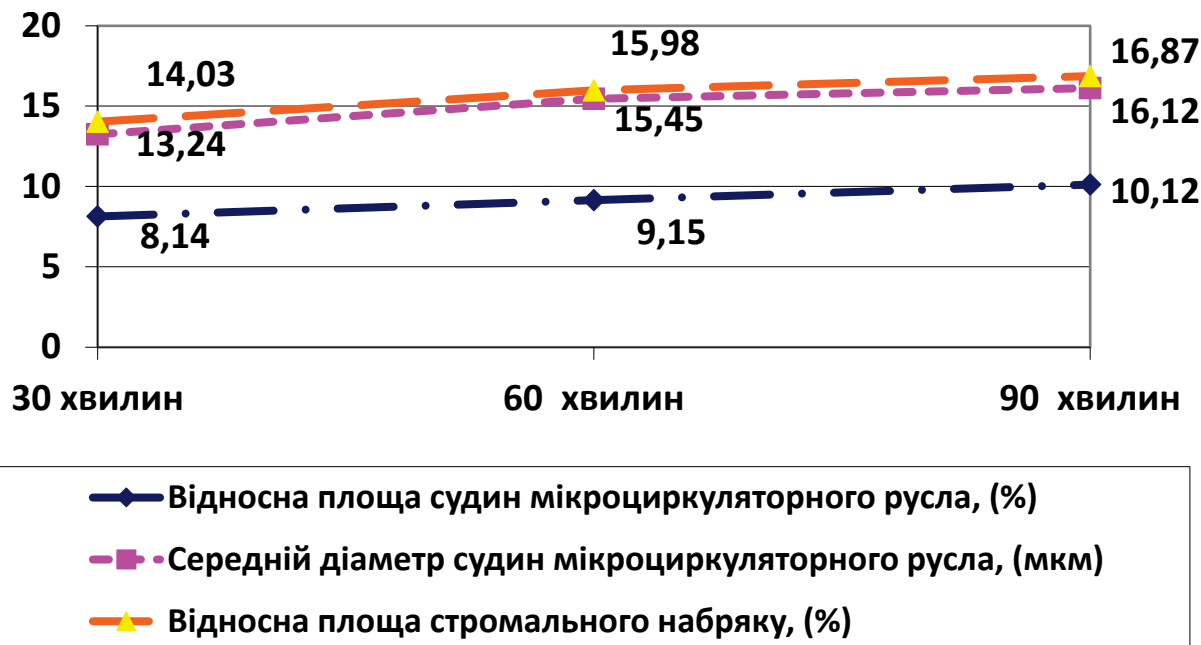


Рис. 10. Лінійні графіки залежності відносної площі судин мікроциркуляторного русла та середнього діаметру судин мікроциркуляторного русла із показником відносної площі стромального набряку.

Порівняння значень взаємного зростання показників середнього діаметру артеріол та венул дерми і середньої кількості судин дерми показало існування майже прямо пропорційної їх динаміки відповідно до термінів експерименту. Однак, важливим на наш по-

гляд є факт відсутності близького співвідношення із показниками які досліджувались, величин відносної площі стромального набряку, хоча остання і мала більш наближений зв'язок, за своїми значеннями, із середньою кількістю судин дерми (рис. 11).

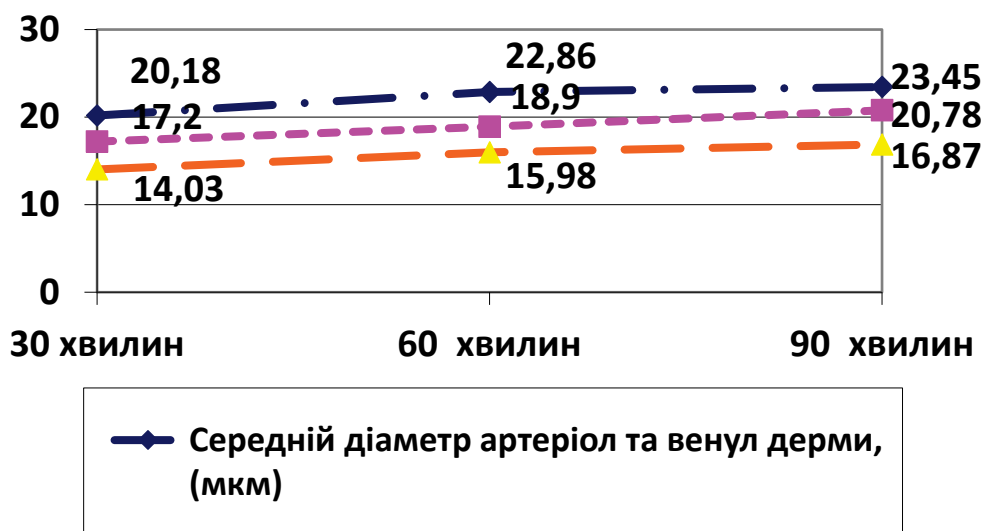


Рис. 11. Лінійні графіки залежності середнього діаметру артеріол та венул дерми і середньої кількості судин дерми із показником відносної площі стромального набряку.

Таким чином, проведений аналіз динаміки морфометричних показників мікроциркулярного компоненту (ланки) дерми з'ясував певну прямолінійну залежність їх порівняно із величиною відносної площі стромального набряку, як одного зі складових компонентів пурпури шкіри в усі визначені часові терміни експериментального дослідження.

При цьому величина відносної площі стромального набряку дерми мала тенденцію до свого збільшення попри зменшення візуальних проявів пурпури протягом експериментального спостереження.

Подібний видимий перебіг розвитку поверхневих проявів пурпури дерми після одноразового лазерного її опромінення знаходиться в зворотній залежності (зв'язку) від виразності та поширеності морфологічних змін в більш глибоких шарах шкіри. Так, через 60 хвилин після лазерного опромінення характерними були більш виражені, порівняно із 30 хвилинним інтервалом експерименту, повнокрів'я та периваскулярний набряк зі стазом еритроцитів в судинах мікроциркуляторного русла на тлі незначних пердіapedезних крововиливів і реактивної запальної інфільтрації, пошкодження структурних елементів сполучної тканини.

Ще більш виразні і глибокі порушення структури дерми спостерігались через 90 хвилин після лазерного опромінення за рахунок наявності вогнищ коагуляції в структурі сполучної тканини та значної її запальної інфільтрації сегментоядерними нейтрофільними лейкоцитами, вираженого набряку глибоких шарів шкіри з ознаками нерівномірного повнокрів'я судин гемокроциркуляторного русла, вираженими явищами лейкопедезу. Епідермальний шар представлений ділянками локального ущільнення-витончення та вогнищевої його десквамації. Судинна реакція шкіри характеризувалась

паралітичною дилатацією, повнокрів'ям та тромбозом судин великого і середнього калібру, що в подальшому сприяє збільшенню їх відносної площі, а отже і площі стромального набряку в цілому, в процесі перебігу патологічного процесу.

## Висновки

1. Наявність феномену пурпури шкіри після однократного лазерного опромінення можливо і потрібно розглядати в якості клінічно значимого маркера ефективності обраних параметрів енергетичного впливу.

2. Співставлення динаміки інволютивного розвитку пурпури із морфологічними та морфометричними параметрами судинних змін у всіх шарах дерми переконливо засвідчує стрімке поширення патологічних чинників у них на тлі збільшення і виразності площі стромального набряку у напрямку більш глибоких її шарів вже у ранні терміни після лазерного опромінення.

3. Результат експериментальних досліджень доводить можливість розвитку циклічних патологічних змін з боку структурних елементів дерми, і насамперед її мікроциркуляторного та судинного русла після проведення кожного наступного сеансу лазеротерапії при реалізації індивідуальної програми лікування судинних утворень шкіри.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. При проведенні досліджень у батьків (опікунів) була отримана інформована згода.

**Джерела фінансування.** Стаття опублікована без фінансової підтримки.

## Література:

1. Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Ciofi Degli Atti M, El Hachem M, Oranje AP, Rubin AT, Weibel L, Léauté-Labrèze C. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174(7):855-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2570-0>. PMID: 26021855.
2. Li D, Chen B, Wu WJ, Wang GX, He YL, Ying ZX. Experimental study on the vascular thermal response to visible laser pulses. *Lasers Med Sci*. 2015;30(1):135-45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1631-3>. PMID: 25048855.
3. Li D, Farshidi D, Wang GX, He YL, Kelly KM, Wu WJ, et al. A comparison of microvascular responses to visible and near-infrared lasers. *Lasers Surg Med*. 2014;46(6):479-87. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.22250>. PMID: 24974953; PMCID: PMC4356526.
4. Zhang JZ, Zhang XX, Audette M. A photothermal model of selective photothermolysis with dynamically changing vaporization temperature. *Lasers Med Sci*. 2011;26(5):633-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-011-0949-3>. PMID: 21732112.
5. Jia H, Chen B, Li D. Theoretical study on pressure damage based on clinical purpura during the laser irradiation of port wine stains with real complex vessels. *Appl Sci*. 2019;9(24):5478. DOI: <https://doi.org/10.3390/app9245478>
6. Jia H, Chen B, Li D. Criteria of pressure and thermal damage during laser irradiation of port wine stains: Which is dominant to vascular lesions? *Int J Heat Mass Transf*. 2019;132:848-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2018.12.049>
7. Jia H, Chen B, Li D, Zhang Y. Boundary discretization in the numerical simulation of light propagation in skin tissue: problem and strategy. *J Biomed Opt*. 2015;20(2):25007. DOI: <https://doi.org/10.1117/1.jbo.20.2.025007>. PMID: 25710306.
8. Biletsky EV, Petrenko EV, Semeniuk DP. Method for calculating the dissipation energy during the flow of generalized displaced fluid in the channels of technological equipment. *J Chem Technol*. 2023;31(2):376-84. DOI: <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v31i2.277115>
9. Passeron T, Maza A, Fontas E, Toubel G, Vabres P, Livideanu C, et al. Treatment of port wine stains with pulsed dye laser and topical timolol: a multicenter randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1350-3. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.12772>. PMID: 24641096.
10. Li D, Chen B, Wu WJ, Wang GX, He YL, Ying ZX. Experimental study on the vascular thermal response to visible laser pulses. *Lasers Med Sci*. 2015;30(1):135-45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1631-3>. PMID: 25048855.
11. Schindl A, Heinze G, Schindl M, Pernerstorfer-Schön H, Schindl L. Systemic effects of low-intensity laser irradiation on skin microcirculation in patients with diabetic microangiopathy. *Microvasc Res*. 2002;64(2):240-6. DOI: <https://doi.org/10.1006/mvre.2002.2429>. PMID: 12204648.
12. Schindl A, Schindl M, Schon H, Knobler R, Havelec L, Schindl L. Low-intensity laser irradiation improves skin circulation in patients with diabetic microangiopathy. *Diabetes Care*. 1998;21(4):580-4. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.4.580>. PMID: 9571346.

13. Katta N, Santos D, McElroy AB, Estrada AD, Das G, Mohsin M, et al. Laser coagulation and hemostasis of large diameter blood vessels: effect of shear stress and flow velocity. *Sci Rep.* 2022;12:8375. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12128-1>
14. El Saftawy E, Sarhan R, Hamed A, Elhawary E, Sameh A. Lasers for cutaneous lesions: an update. *Dermatologic Therapy.* 2022;35(8): e15647. DOI: <https://doi.org/10.1111/dth.15647>. PMID: 35714173.
15. Shimanouchi K, Rikihisa N, Saito Y, Iuchi K, Tsumura N, Sakai H, et al. Artificial red blood cells increase large vessel wall damage and decrease surrounding dermal tissue damage in a rabbit auricle model after subsequent flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatment. *J Dermatol.* 2021;48(5):600-12. DOI: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15805>. PMID: 33630391.
16. Magnain C, Castel A, Boucneau T, Simonutti M, Ferezou I, Rancillac A, et al. Holographic laser Doppler imaging of microvascular blood flow. *J Optic Society of America A.* 2014;31(12):2723-35. DOI: <https://doi.org/10.1364/JOSAA.31.002723>
17. Brandl A, Egner C, Reisser U, Lingenfelder C, Schleip R. Influence of high-energy laser therapy to the patellar tendon on its ligamentous microcirculation: An experimental intervention study. *PLoS One.* 2023;18(3): e0275883. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275883>. PMID: 36972259; PMCID: PMC10042339.
18. Hohenauer E, Deliens T, Clarys P, Clijsen R. Perfusion of the skin's microcirculation after cold-water immersion (10 °C) and partial-body cryotherapy (-135 °C). *Skin Res Technol.* 2019;25(5):677-82. DOI: <https://doi.org/10.1111/srt.12703>. PMID: 31038232; PMCID: PMC6849860.
19. De Decker I, Klotz T, Vu P, Hoeksema H, De Mey K, Beeckman A, et al. Influence of Moisturizers on Skin Microcirculation: An Assessment Study Using Laser Speckle Contrast Imaging. *J Pers Med.* 2023;13(10):1507. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13101507>. PMID: 37888118; PMCID: PMC10608544.
20. VoDinh T, editor. *Biomedical Photonics Handbook*. CRC: Press; 2003. Karu TI. Lowpower laser therapy. p.33-48.
21. Yamamoto Y, Kono T, Kotani H, Kasai S, Mito M. Effect of low-power laser irradiation on procollagen synthesis in human fibroblasts. *J Clin Laser Med Surg.* 1996;14(3):129-32. DOI: <https://doi.org/10.1089/clm.1996.14.129>. PMID: 9484089.
22. Halevy S, Lubart R, Reuveni H, Grossman N. Infrared (780 nm) low level laser therapy for wound healing: in vivo and in vitro studies. *Laser Ther.* 1997;9:15964.
23. Simhon D, Halpern M, Brosh T, Vasilyev T, Ravid A, Tennenbaum T, et al. Immediate tight sealing of skin incisions using an innovative temperature-controlled laser soldering device: in vivo study in porcine skin. *Ann Surg.* 2007;245(2):206-13. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000232554.13719.10>. PMID: 17245173; PMCID: PMC1876995.
24. Gal P, Mokry M, Vidinsky B, Kilik R, Depta F, Harakalova M, et al. Effect of equal daily doses achieved by different power densities of low-level laser therapy at 635 nm on open skin wound healing in normal and corticosteroid-treated rats. *Lasers Med Sci.* 2009;24(4):539-47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-008-0604-9>. PMID: 18716824.
25. Bossini PS, Fangel R, Habenschus RM, Renno AC, Benze B, Zuanon JA, et al. Low-level laser therapy (670 nm) on viability of random skin flap in rats. *Lasers Med Sci.* 2009;24(2):209-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-008-0551-5>. PMID: 18351431.

## EXPERIMENTAL STUDY OF THE ENERGY IMPACT OF A SINGLE IRRADIATION WITH STANDARD LASER POWER AND DURATION PARAMETERS ON THE MICROCIRCULATORY BED OF THE DERMIS

*K. Polkovnikova, V. Konopliyskyi, L. Fomina, Yu. Korobko*

**National Pirogov Memorial Medical University  
(Vinnytsia, Ukraine)**

### Summary.

The demonstrated efficacy and safety advantages of laser therapy enable its application during early disease stages across all age groups, including pediatric populations. This modality not only targets pathological foci directly but also effectively prevents potential complications, underscoring its clinical relevance. The inherent benefits of laser irradiation for cutaneous vascular anomalies warrant further investigation to optimize treatment parameters, including laser type, wavelength selection, power settings, and other biotechnical irradiation variables.

**The aim is study** of microcirculatory vessel alterations in the dermis following single-session laser exposure at standard power and duration parameters, focusing on their correlation with involutive changes in cutaneous purpura.

**Materials and methods.** We evaluated sequential histological changes in skin tissue following laser irradiation at 30-minute (Site 1), 60-minute (Site 2), and 90-minute (Site 3) intervals. The experimental protocol utilized guinea pigs (weight 350.0-400.0 g; age 6-8 weeks) selected for their cutaneous morphological similarity to human skin.

The study complied with Declaration of Helsinki principles, with protocol approval by the Institutional Ethics Committee (Protocol No. 37, May 13, 2025). Parental informed consent was obtained for pediatric participants. Data analysis employed Microsoft Excel and MS Statistica 10 software. This research is part of Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University's Department of Pediatric Surgery program: «Development and Improvement of Modern Diagnostic, Therapeutic, Preventive, and Rehabilitation Technologies for Pediatric Surgical Conditions» (State Registration No. 0118U003918, 2023-2027).

**Results.** Morphometric analysis revealed a linear relationship between microcirculatory parameters and relative stromal edema area—a key purpura component—across all experimental intervals. Notably, stromal edema exhibited progressive expansion despite diminishing visual purpura manifestations. This apparent dissociation between superficial presentation and deeper histological changes demonstrated an inverse correlation. At 60-minute post-irradiation, observations showed marked pleurisy and perivascular edema with erythrocyte stasis in microcirculatory vessels, accompanied by minor per diapedesis hemorrhages, reactive inflammatory infiltration, and connective tissue structural damage—all more pronounced than at 30-minute evaluation.

**Conclusions.** The presence of the phenomenon of purpura of the skin after a single laser irradiation can and should be considered as a clinically significant marker of the effectiveness of the selected parameters of energy exposure. Comparison of the dynamics of involutive development of purpura with morphological and morphometric parameters of vascular changes in all layers of the dermis convincingly demonstrates the rapid spread of pathological factors in them against the background of an increase and severity of the area of stromal edema in the direction of its deeper layers already in the early stages after laser irradiation. The result of experimental studies proves the possibility of the development of cyclic pathological changes in the structural elements of the dermis, and primarily

its microcirculatory and vascular bed after each subsequent session of laser therapy when implementing an individual program for the treatment of vascular formations of the skin.

**Keywords:** Dermis; Vascular Formations; Lasers; Treatment; Experiment; Skin Morphology; Pathological Changes; Microcirculatory System.

**Контактна інформація:**

**Полковникова Катерина Володимирівна** – аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

**e-mail:** kate\_polkovnikova@icloud.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0005-2601-9943>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58786646100>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/NVM-0715-2025>

**Коноплицький Віктор Сергійович** – д.мед.н., проесор., завідувач кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

**e-mail:** vkonoplytsky@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57189007905>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/CAG-6400-2022>

**Фоміна Людмила Василівна** – д.мед.н., професор кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

**e-mail:** fomina@vnm.edu.ua

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8302-3520>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57216804426>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/P-6856-2018>

**Коробко Юрій Євгенійович** – PhD, асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

**e-mail:** lundqist747@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-3299-878X

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57494294800>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/ADI-7843-2021>

**Contact Information:**

**Kateryna Polkovnikova** – Assistant of the Department of Pediatric Surgery, of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine).

**e-mail:** kate\_polkovnikova@icloud.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0005-2601-9943>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58786646100>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/NVM-0715-2025>

**Viktor Konoplytskyi** – MD, Doctor of Medical Science, Professor of the pediatric surgery department of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine).

**e-mail:** vkonoplytsky@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57189007905>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/CAG-6400-2022>

**Lyudmila Fomina** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Human Anatomy, of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine).

**e-mail:** fomina@vnm.edu.ua

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8302-3520>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57216804426>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/P-6856-2018>

**Yurii Korobko** – PhD, Assistant of the Pediatric Surgery Department of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine).

**e-mail:** lundqist747@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-3299-878X

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57494294800>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/ADI-7843-2021>



Надійшло до редакції 16.07.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

UDC: [616-053.81+616.314-089.843]:616.31-08-039.71  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.20

**A. Adubetska, S. Shnaider, O. Dienha**

State Establishment «The Institute of Stomatology  
and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine»  
(Odesa, Ukraine)

## SPECTROCOLORIMETRIC ASSESSMENT OF THE DEGREE OF GINGIVAL INFLAMMATION IN PATIENTS WITH PERIIMPLANTITIS DURING THERAPEUTIC AND PREVENTIVE MEASURES

### Summary.

*Peri-implantitis is a leading cause of dental implant failure, necessitating timely, non-invasive monitoring of inflammatory progression. Spectrocolorimetry, utilizing the Schiller-Pisarev test, provides a quantitative method for assessing gingival epithelium status in vivo; however, clinical data on its application for monitoring treatment dynamics remain limited.*

**Aim of the study** – to evaluate the efficacy of a combined therapeutic and preventive regimen in patients with peri-implantitis using spectrocolorimetric assessment of gingival inflammation.

**Material and methods.** A prospective study enrolled 67 patients aged 25-55 years. The control group ( $n = 28$ ) received standard therapy, the intervention group ( $n = 39$ ) received standard therapy supplemented with a complex of antioxidant, anti-inflammatory, and osteotropic agents, administered as a repeated course after six months. Gingival inflammation was quantified using the «Pulsar» spectrocolorimeter at wavelengths of 460 nm and 660 nm at baseline, six months, and one year. All participants provided informed consent. The study adhered to the principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki and was approved by the Bioethics Commission of the SE «ISMFS NAMS» (Protocol No. 1011, 14 April 2022). Statistically significant differences between normally distributed quantitative variables were assessed using Student's *t*-test, with significance set at  $p < 0.01$ .

This work is part of the research project «Correction of osteogenesis impairments in the management and prevention of dental disease complications in wartime» (State Registration No. 0123U103247).

**Results.** After six months, the intervention group demonstrated an increase in the light reflection coefficient to 71% at 460 nm and 79% at 660 nm, compared to 59% and 74%, respectively, in the control group. After one year, these values reached 80% and 85% in the intervention group, nearly doubling from baseline and significantly exceeding outcomes with standard therapy alone. These findings indicate long-term preservation of epithelial barrier integrity and regression of chronic inflammation only following the multicomponent regimen.

**Conclusion.** Spectrocolorimetry is a highly sensitive method for monitoring treatment efficacy in peri-implantitis. Adjunct use of the developed therapeutic and preventive complex with standard therapy significantly improves soft tissue regeneration and sustains an anti-inflammatory effect over one year.

**Key words:** Peri-Implantitis; Spectrocolorimetry; Schiller-Pisarev Test; Adult Patients; Combined Modality Therapy.

### Introduction

Peri-implantitis is a destructive inflammatory condition affecting soft and hard tissues around dental implants. Of polymicrobial etiology, it leads to progressive supporting bone loss and is a frequent late complication of implant therapy [1-3]. Current evidence reports clinically significant manifestations in nearly one-fifth of patients with osseointegrated implants, substantially reducing long-term rehabilitation success and patient quality of life [1-3].

Conventional diagnosis relies on bleeding on probing, peri-implant pocket depth, and marginal bone level assessment. However, these invasive methods primarily reflect cumulative morphological change and exhibit limited sensitivity in detecting active inflammation, even when bleeding is present [4]. Consequently, non-invasive approaches enabling real-time quantitative assessment of local pathophysiological processes are needed. Optical spectroscopy is a promising tool for monitoring peri-implant tissue status by measuring hemodynamic and metabolic parameters associated with inflammation in vivo [4,5]. Specifically, spectral analysis in the visible and near-infrared ranges informatively assesses microcirculatory oxygenation and tissue edema, recognized as sensitive markers of gingival inflammation.

Beyond spectroscopic blood flow evaluation, spectrocolorimetric analysis based on vital iodine staining

of the epithelium (the Schiller–Pisarev test) has been introduced in periodontology. This test selectively stains gingival areas rich in glycogen, which increases during inflammation [6]. Staining intensity is objectively quantified via spectrocolorimetry as the light reflection coefficient. High iodine absorption (low reflection) indicates significant inflammation, while reduced staining reflects restored epithelial barrier function and inflammatory resolution [6].

Given the rising challenge of antimicrobial resistance [7-9] and the constraints of monotherapeutic strategies, there is growing adoption of multicomponent therapeutic regimens that combine local and systemic agents with antioxidant, immunomodulatory, and antimicrobial properties [10-14]. Evidence confirms that incorporating antioxidants mitigates oxidative stress and improves clinical markers of inflammation [10,12], while probiotic supplementation is associated with reduced bleeding on probing and peri-implant pocket depth in treatment phases [11,13,15]. Nevertheless, clinical studies systematically evaluating spectrocolorimetric parameters of gingival inflammation following such combined therapies remain scarce, hindering the standardization of monitoring protocols [16,17].

**Aim of the study** was to perform a spectrocolorimetric assessment of inflammatory processes in the periodontal and peri-implant mucosa of patients with peri-implantitis

undergoing a combined therapeutic and preventive regimen.

**Material and methods.** A total of 67 patients aged 25-55 years with peri-implantitis and a medical history including periodontitis and atherosclerosis were enrolled in this prospective study.

Participants were allocated into two groups:

- Group 1 – a control group (n=28) receiving standard protocol-based therapy alone;
- Group 2 – an intervention group (n=39) receiving standard therapy supplemented with a combined therapeutic regimen.

Patients in the control group received standard protocol-based, while patients in the intervention group received standard therapy supplemented with a combined therapeutic regimen comprising antioxidant, anti-inflammatory, microbiocenosis-restoring, microcirculation-enhancing, and osteotropic agents. The combined regimen was repeated six months after initiation.

Gingival inflammation was assessed spectrophotometrically using the Schiller–Pisarev test, which quantifies glycogen-dependent staining intensity of the epithelium. Measurements were performed with a «Pulsar» spectrophotometer (adapted for dental use; Denga O. V., 2001), recording optical reflection coefficients at 460 nm and 660 nm.

Biophysical analyses were conducted in the Biophysics and Functional Diagnostics Sector of the Department of Epidemiology and Prevention of Major Dental Diseases,

Pediatric Dentistry, and Orthodontics at the State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (SE «ISMFS NAMS»). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Bioethics Commission of the SE «ISMFS NAMS» (Protocol No. 1011, 14 April 2022). All participants provided written informed consent.

Statistical analysis was performed using variation statistics in Microsoft Office Excel 2016. Data are presented as mean values. Differences between groups were assessed using Student's t-test, with  $p < 0.01$  considered statistically significant [18].

## Results and discussion

Spectrophotometric assessment of inflammatory processes in the gingiva of patients with peri-implantitis was performed using the Schiller-Pisarev test during preventive interventions.

Higher values of the light reflection coefficient (R) indicate reduced penetration of iodine solution into tissues: at 460 nm (short wavelength), this reflects restoration of epithelial barrier function, while at 660 nm (long wavelength), it indicates decreased glycogen accumulation and subsequent resolution of inflammation.

Table 1 presents mean light reflection coefficients (R) of the gingival mucosa after Schiller-Pisarev staining in patients with peri-implantitis over one year of follow-up.

**Table 1**

**Light Reflection Coefficient of Gingival Mucosa After Staining with Schiller-Pisarev Solution in Patients with Peri-implantitis During Preventive Measures, %**

| Wavelength \ Groups | Intervention Group<br>n=39 | Control Group<br>n=28 |
|---------------------|----------------------------|-----------------------|
| Baseline            |                            |                       |
| 460 nm              | 51                         | 53                    |
| 660 nm              | 63                         | 66                    |
| After 6 Months      |                            |                       |
| 460 nm              | 71                         | 59                    |
| 660 nm              | 79                         | 74                    |
| After 1 Year        |                            |                       |
| 460 nm              | 80                         | 54                    |
| 660 nm              | 85                         | 69                    |

At baseline, both groups showed comparable staining intensity: R values were 51% and 63% (intervention group) versus 53% and 66% (control group) at 460 nm and 660 nm, respectively, confirming similarly pronounced inflammatory states and impaired capillary-epithelial barrier function. After six months, following the implementation of the combined therapeutic and preventive complex, patients in the intervention group showed marked increase in R values to 71% (460 nm) and 79% (660 nm), indicating restored epithelial integrity, normalized microcirculation, and reduced glycogen synthesis – consistent with regression of chronic inflammation. In contrast, the control group exhibited minimal improvement (59% at 460 nm; 74% at 660 nm), demonstrating the limited efficacy of standard therapy alone.

At the one-year follow-up the intervention group maintained progressive improvement, with R values

reaching 80% (460 nm) and 85% (660 nm), representing increases of 29% and 22% from baseline, respectively. This stabilization of spectrophotometric parameters reflects sustained epithelial barrier function and resolution of inflammatory metabolic activity. The control group, where only basic therapy was used, showed no further improvement beyond six-month values (54% at 460 nm; 69% at 660 nm), indicating persistence of chronic inflammation.

Comparative analysis revealed that the multicomponent therapeutic regimen produced a nearly two-fold increase in light reflection coefficients across both spectral bands compared to baseline values. This demonstrates restored epithelial barrier function, reduced microvascular hyperemia, and suppressed glycogen-dependent metabolic activation. Spectrophotometric monitoring confirmed the

high clinical efficacy of the combined therapeutic and preventive complex and established its value as a sensitive method for tracking long-term regression of peri-implantitis.

## Conclusions

1. Adjunct use of a multicomponent therapeutic complex with standard therapy yields a statistically significant increase in gingival light reflection coefficients, indicating normalized microcirculation and inflammatory resolution.

2. The control group receiving only standard therapy showed minimal improvement in spectrophotometric parameters, confirming the limited long-term anti-inflammatory efficacy of basic treatment alone.

## References:

1. Diaz P, Gonzalo E, Villagra LJG, Miegimolle B, Suarez MJ. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):449. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02493-8>. PMID: 36261829; PMCID: PMC9583568.
2. Galarraga-Vinueza ME, Pagni S, Finkelman M, Schoenbaum T, Chambrone L. Prevalence, incidence, systemic, behavioral, and patient-related risk factors and indicators for peri-implant diseases: An AO/AAP systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2025;96(6):587-633. DOI: <https://doi.org/10.1002/jper.24-0154>. PMID: 40489307; PMCID: PMC12273760.
3. Reis INRD, Huaman-Mendoza AA, Ramadan D, Honorio HM, Naenni N, Romito GA, et al. The prevalence of peri-implant mucositis and peri-implantitis based on the world workshop criteria: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2025;160:105914. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2025.105914>. PMID: 40523497.
4. Guo Y, Huang Y, Huang C, Sun X, Luan Q, Zhang L. Non-invasive assessment of periodontal inflammation by continuum-removal hemodynamic spectral indices. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):193. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01748-0>. PMID: 38528571; PMCID: PMC10962088.
5. Saggi A, Maguluri G, Grimbale J, Park J, Hasturk H, Iftimia N, et al. Raman microspectroscopy/micro-optical coherence tomography approach for chairside diagnosis of periodontal diseases: A pilot study. *J Periodontol*. 2022;93(12):1929-39. DOI: <https://doi.org/10.1002/jper.21-0710>. PMID: 35357007.
6. Zhelezniak AD, Dienha AE. Biofizychni pokaznyky rotovoi ridyny, tkanyh parodontu ta klitynbukalnogo epiteliu u pidlitkiv-sportsmeniv u protsesikompleksnoho stomatolohichnoho likuvannia [Biophysical indicators of oral fluid, periodontal tissues and buccal epithelium in adolescent athletes during complex dental treatment]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2023;27(1):57-62. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(1\)-11](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-11) (in Ukrainian)
7. Ardila CM, Vivares-Builes AM. Antibiotic Resistance in Patients with Peri-Implantitis: A Systematic Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):15609. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192315609>. PMID: 36497685; PMCID: PMC9737312.
8. Li Y, Stewart CA, Finer Y. Advanced Antimicrobial and Anti-Infective Strategies to Manage Peri-Implant Infection: A Narrative Review. *Dent J (Basel)*. 2024;12(5):125. DOI: <https://doi.org/10.3390/dj12050125>. PMID: 38786523; PMCID: PMC11120417.
9. Riben Grundstrom C, Lund B, Kampe J, Belibasakis GN, Hultin M. Systemic antibiotics in the surgical treatment of peri-implantitis: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2024;51(8):981-96. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13994>. PMID: 38699828.
10. Inchingolo AD, Inchingolo AM, Malcangi G, Avantario P, Azzollini D, Buongiorno S, et al. Effects of Resveratrol, Curcumin and Quercetin Supplementation on Bone Metabolism-A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(17):3519. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14173519>. PMID: 36079777; PMCID: PMC9459740.
11. Ambili R, Nazimudeen NB. Adjunctive benefit of probiotic supplementation along with nonsurgical therapy for peri-implant diseases – A systematic review and meta-analysis. *J Indian Soc Periodontol*. 2023;27(4):352-61. DOI: [https://doi.org/10.4103/jisp.jisp\\_308\\_22](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_308_22). PMID: 37593565; PMCID: PMC10431221.
12. Bai Y, Wang C, Jiang H, Wang L, Li N, Zhang W, et al. Effects of hydrogen rich water and pure water on periodontal inflammatory factor level, oxidative stress level and oral flora: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2022;10(20):1120. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-22-4422>. PMID: 36388830; PMCID: PMC9652511.
13. Mendonca C, Marques D, Silveira J, Marques J, de Souza RF, Mata A. Effects of Probiotic Therapy on Periodontal and Peri-implant Treatments: An Umbrella Review. *JDR Clin Trans Res*. 2025;10(3):246-68. DOI: <https://doi.org/10.1177/23800844241240474>. PMID: 39508204; PMCID: PMC12166148.
14. Randi CJ, Heiderich CMC, Serrano RV, Morimoto S, de Moraes LOC, Campos L, et al. Use of ozone therapy in Implant Dentistry: a systematic review. *Oral Maxillofac Surg*. 2024;28(1):39-49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10006-023-01149-3>. PMID: 36907921.
15. Lopez-Valverde N, Lopez-Valverde A, Blanco Rueda JA. The role of probiotic therapy on clinical parameters and human immune response in peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical studies. *Front Immunol*. 2024;15:1371072. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1371072>. PMID: 38686378; PMCID: PMC11056541.
16. Godovanets OI, Davydenko IS, Muryniuk TI, Fedoniuk LY. Histological and immunohistochemical characteristic of the gingival stroma in the portion of the third molars in children of various age. *Pol Merkur Lekarski*. 2024;52(2):153-60. DOI: <https://doi.org/10.36740/merkur202402103>. PMID: 38642350.
17. Godovanets OI, Vytkovskyy OO, Kitsak TS, Lopushnyak LYa. Otsinka efektyvnosti likuvannya hostroho odontogennoho periostytu u ditey iz dyfuznym netoksychnym zobom za pokaznykamy prooksydo-antyoksydantnoho homeostazu rotovoyi ridyny [Evaluation of the effectiveness of treatment of acute odontogenic periostitis in children with diffuse non-toxic goiter according to the indicators of prooxidant-antioxidant homeostasis of oral fluid]. *Klinichna i eksperymentalna patolohiya*. 2025;24(1):28-34. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIV.1.91.2025.05> (in Ukrainian).

3. Spectrophotometry provides an objective quantitative method for evaluating treatment efficacy and is recommended for routine clinical monitoring of peri-implantitis.

**Prospects for further research.** Further studies with extended follow-up periods are warranted to determine the long-term stability of the therapeutic outcomes achieved with the combined modality therapy.

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

**Financing:** This research received no external funding.

18. Rohach IM, Keretsman AO, Sitkar AD. Pravylno vybranny metod statystychnoho analizu – shlyakh do yakisnoyi interpretatsiyi danykh medychnykh doslidzhen [Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of data of medical research]. Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu, seriya «Medytsyna». 2017;2:124-8. (in Ukrainian).

## СПЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧНА ОЦІНКА СТУПЕНЯ ЗАПАЛЕННЯ ЯСЕН У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРИІМПЛАНТИТОМ В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ

*А.Ю. Адубецька, С.А. Шнайдер, О.В. Деньга*

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (м. Одеса, Україна)

### Резюме.

Периімплантит є однією з головних причин втрати дентальних імплантатів і потребує своєчасного неінвазивного моніторингу запального процесу. Спектроколориметрія на основі проби Шиллера-Писарева дає змогу кількісно оцінити стан епітелію ясен *in vivo*, але клінічні дані щодо її застосування в динаміці лікування обмежені.

Мета дослідження – визначити ефективність лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів із периімплантитом за допомогою спектроколориметричної оцінки запалення ясен.

Матеріал і методи. У проспективне дослідження включено 67 пацієнтів віком 25–55 років. Група порівняння ( $n = 28$ ) отримувала базову терапію, основна група ( $n = 39$ ) – базову терапію + комплекс антиоксидантних, протизапальних та остеотропних препаратів (повторний курс через 6 місяців). Ступінь запалення оцінювали спектроколориметром «Пульсар» на довжинах хвиль 460 нм і 660 нм у вихідному стані, через 6 місяців і 1 рік. Всі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні, яке здійснювалося з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація). Відповідно засідання Комісії з питань біоетики ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (протокол № 1011 від 14.04.2022), було дозволено проведення цього дослідження. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою  $t$ -критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,01$ . Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Корекція порушень процесів остеогенезу при лікуванні та профілактиці ускладнень стоматологічних захворювань у воєнний час», державна реєстрація № 0123U103247.

**Результати.** Вже через 6 місяців в основній групі коефіцієнт відбиття світла зріс до 71 % (460 нм) і 79 % (660 нм) проти 59% і 74% у групі порівняння. Через рік показники сягнули 80 % та 85 % відповідно, що майже удвічі перевищувало вихідний рівень та достовірно перевищувало результати базової терапії. Отримані дані свідчать про довготривале збереження бар'єрної функції епітелію та регрес хронічного запалення лише за умов застосування мультикомпонентної схеми.

**Висновок.** Спектроколориметрія є високочутливим методом контролю ефективності лікування периімплантиту. Додавання розробленого лікувально-профілактичного комплексу до базової терапії забезпечує значно кращу регенерацію м'яких тканин та стабільний протизапальний ефект протягом року спостереження.

**Ключові слова:** периімплантит; спектроколориметрія; проба Шиллера-Писарева; дорослі пацієнти; лікувально-профілактичний комплекс.

### Contact information:

**Alina Adubetska** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, State Institution 'Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine' (Odessa, Ukraine)

**e-mail:** instomodessa@i.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0002-6224-7431>

**Stanislav Schnaider** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, State Institution 'Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine' (Odessa, Ukraine)

**e-mail:** androdental@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-8857-5826>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57199274321>

**Oksana Dienha** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Major Dental Diseases, Paediatric Dentistry and Orthodontics, State Institution 'Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine' (Odessa, Ukraine)

**e-mail:** oksanadenga@gmail.com

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

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

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

### Контактна інформація:

**Адубецька Аліна Юріївна** – кандидат медичних наук, завідувачка відділенням щелепно-лицевої хірургії Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (м. Одеса, Україна)

**e-mail:** instomodessa@i.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0002-6224-7431>

**Шнайдер Станіслав Аркадійович** – доктор медичних наук, професор, директор, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (м. Одеса, Україна)

**e-mail:** androdental@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-8857-5826>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57199274321>

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

**e-mail:** oksanadenga@gmail.com

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

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

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



Received for editorial office on 28/07/2025

Signed for printing on 25/09/2025

UDK: 616.31; 617.52-089

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.21

**S. Shuvalov<sup>1</sup>, A. Kushta<sup>1</sup>,  
H. Krynychnykh<sup>1</sup>, O. Stepanenko<sup>2</sup>,  
P. Hormash<sup>3</sup>**

National Pirogov Memorial Medical University<sup>1</sup>  
(Vinnytsya, Ukraine),  
Kharkiv National Medical University<sup>2</sup>  
(Kharkiv, Ukraine),  
Communal nonprofit enterprise «Vinnytsya regional  
Clinical Hospital named after. N. I. Pirogov Vinnytsia  
Regional Council»<sup>3</sup> (Vinnytsya, Ukraine)

## PROBLEMS OF SYSTEMATIZATION AND TREATMENT OF VASCULAR LESIONS OF THE PAROTID GLAND IN CHILDREN AND ADULTS: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATIONS

### Summary.

*The classification of vascular lesions of the parotid gland remains a subject of considerable debate, complicating clinical management. This article addresses these controversies by proposing a systematic categorization into malformations, hyperplasias, and tumors (hemangiomas). We advocate for a diagnostic and therapeutic approach guided by the assessment of GLUT-1 and CD34 immunohistochemical markers to resolve diagnostic uncertainty.*

***The objective** is to investigate the issues surrounding the classification and treatment of parotid salivary gland vascular lesions in children and adults, summarize contemporary literature, and analyze our own clinical observations with particular consideration of immunohistochemical markers (GLUT-1, CD34).*

***Materials and methods.** We conducted a review of current literature on the classification, diagnosis, and treatment of parotid gland vascular pathologies. Three clinical cases of patients aged 33 to 57 years with vascular lesions of the parotid salivary gland were analyzed. Diagnostic methods included clinical examination, ultrasonography with Doppler imaging, magnetic resonance imaging, fine-needle aspiration biopsy, and subsequent histological and immunohistochemical studies. The recommended principles of bioethics were adhered to during the research. The research was conducted as part of the scientific research project 'Development of methods for surgical and comprehensive treatment of patients with congenital and acquired pathologies of the maxillofacial region with restoration of functions and taking into account concomitant pathologies', state registration number 0123U100745, completion date – 2023-2028.*

***Results.** The analyzed cases demonstrated different vascular pathologies: capillary hemangioma, a combined hemangioma and pleomorphic adenoma, and vascular hyperplasia. Immunohistochemical analysis with GLUT-1 and CD34 markers confirmed the diagnoses. Treatment involved partial parotidectomy with tumor excision using organ-preserving techniques and intraoperative facial nerve monitoring. All patients experienced an uneventful postoperative recovery.*

***Conclusions.** Vascular lesions of the parotid salivary gland in children are typically hemangiomas with a characteristic clinical course. In adults, rare variants such as epithelioid hemangiomas and vascular hyperplasias are more common. Precise differential diagnosis requires a combination of clinical presentation, imaging modalities, and immunohistochemical profiling. Surgical intervention remains the treatment of choice in complicated or progressive cases.*

***Key words:** Oral Cavity; Salivary Glands; Congenital Malformations; Hyperplasia, Tumors; Pathological Salivary Gland Lesions; Immunohistochemical Markers of Proliferation and Apoptosis; Surgical Interventions on Salivary Glands.*

### Introduction

**Vascular anomalies of the salivary glands** are among the most common benign vascular tumors in childhood and, in many cases, typically following a three-phase course of proliferation, stabilization, and spontaneous involution [1, 2]. Approximately 60% of all vascular lesions are localized in the head and neck region, with up to 10% involving the parotid salivary gland [3]. In adults, hemangiomas of the parotid salivary gland are exceedingly rare, comprising only 0.4-0.6% of all parotid tumors [4]. This localization is clinically significant due to the proximity of the facial nerve, risk of functional impairment, and significant cosmetic defects associated with tumor growth [5].

**The objective** is to examine the challenges in classifying and treating vascular lesions of the parotid salivary gland in children and adults, review contemporary literature, and analyze our clinical experience with consideration of immunohistochemical markers (GLUT-1, CD34).

### Materials and methods.

We conducted a review of current literature on the classification, diagnosis, and management of parotid gland vascular pathologies. Three clinical cases of patients aged 33 to 57 years with vascular lesions of the parotid salivary gland were analyzed. Diagnostic methods included clinical examination, Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging, fine-needle aspiration biopsy, and histological/immunohistochemical studies. The recommended principles of bioethics were adhered to during the research. The research was conducted as part of the scientific research project 'Development of methods for surgical and comprehensive treatment of patients with congenital and acquired pathologies of the maxillofacial region with restoration of functions and taking into account concomitant pathologies', state registration number 0123U100745, completion date – 2023-2028.

**Results.** The first clinical manifestations of parotid salivary gland vascular lesions typically appear in children

before six months of age. Most present as a painless, soft-elastic swelling in the parotid region, often with bluish or purplish skin discoloration due to superficial vascularization. The active growth phase generally occurs within the first 6-12 months of life, followed by gradual involution occurs in 70-90% of cases [6, 7], a pattern consistent with our clinical observations (Fig. 1).

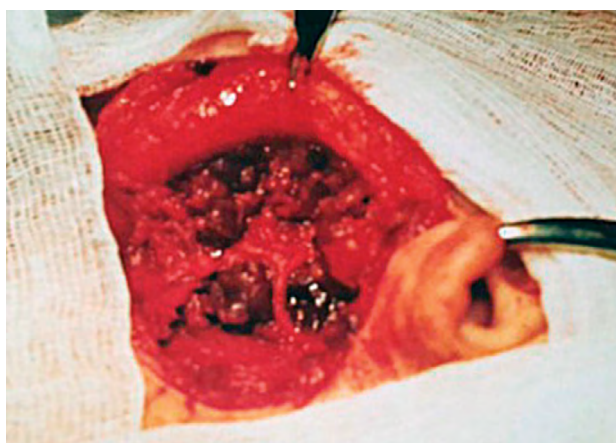
However, according to Leaute-Labreze et al. (2008), approximately 20% of vascular lesions follow a complicated course that necessitates active pharmacological or surgical intervention [8], a finding supported by our clinical cases (Figs. 2-4).



**Fig. 1. Spontaneous regression of an infantile hemangioma in a 5-month-old child.**



**Fig. 2. Patient M., 9 months old. High-flow malformation of the parotid gland.**



**Fig. 3. The same patient. Procedure: superficial parotidectomy with tumor excision.**



**Fig. 4. The same patient. Completion of the procedure: superficial parotidectomy with excision of the vascular tumor.**

Doppler ultrasonography serves as the primary imaging modality, enabling evaluation of vascular architecture, tumor margins, and vascularization density [9]. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) provides the most detailed assessment of volumetric characteristics, invasion depth, and involvement of adjacent structures [6]. Differential diagnosis should include lymphangiomas, venous malformations, pleomorphic adenomas, and embryonal sarcomas, particularly in cases with atypical growth patterns [10].

Histologically, vascular lesions consist of dense capillary network lined by proliferatively active endothelial cells showing high GLUT-1 expression. This immunohistochemical marker is pathognomonic for infantile hemangiomas and facilitates differentiation from other vascular malformations [11].

The pharmacological management of complicated hemangiomas changed significantly after the introduction of the  $\beta$ -blocker propranolol in 2008. According to Leaute-Labreze et al. (2008), propranolol therapy at a dose of 2-3 mg/kg/day led to a clinically significant reduction in tumor volume within the first 2-4 weeks in 88-92% of patients [8]. Subsequent studies have confirmed the efficacy and safety of prolonged treatment for up to 6-12 months. For patients with contraindications or an inadequate response to  $\beta$ -blockers, therapeutic alternatives include systemic corticosteroids, Pulsed Dye Laser (PDL) treatment, or surgical intervention [12-15].

Surgical management of parotid gland vascular lesions is typically deferred until after the proliferative phase, except, in cases requiring earlier intervention for ulceration, hemorrhage, facial nerve compression, or facial deformity. Organ-preserving techniques with intraoperative neuromonitoring are preferred to minimize the risk of facial nerve injury [16].

Vascular malformations, hyperplasias, and hemangiomas of the parotid gland present particular diagnostic and therapeutic challenges. The pathogenesis of vascular anomalies of the parotid gland in adults require further investigation. Intraglandular localization complicates differential diagnosis, necessitating distinction from pleomorphic adenoma, lymphangioma, Warthin tumor, and angiolymphoid dysplasia

based on clinical presentation, histological architecture, and the extent of surgical intervention.

We present a description of three clinical cases of vascular neoplasms of the parotid gland in adults.

Case 1. Patient K., 33 years old, was admitted to the Department of Maxillofacial Surgery at the Vinnytsia

Regional Clinical Hospital named after M. I. Pirogov in January 2025 with complaints of a mass in the right parotid region (Fig. 5). The lesion had appeared approximately six months earlier, demonstrating slow enlargement interspersed with three distinct episodes of rapid growth followed by spontaneous regression.



**Fig. 5. Patient K., 33 years old. Diagnosis: Vascular lesion of the right parotid gland.**

**Clinical findings:** Examination revealed a 4 × 5 cm, ovoid, soft-elastic formation with limited mobility beneath the tragus. The mass exhibited slight enlargement when the head was tilted downward.

**MRI findings:** The imaging study described the lesion as suggestive of either a *pleomorphic adenoma* or a *Warthin tumor (adenolymphoma)*.

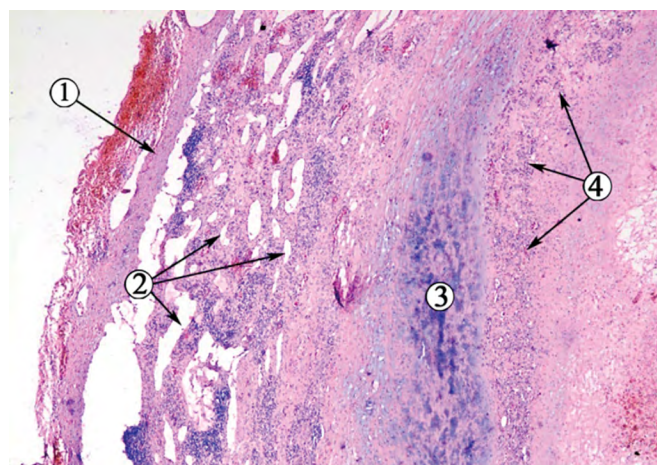
**Fine-needle aspiration biopsy:** The procedure yielded 0.2-0.3 ml of blood.

**Surgical intervention:** A *partial parotidectomy with tumor excision* was performed. The obtained

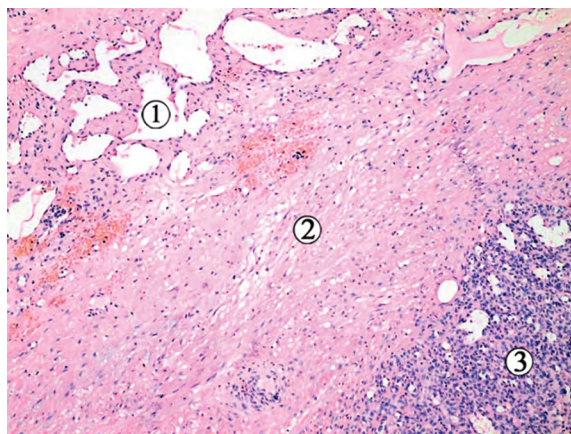
specimens were submitted for histopathological and immunohistochemical evaluation.

**Histological report (No. 6556-6558):** The benign lesion consisted of clusters of tightly arranged, small capillary-type vessels. These vessels displayed congested and optically empty lumina, were lined by a single-to-double layered endothelium, and were separated by thin fibrous strands. The analysis also identified moderate cellular inflammatory infiltration and ulceration of the lesion.

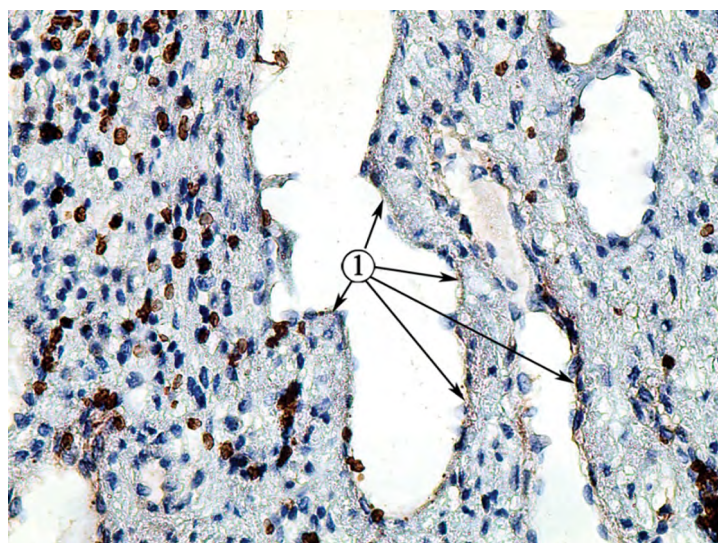
**Pathohistological conclusion:** *Capillary hemangioma* (Figs. 6-9).



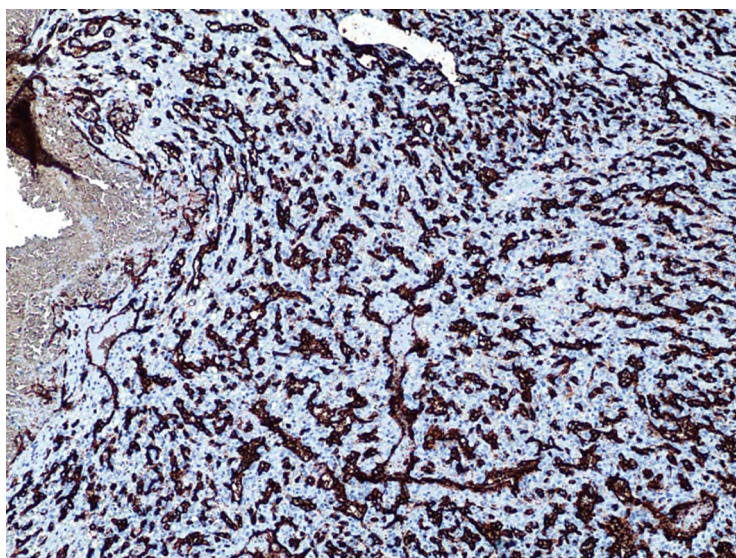
**Fig. 6. Histopathology of the right parotid gland lesion from Patient K., 33 years. Hemangioma of the parotid salivary gland with an outer fibrous capsule (1), a zone of predominantly cavernous-type vessels (2), an area with chondroid structure (3), and a region of predominantly capillary-type vessels (4). HE stain, 40×.**



**Fig. 7.** Histopathology of the right parotid gland lesion from the same patient. Hemangioma of the parotid salivary gland with an area predominantly of cavernous-type vessels (1), separated by a layer of dense fibrous tissue (2) from an area of predominantly capillary-type vessels (3). HE stain, 100 $\times$ .



**Fig. 8.** Histopathology of the right parotid gland lesion from the same patient. Weakly positive membranous expression of the GLUT1 marker in the vascular endothelium of the tumor (1). HE stain, 100 $\times$ ..



**Fig. 9.** Histopathology of the right parotid gland lesion from the same patient. Strong positive membranous–cytoplasmic expression of the CD34 marker in the vascular endothelium of the tumor. HE  $\times$ 100.

Postoperative course: The wound healed by primary intention without complications.

Clinical case 2.

Patient Ch., 57 years old, presented to the Department of Maxillofacial Surgery at the Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after M. I. Pirogov in June 2025 with a slowly enlarging mass anterior to the right tragus.

Clinical findings: Examination revealed a 2 cm, ovoid, soft-elastic, and minimally mobile lesion in the parotid region anterior to the tragus. The tumor size increased slightly upon head tilting.

Surgical intervention: The patient underwent *partial parotidectomy with tumor excision*. The obtained specimens were submitted for histopathological and immunohistochemical evaluation.

Histopathological conclusion: *Hemangioma in combination with pleomorphic adenoma of the right parotid salivary gland* (Figs. 10-12).

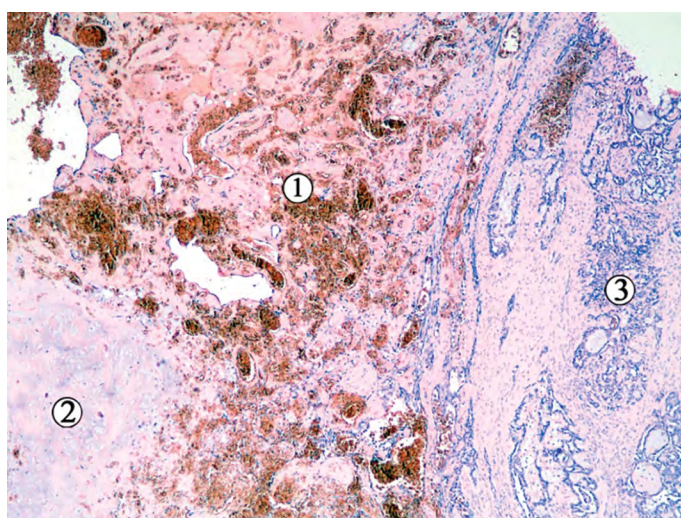
Postoperative course: The wound healed by primary intention without complications..

Clinical case 3. Patient P., 50 years old, presented to the Department of Head and Neck Tumors at the Podillia Regional Oncology Center with a gradually enlarging mass anterior to the right tragus. The patient's initial symptoms had appeared nine years prior.

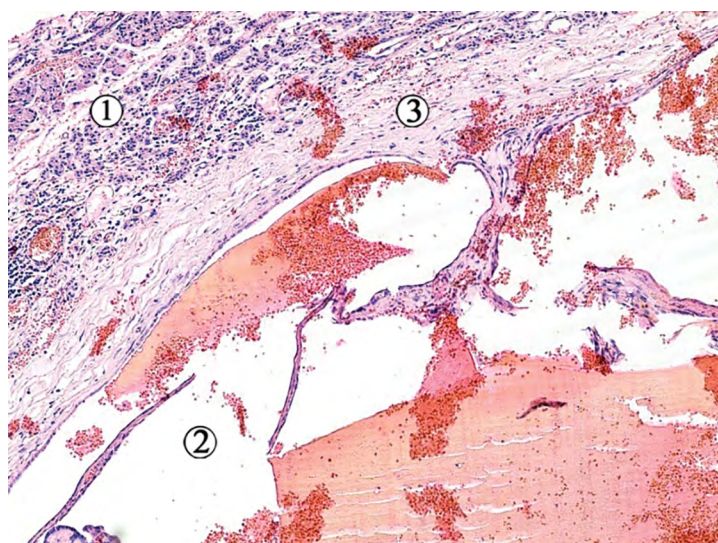
Clinical findings: Examination identified a soft, painless, non-fluctuating mass with well-defined margins measuring 3 × 4 cm in the specified location.

Surgical intervention: *Parotidectomy with tumor excision* was performed. The specimens were submitted to histopathological and immunohistochemical analysis.

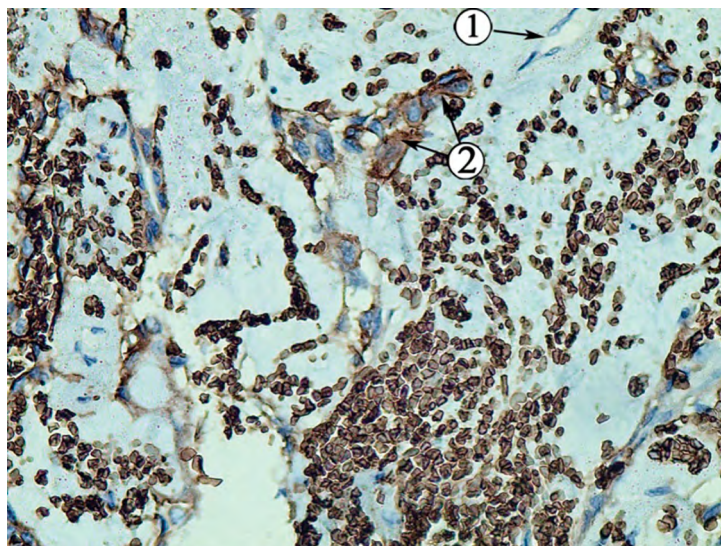
Histopathological conclusion: *Vascular anomaly (hyperplasia) of the right parotid salivary gland* (Figs. 13-15).



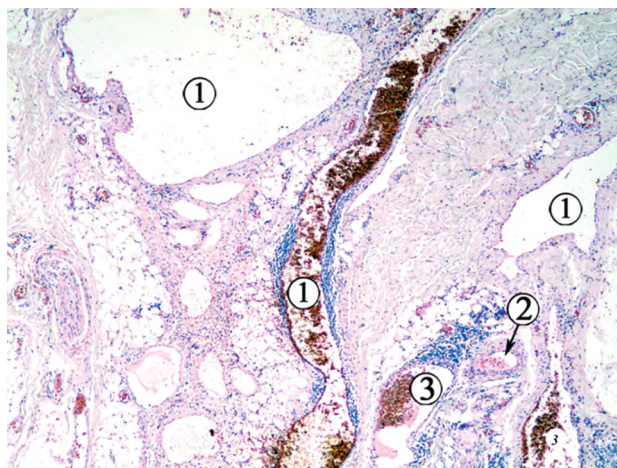
**Fig. 10.** Patient Ch., 57 years old. Hemangioma (1) in combination with pleomorphic adenoma of the parotid salivary gland. Mesenchymal component (2) and epithelial component (3). HE stain, 40×.



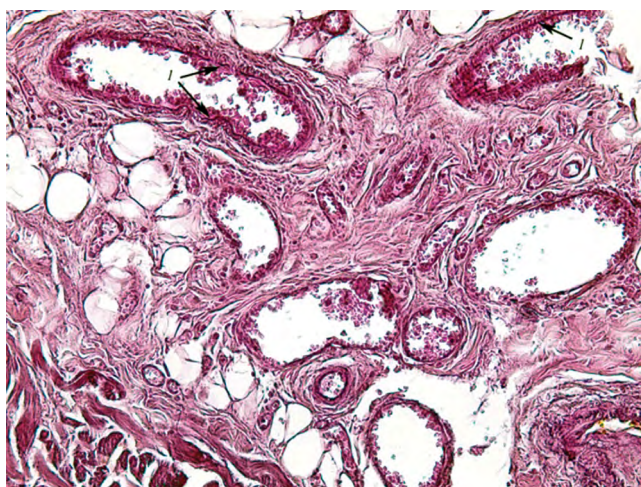
**Fig. 11.** The same patient. Hemangioma (1) in combination with pleomorphic adenoma of the parotid salivary gland. Preserved salivary gland parenchyma (1), separated from the hemangioma (2) by a fibrous septum (3). HE stain, 100×.



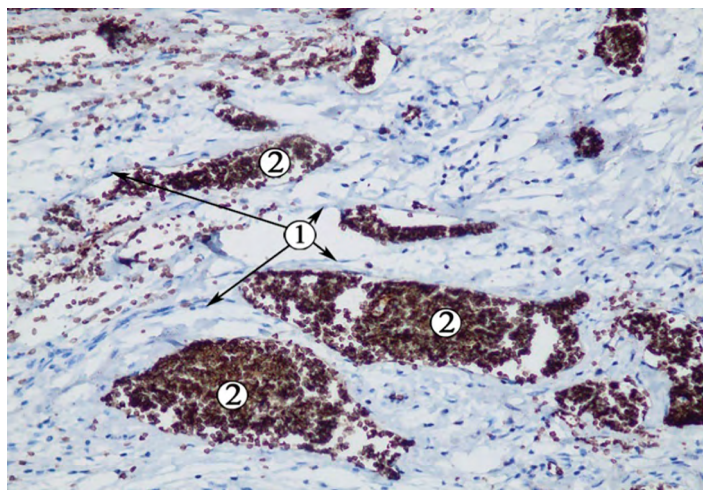
**Fig. 12.** The same patient. Hemangioma (1) in combination with pleomorphic adenoma of the parotid salivary gland. Absence of membranous GLUT1 expression in the vascular endothelium of the tumor stroma (1); positive GLUT1 expression (2) in the endothelium of tumor-associated vessels. HE stain, 400 $\times$ .



**Fig. 13.** Histopathology of the right parotid gland lesion from Patient P., 50 years. Vascular hyperplasia of the parotid salivary gland. Predominantly venous vessels (1) of varying calibers; vascular bundle: arteriole (2), accompanying venules (3). HE stain, 40 $\times$ .



**Fig. 14.** Histopathology of the right parotid gland lesion from the same patient. Blood vessels with a discontinuous internal elastic membrane (1) in their wall. Weigert's resorcin-fuchsin stain, 200 $\times$ .



**Fig. 15. Histopathology of the right parotid gland lesion from the same patient. Vascular (venous) hyperplasia of the parotid salivary gland. Absence of GLUT1 expression in the vascular endothelium of the tumor (1), with positive expression in erythrocytes within the vascular lumen (2). 200x.**

### Discussion

According to the current recommendations of the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA, 1996), vascular pathologies are classified into vascular tumors and malformations. Hemangiomas represent the most common vascular tumor in childhood, with an incidence of 4-5% [17]. In adults, hemangiomas account for only 0.4-0.6% of cases [4], with isolated instances occurring in the parotid gland.

The development of hemangiomas in adulthood may involve of endothelial cells alongside epithelioid cells featuring eosinophilic cytoplasm. Histologically, epithelioid hemangiomas are categorized into three subtypes: (1) conventional epithelioid hemangioma, (2) cellular epithelioid hemangioma, and (3) angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia.

Angiolymphoid hyperplasia was first described by Wells and Whimster in 1969 [18], a finding consistent with our observation of two such cases [19]. Similar cases have been documented by Meningaud (2007) [20].

A consistent feature noted across studies is the involvement of the parotid gland by these vascular tumors. Periodic inflammatory episodes with alternating enlargement and reduction of the lesion may serve as a pathognomonic sign. In some instances, a well-defined capsule is evident both clinically and histologically. These tumors are often peripherally located within the gland, facilitating their excision within healthy tissue margins.

The pathogenesis of vascular dysplasias and tumors affecting the parotid glands remains unclear and warrants further investigation. Both localized and diffuse forms involving the entire gland have been described.

During embryonic and fetal development, vascular-neural and glandular tissues form at different stages, with salivary gland development occurring later. A similar pattern occurs

phylogenetically, as the parotid gland emerges exclusively in mammals [21, 22]. This developmental and phylogenetic disparity likely accounts for the distinct separation of vascular pathology from the glandular tissue [23-25].

When establishing the pathohistological diagnosis of vascular developmental anomalies in the parotid gland, the proposal by Roginski et al. (2011) should be considered, which classifies some childhood hemangiomas as vascular hyperplasias rather than tumors. This concept likely extends to adulthood, where hyperplastic lesions, rather than true tumors (hemangiomas), may develop within the parotid gland.

Consequently, we propose a classification of vascular pathologies in the head and neck region, specifically those involving the parotid gland, into three distinct entities: tumors (hemangiomas), vascular hyperplasias, and malformations.

This classification provides a framework for precise diagnosis, thereby warranting continued observation to elucidate the clinical behavior and optimal management of these distinct parotid gland lesions.

### Conclusions

1. Vascular lesions of the parotid gland in adult patients are most frequently represented by epithelioid hemangiomas, which constitute angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia.

2. In most cases of epithelioid hemangiomas of the parotid gland, tumor enucleation with preservation of the gland can be performed.

3. The peripheral localization of vascular anomalies in the parotid gland may be explained by the peculiarities of phylogenetic and ontogenetic development of the vascular network, as well as by the later integration of salivary gland tissue.

### References:

1. Horii KA, Drolet BA, Frieden IJ, Baselga E, Chamlin SL, Haggstrom AN, et al. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(3):245-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01420.x>. PMID: 21517952.
2. Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST. Biology of infantile hemangioma. *Front Surg.* 2014;1:38. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00038>. PMID: 25593962; PMCID: PMC4286974.

3. Mahady K, Thust S, Berkeley R, Stuart S, Barnacle A, Robertson F, et al. Vascular anomalies of the head and neck in children. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(6):886-97. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.04.06>. PMID: 26807370; PMCID: PMC4700245.
4. Lara-Sánchez H, Peral-Cagigal B, Madrigal-Rubiales B, Verrier-Hernández A. Cavernous hemangioma of the parotid gland in adults. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(5): e592-4. DOI: <https://doi.org/10.4317/jced.51750>. PMID: 25674332; PMCID: PMC4312692.
5. Lee JW, Chung HY. Vascular anomalies of the head and neck: Current overview. *Arch Craniofac Surg.* 2018;19(4):243-7. DOI: <https://doi.org/10.7181/acfs.2018.02383>. PMID: 30613084; PMCID: PMC6325330.
6. Kotrashetti V, Sonawane V, Bainade K, Agarwal R. Infantile hemangioendothelioma of the parotid gland. *Int J Clin Pediatr.* 2015;4(4):184-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.14740/ijcp227w>
7. Weber FC, Greene AK, Adams DM, Liang MG, Alomari MH, Voss SD, et al. Role of imaging in the diagnosis of parotid infantile hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;102:61-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.08.035>. PMID: 29106877.
8. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2649-51. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc0708819>. PMID: 18550886.
9. Yoo J, Je BK, Choo JY. Ultrasonographic demonstration of the tissue microvasculature in children: Microvascular ultrasonography versus conventional color Doppler ultrasonography. *Korean J Radiol.* 2020;21(2):146-58. DOI: <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0500>. Erratum in: *Korean J Radiol.* 2020;21(4):509. DOI: <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0208>. PMID: 31997590; PMCID: PMC6992447.
10. Ernemann U, Hoffmann J, Gronewaller E, Breuninger H, Rebmann H, Adam C, et al. Hemangiomas and vascular malformations in the area of the head and neck: Differential diagnosis, classification, and therapy. *Radiologe.* 2003;43(11):958-66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00117-003-0965-9>. PMID: 14628119.
11. van Vugt LJ, van der Vleuten CJM, Flucke U, Blokx WAM. The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: A review of literature and recommendations for daily practice. *Pathol Res Pract.* 2017;213(6):591-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.04.023>. PMID: 28552538.
12. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: A systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(2):182-91. DOI: <https://doi.org/10.1111/pde.12089>. PMID: 23405852.
13. Tan X, Guo S, Wang C. Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:1155-63. DOI: <https://doi.org/10.2147/ccid.s332625>. PMID: 34511960; PMCID: PMC8423716.
14. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, Shin JJ, Oh AK, Preciado DA, et al. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: A randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):323-30. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.6723>. PMID: 24526257.
15. Tay YK, Tan SK. Treatment of infantile hemangiomas with the 595-nm pulsed dye laser using different pulse widths in an Asian population. *Lasers Surg Med.* 2012;44(2):93-6. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.21159>. PMID: 22241650.
16. Azma E, Razaghi M. Laser treatment of oral and maxillofacial hemangioma. *J Lasers Med Sci.* 2018;9(4):228-32. DOI: <https://doi.org/10.15171/jlms.2018.41>. PMID: 31119015; PMCID: PMC6499563.
17. Wildgruber M, Sadick M, Muller-Wille R, Wohlgenuth WA, Uller W. Vascular tumors in infants and adolescents. *Insights Imaging.* 2019;10(30):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0718-6>. PMID: 30868300; PMCID: PMC6419671.
18. Wells IW, Whimster IW. Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol.* 1969;81(1):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1969.tb15914.x>. PMID: 5763634.
19. Rybalchenko VF, Rybalchenko IH, Demydenko Yu H. Evoliutsiia khirurhichnoi ta likuvalnoi taktyky pry velykykh hemanhiomakh u ditei [Evolution of surgical and therapeutic tactics for large hemangiomas in children. *Ukrainian Journal of Surgery*]. *Ukrainskyi zhurnal khirurhii.* 2017;4(35): 96-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/1997-2938.4.35.2017.118896> (in Ukrainian)
20. Alanazi FM, Alqahtani S, Alruwaili SH, Alzamil AA, AlGhamdi FR, Alzamil Sr A. Cavernous Hemangioma in the Parotid Gland of an Adult: A Case Report and Review of Literature. *Cureus.* 2024;16(1): e52285. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.52285>
21. Konoplytskyi VS, Fomina LV, Polkovnikova KV, Korobko YuYe. Suchasni uiavlennia shchodo hemanhiom u ditei skladnoi anatomichnoi lokalizatsii [Current ideas about hemangiomas in children with complex anatomical localization]. V: *Proceedings of the XXV International Scientific and Practical Conference Prospects for the introduction of modern new ideas into science*; 2025 Jun 24-27; Sofia. Sofia; 2025. p.158-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.46299/ISG.2025.1.25> (in Ukrainian)
22. Melnyk VS, Bilyshchuk LM, Zombor KV, Khalak RO. Dobroiakisni ta zloiakisni pukhlyny shchelepno-lytsevoi dilianky u ditei [Benign and malignant tumors of the maxillofacial region in children]. *Uzhhorod*; 2025. 64 s. (in Ukrainian)
23. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol.* 1997;13:375-423. PMID: 9551150
24. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69(3):412-22. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006534-198203000-00002>. PMID: 7063565.
25. Rybalchenko VF, Rusak PS, Shevchuk DV, Rybalchenko IH, Konoplytskyi DV. Evoliutsiia likuvalnoi stratehii hemanhiom u ditei ta vnesok vitchyznianskykh naukovtsiv [Evolution of the treatment strategy for hemangiomas in children and the contribution of domestic scientists]. *Khirurgiia dytiachoho viku.* 2020;1:64-71. DOI: <https://doi.org/10.155574/PS.2020.66.64> (in Ukrainian)

## ПРОБЛЕМИ СИСТЕМАТИЗАЦІЇ ТА ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ УТВОРЕНЬ З КРОВОНОСНИХ СУДИН БІЛЯ ВУШНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

С. М. Шувалов<sup>1</sup>, А. О. Кушта<sup>1</sup>, Г. І. Криничних<sup>1</sup>, І. Ю. Степаненко<sup>2</sup>, П. П. Гормаш<sup>3</sup>

Національний медичний університет імені Пирогова<sup>1</sup>  
(м. Вінниця, Україна),

Харківський національний медичний університет<sup>2</sup>  
(м. Харків, Україна),

Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної ради»<sup>3</sup>  
(м. Вінниця, Україна)

### Резюме.

У статті розглянуті спірні питання систематизації та лікування пацієнтів із патологічними утвореннями кровеносних судин біля вушної залози. Пропонується доцільним поділяти усі судинні патологічні утворення на мальформації, гіперплазії та пухлини (гемангіоми). Вибір тактики лікування та діагностики слід обґрунтовувати з урахуванням активності маркерів Glut1 та CD34.

**Мета.** Вивчити проблеми систематизації та лікування судинних уражень привушної слинної залози у дітей і дорослих, узагальнити сучасні літературні дані та проаналізувати власні клінічні спостереження з урахуванням імуногістохімічних маркерів (GLUT-1, CD34).

**Матеріали та методи.** Проведено огляд сучасних публікацій щодо класифікації, діагностики та лікування судинних патологій привушної залози. Проаналізовано три клінічні випадки пацієнтів віком від 33 до 57 років з судинними ураженнями привушної слинної залози. Використано клінічне обстеження, ультразвукове дослідження з доплерографією, магнітно-резонансну томографію, тонкогальмову аспіраційну біопсію, а також гістологічні та імуногістохімічні методи. При проведенні досліджень зберігалися рекомендовані принципи біоетики. Дослідження виконані у межах науково-дослідної роботи «Розробка методів хірургічного та комплексного лікування хворих з вродженою та набутою патологією щелепно-лицевої ділянки з відновленням функцій та з урахуванням супутньої патології», номер державної реєстрації 0123U100745, термін виконання – 2023-2028 рр.

**Результати.** У досліджених випадках виявлено різні форми судинних патологій: капілярна гемангіома, гемангіома у поєднанні з плеїоморфною аденомою та судинна гіперплазія. Імуногістохімічні дослідження підтвердили діагностику за допомогою маркерів GLUT-1 та CD34. Лікувальна тактика включала часткову резекцію привушної залози з видаленням пухлин, із застосуванням органозберігаючих підходів та інтраопераційного контролю цілісності лицевого нерву. Післяопераційний перебіг був без ускладнень.

**Висновки.** Судинні ураження привушної слинної залози у дітей найчастіше представлені гемангіомами з типовим перебігом, тоді як у дорослих переважають рідкісні варіанти – епітеліоїдні гемангіоми та судинні гіперплазії. Для правильної диференційної діагностики необхідно поєднувати клінічні дані, інструментальні методи візуалізації та імуногістохімічні маркери. Хірургічне лікування є методом вибору при ускладнених або прогресуючих формах патології.

**Ключові слова:** ротова порожнина; слинні залози; вроджені вади розвитку; гіперплазія; пухлини; патологічні ураження слинних залоз; імуногістохімічні маркери проліферації та апоптозу; хірургічні втручання на слинних залозах.

#### Contact information:

**Sergiy Shuvalov** – MD, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine)  
**e-mail:** surgeon.shuvalov@gmail.com  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5052-680X>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57221908074>

**Anna Kushta** – MD, Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine)  
**e-mail:** dr\_anna9@ukr.net  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8994-2560>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57221911793>  
**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/ABD3103-2021>

**Hanna Krynychnykh** – PhD, Assistant of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine)  
**e-mail:** popik.annaa@gmail.com  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8873-1841>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57995603500>

**Oleksandr Stepanenko** – MD, Professor, Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)  
**e-mail:** oy.stepanenko@knu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5686-0857>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=56571298100>  
**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/AAH-2178-2020>

**Pavlo Hormash** – Head of the Main Department of General Pathology with Histological Studies, Vinnytsia Regional Pathoanatomical Bureau of the Vinnytsia Regional Council (Vinnytsya, Ukraine)  
**e-mail:** poksorkim@gmail.com

#### Контактна інформація:

**Шуvalov Сергій Михайлович** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова (м. Вінниця, Україна)  
**e-mail:** surgeon.shuvalov@gmail.com  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5052-680X>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57221908074>

**Кушта Анна Олександрівна** – д.мед.н., професор, кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету, ім.М.І.Пирогова (м. Вінниця, Україна)  
**e-mail:** dr\_anna9@ukr.net  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8994-2560>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57221911793>  
**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/ABD3103-2021>

**Криничних Ганна Ігорівна** – PhD, асистент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім.М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)  
**e-mail:** popik.annaa@gmail.com  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8873-1841>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57995603500>

**Степаненко Олександр Юрійович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри гістології, цитології та ембріології, Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)  
**e-mail:** oy.stepanenko@knu.edu.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5686-0857>  
**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=56571298100>  
**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/AAH-2178-2020>

**Гормаш Павло Петрович** – завідувач головного відділення загальної патології з гістологічними дослідженнями Вінницького обласного патологоанатомічного бюро Вінницької обласної Ради (м. Вінниця, Україна)  
**e-mail:** poksorkim@gmail.com



Received for editorial office on 28/07/2025  
Signed for printing on 25/09/2025

UDC: 613.86/616-053.2:796

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.22

*N. Kovtyuk, Y. Khodzinska Yu. Nechytailo,  
I. Shkrobanets*

Bukovinian State Medical University  
(Chernivtsi, Ukraine)

## HEALTH PROTECTING PROGRAM, MENTAL HEALTH AND PSYCHOSOCIAL WELL-BEING AS PART QUALITY OF LIFE IN SCHOOL AGE CHILDREN

### Summary.

*A supportive school environment and adequate physical activity are crucial for enhancing children's overall health and Health-Related Quality of Life (HRQoL). Regular physical activity in children is associated with improved fitness, higher cardiometabolic health, and better mental and psychosocial well-being.*

**Objective** of the study was to evaluate the impact of a health-preserving school program on children's HRQoL, with particular focus on mental health.

**Material and methods.** A cross-sectional study included 79 healthy schoolchildren aged 11-12 years. The main group (32 participants) underwent a specialized health-preserving school program for one year, and results were compared with a control group (47 children). HRQL was assessed using the generic CF-87 questionnaire, emphasizing psychological well-being, self-esteem, and general mental health. The recommended principles of bioethics were adhered to during the research.

**Results.** The school-based program promoted physical activity and fitness through collaborative games and group tasks. While total HRQoL scores were slightly higher in the main group, mental and psychosocial self-esteem indicators showed significant improvement ( $80.6 \pm 2.8\%$  vs. control group  $68.2 \pm 3.3\%$ ,  $p < 0.05$ ). Participants in the main group reported better functioning in schoolwork, sports participation, communication, friendship-building, and family relationships over the preceding month.

**Conclusions.** This study demonstrates the effectiveness of experiential health-preserving school programs in increasing physical activity and positively influencing children's HRQoL, particularly mental health and psychosocial self-esteem

**Key words:** Children; Health Protecting School Program; Health-Related Quality of Life; Physical Activity; Mental Health.

### Introduction

Safeguarding children's health and ensuring optimal developmental conditions are critical global priorities. As a foundation of national prosperity, health underpins scientific, cultural, and economic advancement [1, 2]. Pediatric health emerges from complex interactions between genetic, social, cultural, environmental, and medical factors [3]. Childhood represents a crucial window for establishing motor competencies, healthy behaviors, and lifelong well-being patterns. Consequently, protecting school-aged children's health constitutes an urgent societal priority, particularly as health declines may stem not only from illness but also from inadequate physical activity and poor exercise tolerance [4]. Contemporary research demonstrates that moderate-to-vigorous physical activity enhances physical health and cognitive function, including memory, executive processing, attention, and academic performance [5].

Physical activity serves as a cornerstone for improving the Health-Related Quality of Life (HRQoL) in children [6]. Regular activity correlates with reduced adiposity, improved fitness, and enhanced cardiometabolic profiles. Despite this, global data indicates fewer than 30% of children achieve recommended daily activity levels of 60 minutes moderate-to-vigorous intensity [7].

Schools provide ideal settings for health interventions, given children's substantial time investment in educational institutions [8]. Multilevel actions across individual, familial, community, institutional, and policy domains can positively impact mental health and psychosocial well-being [9, 10].

Specialized instruments measure well-being in pediatric populations. Current research remains predominantly

disease-focused, fragmented across diagnostic categories, and oriented toward symptomatic assessment. Most studies concentrate on pathological conditions such as cardiac disorders, epilepsy, autism spectrum disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder, etc. [11-13]. Current practice favors abbreviated questionnaires like SF12, EQ-5D though these capture limited functional aspects and primarily serve disabled or ill populations [14-16]. While valuable for monitoring disease progression, even comprehensive systems like the PedsQL™4.0 measurement model—integrating generic core scales with disease-specific modules for assessing HRQoL across healthy and clinical populations—prove inadequate for evaluating mental and psychosomatic health dimensions [17].

Health-Related Quality of Life (HRQoL) constitutes a multidimensional construct shaped by environmental, demographic, physiological, and pathological determinants [18, 19]. Significant knowledge gaps persist regarding biological mechanisms, functional capacity, health perceptions, and environmental influences. Despite numerous multidimensional instruments and conceptual models for assessing HRQoL in neurodevelopmental conditions, their implementation remains limited in clinical and research settings [20, 21].

Preliminary evidence suggests shared predictors of HRQoL across neurodevelopmental conditions, with positive correlations observed for adaptive functioning, positive self-perception, adequate physical activity, resource access, and supportive family environments [22, 23]. Conversely, HRQoL measures also capture mental and psychosomatic pathologies, typically showing negative associations with disease-specific characteristics and psychiatric symptoms [24, 25].

Research on physical activity, sedentary behavior, and HRQoL has primarily focused on pediatric populations with chronic illnesses [25]. However, studies investigating transdiagnostic predictors across neurodevelopmental profiles in healthy populations remain urgently needed. Such research is crucial for developing care frameworks that address the common needs of neurodivergent individuals across diagnostic categories [26-29].

**Objective** of the study was to examine the influence of health-preserving school programs on children's HRQoL, with particular emphasis on mental health.

### Materials and methods

A cross-sectional descriptive study included 79 healthy schoolchildren aged 11-12 years (mean age  $11.6 \pm 0.7$  years). The main group (32 participants) underwent a specialized health-protective school program for one year, with results compared to a control group (47 children). The program incorporated valeological support with a rationally organized regimen including morning gymnastics, daily outdoor physical activity and games, respiratory exercises, ophthalmic training, sand art therapy, and ergonomic workspace organization. Assessments included nutrition status, physical activity habits, sedentary behavior outside school, resting anthropometric and blood pressure measurements, pulse oximetry, physical readiness tests and health-related quality of life (HRQoL) evaluation. The generic CF-87 questionnaire assessed social/cognitive functions through section 7 (psychological well-being), section 8 (self-esteem), general mental health (MHS), physical health (PHS), and total quality of life (QLS). Specific focus was placed on General Health (GGH), Self Esteem (SE), and Family Activity/Coersion (FA, FC). Data were processed

using variational statistics in Statistica 6.0 (StatSoft), expressed as mean  $\pm$  standard error. Statistical analysis employed Student's t-test for numerical variables, with two-tailed p-values, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The recommended principles of bioethics were adhered to during the research.

### Results of the research

The selection of the CF-87 questionnaire for assessing psycho-emotional aspects of HRQoL was based on its comprehensive coverage of relevant domains. For example, while the KIDSCREEN-52 instrument measures Psychological Well-being (6 items), Moods and Emotions (7 items), Self-Perception (5 items, totaling 18 items), the generic CF-87 questionnaire includes 44 items addressing these dimensions. Potential interpersonal bias may have occurred due to multiple researchers assisting with questionnaire administration.

Both study groups comprised children without developmental disorders, congenital anomalies, or chronic diseases. Anthropometric measurements indicated age-appropriate height and weight parameters, though six children were classified as underweight based on body mass index (BMI).

The school-based program aimed at enhancing physical activity and fitness incorporated collaborative games and group tasks. Total HRQoL scores measured by CF-87 were moderately low overall, primarily due to poor general health and physical activity metrics. The main group showed non-significantly higher total scores ( $59.8 \pm 1.4\%$  vs. control  $55.9 \pm 1.4\%$ ,  $p = 0.17$ ). Two subscales demonstrated non-significantly higher values in the control group: GGH ( $51.3 \pm 4.9\%$  vs.  $56.1 \pm 3.6\%$ ,  $p = 0.16$ ) and PHS ( $54.4 \pm 1.9\%$  vs.  $56.5 \pm 1.8\%$ ,  $p = 0.37$ ). All other indices were elevated in the main group (Fig. 1).

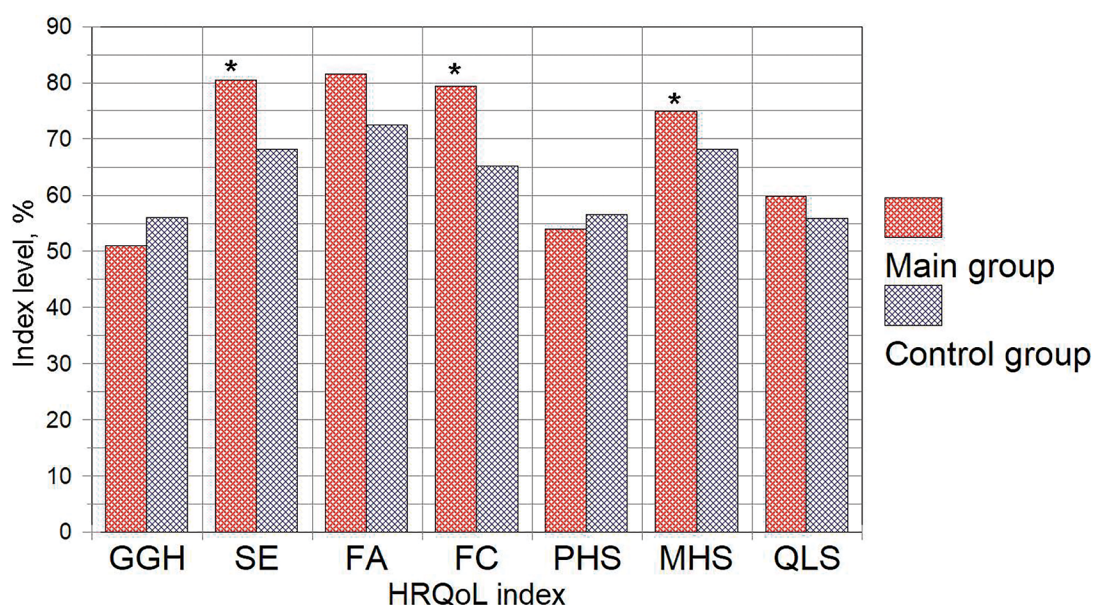


Fig. 1. The summary statistic of HRQoL data by groups

Children in the main group demonstrated significantly better mental and psychosocial self-esteem indicators ( $80.6 \pm 2.8\%$  vs. control group  $68.2 \pm 3.3\%$ ,  $p < 0.05$ ). During the previous month, these children reported

improved performance in schoolwork, enhanced athletic ability, better social interactions, stronger communication skills, and more meaningful friendships. They also described feeling better overall about themselves and

reported improved family relationships. Both family activity and cooperation scores were significantly higher in the intervention group ( $80.5 \pm 2.8\%$  vs.  $68.8 \pm 3.6\%$ ,  $p < 0.05$ ).

The health-protective school program implemented for the main group created environments that encouraged active play, reduced sedentary behavior, and increased physical activity levels and cardiorespiratory fitness. These improvements appear rooted in enhanced self-regulation processes. Self-regulation encompasses control of physical activity levels, behavior, cognitive function, and emotional management, ultimately leading to better adjustment reflected in positive social relationships,

productivity, academic achievement, and overall well-being [4, 10, 26, 29].

**Conclusions.** This study provides evidence supporting the effectiveness of experiential health-preserving school programs in improving physical activity and positively influencing children's HRQoL, particularly in mental health and psychosocial self-esteem.

Future experiential learning interventions should strengthen evidence through rigorous methodological approaches and clear reporting of educational components.

**Conflicts of interests:** The authors declared no conflict of interest.

## References:

1. Wennergren M, Berg K, Frisk Cavfors AS, Edin H, Ekholm L, Gelerander L, et al. Swedish Child Health Services Register: a quality register for child health services and children's well-being. *BMJ Paediatr Open*. 2023;7(1): e001805. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001805>. PMID: 36669832; PMCID: PMC9872488.
2. Ahmed SM, Rawal LB, Chowdhury SA, Murray J, Arscott-Mills S, Jack S, et al. Cross-country analysis of strategies for achieving progress towards global goals for women's and children's health. *Bull World Health Organ*. 2016;94(5):351-61. DOI: <https://doi.org/10.2471/blt.15.168450>. PMID: 27147765; PMCID: PMC4850533.
3. Garces A, MacGuire E, Franklin HL, Alfaro N, Arroyo G, Figueroa L, et al. Looking beyond the numbers: quality assurance procedures in the Global Network for Women's and Children's Health Research Maternal Newborn Health Registry. *Reprod Health*. 2020;17(S2):159. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-020-01009-3>. PMID: 33256778; PMCID: PMC7708152.
4. Neil-Sztramko SE, Caldwell H, Dobbins M. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6 to 18. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9): CD007651. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007651.pub3>. PMID: 34555181; PMCID: PMC8459921.
5. Brazendale K, Beets MW, Armstrong B, Weaver RG, Hunt ET, Pate RR, et al. Children's moderate-to-vigorous physical activity on weekdays versus weekend days: a multi-country analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021;18(1):28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12966-021-01095-x>. PMID: 33568183; PMCID: PMC7877033.
6. Wunsch K, Nigg CR, Weyland S, Jekauc D, Niessner C, Burchartz A, et al. The relationship of self-reported and device-based measures of physical activity and health-related quality of life in adolescents. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01682-3>. PMID: 33648492; PMCID: PMC7923541.
7. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451-62. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>. PMID: 33239350; PMCID: PMC7719906.
8. Ram B, Foley KA, van Sluijs E, Hargreaves DS, Viner RM, Saxena S. Developing a core outcome set for physical activity interventions in primary schools: a modified-Delphi study. *BMJ Open*. 2022;12(9): e061335. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061335>. PMID: 36180126; PMCID: PMC9528589.
9. Arakelyan S, Ager A. Annual Research Review: A multilevel bioecological analysis of factors influencing the mental health and psychosocial well-being of refugee children. *J Child Psychol Psychiatry*. 2021;62(5):484-509. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13355>. PMID: 33277944; PMCID: PMC8246898.
10. Anderson YC, Wynter LE, Treves KF, Grant CC, Stewart JM, Cave TL, et al. Assessment of health-related quality of life and psychological well-being of children and adolescents with obesity enrolled in a New Zealand community-based intervention programme: an observational study. *BMJ Open*. 2017;7(8): e015776. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015776>. PMID: 28794060; PMCID: PMC5629647.
11. Aronu AE, Uwaezuoke SN, Muoneke UV. Reliability of generic quality-of-life instruments in assessing health-related quality of life among children and adolescents with idiopathic nephrotic syndrome: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):144. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01786-w>. PMID: 33980318; PMCID: PMC8209644.
12. Kovalchuk T, Boyarchuk O. Pokaznyky yakosti zhyttia u ditei iz netravmatychnymy nesynkopalnymy tranzytornymy vtratyamy svidomosti ta yikhnikh rodyn [Quality of life indicators in children with non-traumatic and non-syncopal transient loss of consciousness and their families]. *Child's health*. 2023;18(1):40-6. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1557> (in Ukrainian)
13. Abassi H, Huguet H, Picot MC, Vincenti M, Guillaumont S, Auer A, et al. Health-related quality of life in children with congenital heart disease aged 5 to 7 years: a multicentre controlled cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;2;18(1):366. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01615-6>. PMID: 33183312; PMCID: PMC7659069.
14. Ngwira LG, Maheswaran H, Verstraete J, Petrou S, Niessen L, Smith SC. Psychometric performance of the Chichewa versions of the EQ-5D-Y-3L and EQ-5D-Y-5L among healthy and sick children and adolescents in Malawi. *J Patient Rep Outcomes*. 2023;7(1):22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41687-023-00560-4>. PMID: 36892714; PMCID: PMC9996597.
15. Ohrnberger J, Anselmi L, Fichera E, Sutton M. Validation of the SF12 mental and physical health measure for the population from a low-income country in sub-Saharan Africa. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):78. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01323-1>. PMID: 32188461; PMCID: PMC7081543.
16. Kwon J, Freijser L, Huynh E, Howell M, Chen G, Khan K, et al. Systematic Review of Conceptual, Age, Measurement and Valuation Considerations for Generic Multidimensional Childhood Patient-Reported Outcome Measures. *Pharmacoeconomics*. 2022;40(4):379-431. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01128-0>. Erratum in: *Pharmacoeconomics*. 2022;40(4):477-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40273-022-01135-9>. PMID: 35072935; PMCID: PMC9007803.
17. Khanna D, Khadka J, Mpundu-Kaambwa C, Ratcliffe J; Quality of Life in Kids: Key Evidence to Strengthen Decisions in 6 Australia (QUOKKA) Project Team. Child-Parent Agreement in the Assessment of Health-Related Quality of Life Using the CHU9D

and the PedsQLT M. Appl Health Econ Health Policy. 2023;21(6):937-47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40258-023-00831-7>. PMID: 37773319; PMCID: PMC10627990.

18. Masini A, Gori D, Marini S, Lanari M, Scrimaglia S, Esposito F, et al. The Determinants of Health-Related Quality of Life in a Sample of Primary School Children: A Cross-Sectional Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(6):3251. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18063251>. PMID: 33801105; PMCID: PMC8004180.

19. Mierau JO, Kann-Weedage D, Hoekstra PJ, Spiegelaar L, Jansen DEMC, Vermeulen KM, et al. Assessing quality of life in psychosocial and mental health disorders in children: a comprehensive overview and appraisal of generic health related quality of life measures. BMC Pediatr. 2020;20(1):329. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02220-8>. PMID: 32620157; PMCID: PMC7333319.

20. Bermejo-Cantarero A, Alvarez-Bueno C, Martinez-Vizcaino V, Redondo-Tebar A, Pozuelo-Carrascosa DP, Sanchez-Lopez M. Relationship between both cardiorespiratory and muscular fitness and health-related quality of life in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Health Qual Life Outcomes. 2021;19(1):127. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01766-0>. PMID: 33882937; PMCID: PMC8059195.

21. Martinsen KD, Neumer SP, Holen S, Waaktaar T, Sund AM, Kendall PC. Self-reported quality of life and self-esteem in sad and anxious school children. BMC Psychol. 2016;4(1):45. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40359-016-0153-0>. PMID: 27624487; PMCID: PMC5022161.

22. Calzada-Rodriguez JI, Denche-Zamorano AM, Perez-Gomez J, Mendoza-Munoz M, Carlos-Vivas J, Barrios-Fernandez S, et al. Health-Related Quality of Life and Frequency of Physical Activity in Spanish Students Aged 8-14. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(17):9418. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18179418>. PMID: 34502002; PMCID: PMC8430964.

23. Denche-Zamorano A, Pastor-Cisneros R, Moreno-Moreno L, Carlos-Vivas J, Mendoza-Munoz M, Contreras-Barraza N, Gil-Marín M, et al. Physical Activity Frequency and Health-Related Quality of Life in Spanish Children and Adolescents with Asthma: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(21):14611. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192114611>. PMID: 36361489; PMCID: PMC9658524.

24. O'Loughlin R, Hiscock H, Pan T, Devlin N, Dalziel K. The relationship between physical and mental health multimorbidity and children's health-related quality of life. Qual Life Res. 2022;31(7):2119-31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-022-03095-1>. PMID: 35094215; PMCID: PMC9188523.

25. Otto C, Haller AC, Klasen F, Holling H, Bullinger M, Ravens-Sieberer U; BELLA study group. Risk and protective factors of health-related quality of life in children and adolescents: Results of the longitudinal BELLA study. PLoS One. 2017;12(12): e0190363. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190363>. PMID: 29284054; PMCID: PMC5746247.

26. Watts TW, Nguyen T, Carr RC, Vernon-Feagans L, Blair C. Examining the Effects of Changes in Classroom Quality on Within-Child Changes in Achievement and Behavioral Outcomes. Child Dev. 2021;92(4): e439-e456. DOI: <https://doi.org/10.1111/cdev.13552>. PMID: 33782953; PMCID: PMC9279005.

27. Wu XY, Han LH, Zhang JH, Luo S, Hu JW, Sun K. The influence of physical activity, sedentary behavior on health-related quality of life among the general population of children and adolescents: A systematic review. PLoS One. 2017;12(11): e0187668. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187668>. PMID: 29121640; PMCID: PMC5679623.

28. Wang J, Jin W, Shi L, Geng Y, Zhu X, Hu W. Health-Related Quality of Life in Children: The Roles of Age, Gender and Interpersonal Trust. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(22):15408. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192215408>. PMID: 36430127; PMCID: PMC9690605.

29. Villafaina S, Tapia-Serrano MA, Vaquero-Solis M, Leon-Llamas JL, Sanchez-Miguel PA. The Role of Physical Activity in the Relationship between Satisfaction with Life and Health-Related Quality of Life in School-Age Adolescents. Behav Sci (Basel). 2021;11(9):121. DOI: <https://doi.org/10.3390/bs11090121>. PMID: 34562959; PMCID: PMC8467321.

## ЗДОРОВ'ЯЗБЕРІГАЮЧІ ПРОГРАМИ, ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ТА ПСИХОСОЦІАЛЬНЕ БЛАГОПОЛУЧЧЯ ЯК ЧАСТИНА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

*Н. І. Ковтюк, Ю. Ю. Ходзінська, Ю. М. Нечитайло, І. Д. Шкробанець*

Буковинський державний медичний університет  
(м. Чернівці, Україна)

### Резюме.

Сприятливе шкільне середовище та рівень фізичної активності є ключовим до покращення здоров'я в цілому та якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (ЯЖПЗ) дитячого населення. Регулярна фізична активність у школярів сприяє покращанню фізичної форми, вищому серцево-метаболічному рівню, психічному здоров'ю та психосоціальному благополуччю.

Метою дослідження було вивчити вплив здоров'язберігаючої шкільної програми на якість життя дітей, особливо на психічне здоров'я.

**Матеріал і методи.** Проведено дослідження за участю 79 здорових школярів 11-12 років. Основна група дітей (32 особи) була залучена до спеціальної оздоровчої шкільної програми протягом одного року та отримані результати порівнювалися з даними контрольної групи (47 дітей). Для оцінки ЯЖПЗ загальний опитувальник SF-87 був використаний з особливою увагою до психологічного благополуччя, самооцінки та загального психічного здоров'я. При проведенні досліджень зберігалися рекомендовані принципи біоетики.

**Результати.** Застосована шкільна програма була спрямована на розвиток фізичної активності та оздоровлення дітей і поєднувалася зі співпрацею дітей в іграх та виконанні спільних завдань. Загальний рівень ЯЖПЗ був дещо кращим, показники психічної та психосоціальної самооцінки були достовірно вищими в основній групі ніж в контрольній (80,6±2,8% проти 68,2±3,3%,  $p<0,05$ ). За попередній місяць діти основної групи відчували себе краще в навчанні, у вмінні займатися спортом, у навичках розмовляти та дружити з іншими, ладнати в родині.

**Висновки.** Це дослідження надає докази, що підтверджують ефективність шкільних програм зі збереження здоров'я, які покращують фізичну активність і позитивно впливають на якість життя дітей, особливо на психічне здоров'я та психосоціальну самооцінку.

**Ключові слова:** діти; здоров'язберігаючі шкільні програми; якість життя; фізична активність; психологічне здоров'я.

**Contact Information:**

**N. Kovtyuk** – MD, PhD, DMSci, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** nkovtyuk@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7917-5003>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218174342>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-4361-2017>

**Y. Khodzinska** – PhD Student, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** khodzinska.yuliana@bsmu.edu.ua

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4137-1073>

**Yu. Nechytailo** – MD, PhD, DMSci, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** nechytailo.yuri@bsmu.edu.ua

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

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

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-4404-2017>

**I. Shkrobanets** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Medical and Organizational Management, National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kiev, Ukraine)

**e-mail:** shkrobanetsmail@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2778-2463>

**Контактна інформація:**

**Ковтюк Н. І.** – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці, Україна.

**e-mail:** nkovtyuk@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7917-5003>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218174342>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-4361-2017>

**Ходзінська Ю. Ю.** – аспірантка кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

**e-mail:** khodzinska.yuliana@bsmu.edu.ua

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4137-1073>

**Нечитайло Ю. М.** – д.мед.н., професор, зав. кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці, Україна.

**e-mail:** nechytailo.yuri@bsmu.edu.ua

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

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

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-4404-2017>

**Шкробанець І. Д.** – д.мед.н., професор, начальник лікувально-організаційного управління Національної академії медичних наук України, м. Київ, Україна.

**e-mail:** shkrobanetsmail@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2778-2463>



Received for editorial office on 27/06/2025  
Signed for printing on 25/09/2025

UDC: 616.248-036.12-06:616.24-036.12-07:577.1  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.23

*N. Fayzullaeva*<sup>1</sup>, *T. Aripova*<sup>1</sup>, *A. Raufov*<sup>1</sup>,  
*A. Kayumov*<sup>1</sup>, *Sh. Mukhtorov*<sup>1</sup>,  
*B. Khamdamov*<sup>2</sup>, *S. Davlatov*<sup>2</sup>

Institute of Human Immunology and Genomics of the  
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan<sup>1</sup>  
(Tashkent, Uzbekistan),  
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn  
Sino<sup>2</sup> (Bukhara, Uzbekistan)

# ASTHMA–CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OVERLAP: IMMUNOBIOCHEMICAL MARKERS, OXIDATIVE STRESS, KLOTHO PROTEIN AND THEIR ROLE IN OPTIMIZING PULMONARY HYPERTENSION DIAGNOSTICS

## Summary.

*The overlap of bronchial asthma and Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with more severe disease progression and earlier onset of pulmonary hypertension (PH), necessitating novel diagnostic approaches.*

**Objective.** *To optimize the diagnosis of pulmonary hypertension in patients with asthma–COPD overlap (ACO) using immunobiochemical markers, oxidative stress parameters, and Klotho protein measurement.*

**Materials and Methods.** *A total of 120 patients were examined (asthma, n = 45, COPD, n = 50, ACO, n = 25) using clinical, instrumental, and immunobiochemical assessment (IL-4, IL-18, TNFα, VEGF-A, Klotho, SOD).*

**Compliance with ethical standards.** *Written informed consent was obtained from all patients prior to their participation in the study. All procedures were approved by the Ethics Committee of the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Protocol № . 2025-0003) and were conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki adopted in October 2024 at the 75th General Assembly of the World Medical Association.*

*Statistical analyses were performed using SPSS 26.0. Data are presented as arithmetic mean (M) ± standard deviation (SD) or standard error of the mean (m). Differences were evaluated using Student's t-test and the Mann–Whitney U-test. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.*

**Funding:** *This work was carried out within the framework of the research plan of the Bukhara State Medical Institute (05.2022 DSc.135) entitled «Development of new approaches to early diagnosis, treatment, and prevention of pathological conditions affecting the health of the population of the Bukhara region after COVID-19 (2022-2026)», as well as on the basis of baseline funding of the research project of the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan «Immunobiochemical and molecular-genetic diagnostics of the cardiorespiratory system in patients with overlapping bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the experimental setting» (Protocol No. 2, 2024).*

**Results.** *In ACO patients, mean pulmonary artery pressure was 1.8-fold higher compared with asthma patients ( $24.0 \pm 2.1$  vs  $13.3 \pm 1.7$  mmHg,  $p < 0.01$ ). IL-18 levels were 3.4-fold higher than in controls ( $252.6 \pm 12.3$  vs  $73.8 \pm 6.4$  pg/mL,  $p < 0.001$ ). Klotho protein concentration in ACO with PH exceeded control values by 6.4-fold ( $42.3 \pm 3.1$  vs  $6.54 \pm 0.72$  pg/mL,  $p < 0.001$ ), indicating a compensatory response.*

**Conclusion.** *The combined clinical and immunobiochemical data confirm the hypothesis that the overlap of bronchial asthma and COPD is associated with the most severe course and rapid development of pulmonary hypertension. Immunobiochemical markers, including cytokine profiles, oxidative stress indicators, and Klotho levels, provide valuable tools for improving the accuracy of diagnosis and prognosis in asthma–COPD overlap patients.*

**Keywords:** *Asthma; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Overlap; Pulmonary Hypertension; Cytokines; Klotho Protein; Oxidative Stress; Diagnostics.*

## Introduction

The overlap of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represents a significant challenge in modern pulmonology. This clinical phenotype combines the features of both conditions and is associated with a more severe course and poorer prognosis. Patients with BA/COPD overlap experience frequent exacerbations, accelerated decline in lung function, and an increased risk of disability [1–4]. Diagnostics is complicated by overlapping clinical and functional characteristics of the diseases. These factors highlight the need for novel biomarkers and methods to assess pathogenesis in order to optimize diagnostics and therapy [5, 6].

Immunobiochemical studies have demonstrated that systemic inflammation, characterized by activation of proinflammatory cytokines, increased oxidative stress, and disruption of the antioxidant system plays a central role in the development of BA/COPD overlap. Oxidative stress

contributes to the progression of broncho-obstruction, endothelial injury, and the development of pulmonary hypertension. Recently, the Klotho protein has attracted considerable attention due to its antioxidant, anti-inflammatory, and cytoprotective properties [7–10]. Reduced Klotho levels are associated with impaired lung function, vascular dysfunction, and an increased risk of pulmonary hypertension. Consequently, Klotho measurement may serve as a novel diagnostic and prognostic tool for BA/COPD overlap [11–14].

Pulmonary hypertension in BA/COPD overlap patients arises from chronic inflammation, hypoxia, and endothelial dysfunction. Evaluation of immunobiochemical markers in this context enables early diagnosis and guides the selection of optimal therapy [15–18]. Assessment of cytokine profiles, oxidative stress levels, and Klotho concentration can support risk stratification and facilitate a personalized approach. This strategy can reduce the

incidence of complications and improve the effectiveness of pharmacotherapy [19, 20]. Consequently, investigating the pathogenetic mechanisms of BA/COPD overlap remains a critical task in contemporary medicine.

**Objective of the study:** To optimize the diagnosis of pulmonary hypertension in patients with bronchial asthma–COPD overlap based on analysis of immunobiochemical markers, assessment of oxidative stress, and Klotho measurement.

### Materials and methods of the study

The study included 120 patients treated in the pulmonology and allergology departments of the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center between 2021 and 2024, divided into three groups: Group I (n = 45) – patients with bronchial asthma (BA); Group II (n = 50) – patients with COPD; Group III (n = 25) – patients with BA/COPD overlap. Inclusion criteria were age 18–70 years and a clinically and instrumentally confirmed diagnosis. Exclusion criteria included oncological diseases, decompensated cardiovascular conditions, and acute infections.

Clinical and functional diagnostics were performed according to GINA and GOLD 2022 recommendations, including spirometry, bronchodilator testing, and echocardiography for pulmonary hypertension assessment. Pulmonary hypertension (PH) severity was classified according to Rybakov M. K., 2008: mean pulmonary artery pressure (MPAP) of 20–40 mmHg indicated moderate PH, 40–60 mmHg – significant PH, and >60 mmHg – severe PH.

Immunobiochemical analyses included measurement of IL-4, IL-18, TNF- $\alpha$ , VEGF-A, Klotho, and superoxide dismutase (SOD) levels.

Cytokines and Klotho protein in blood serum were measured using a three-stage «sandwich» ELISA method with Vector-Best reagents (Novosibirsk, Russian Federation).

Statistical analyses were performed using SPSS 26.0. Data are presented as arithmetic mean (M)  $\pm$  standard deviation (SD) or standard error of the mean (m). Differences were evaluated using Student's t-test and the

Mann–Whitney U-test. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

**Compliance with ethical standards.** Written informed consent was obtained from all patients prior to their participation in the study. All procedures were approved by the Ethics Committee of the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Protocol №. 2025-0003) and were conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki adopted in October 2024 at the 75th General Assembly of the World Medical Association.

**Funding:** This work was carried out within the framework of the research plan of the Bukhara State Medical Institute (05.2022 DSc.135) entitled «Development of new approaches to early diagnosis, treatment, and prevention of pathological conditions affecting the health of the population of the Bukhara region after COVID-19 (2022–2026)», as well as on the basis of baseline funding of the research project of the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan «Immunobiochemical and molecular-genetic diagnostics of the cardiorespiratory system in patients with overlapping bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the experimental setting» (Protocol No. 2, 2024).

### Results of the study

The mean age of patients with bronchial asthma was  $41.2 \pm 2.4$  years, which was significantly lower by a factor of 1.17 compared with patients with COPD ( $48.3 \pm 2.1$  years). Comparison between the BA group and the BA/COPD overlap group, where the mean age was  $53.4 \pm 2.6$  years, showed that patients with overlap were 1.30 times older than those with BA and, on average, 1.11 times older than those in the COPD group.

Analysis of gender distribution revealed a predominance of females in the BA and overlap groups, whereas a higher proportion of males was observed in the COPD group. This pattern may be associated with higher smoking prevalence among men (Fig. 1).

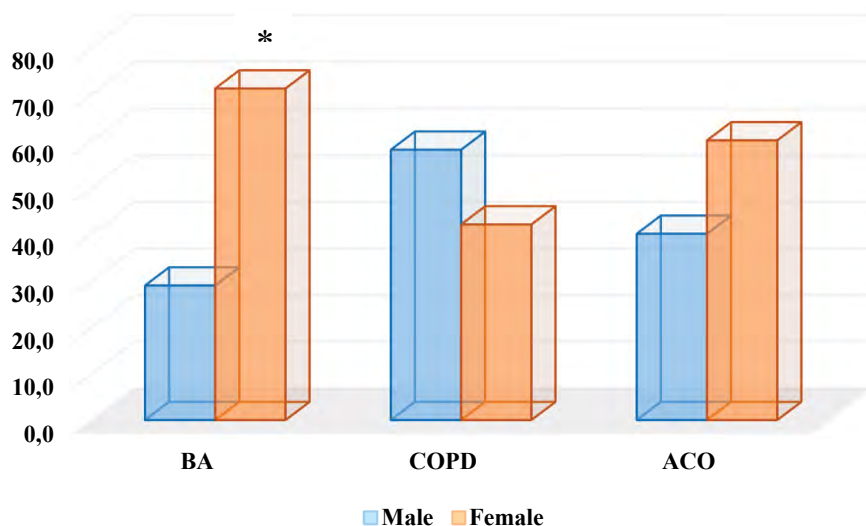


Fig. 1. Gender distribution of patient groups (%), (\*P≤0.05)

The duration of the disease in BA patients was  $15.2 \pm 1.4$  years, which was 1.74 times higher ( $p < 0.05$ ) than in the COPD group ( $8.71 \pm 0.9$  years) and 2.08 times ( $p < 0.001$ ) higher in the BA /COPD overlap group ( $7.32 \pm 0.8$  years), indicating a longer course of asthma compared with other phenotypes.

Analysis of complaints revealed that in patients with BA/COPD overlap, the frequency of dyspnea was 72.0%, 1.70 times higher than in BA (42.2%,  $p < 0.05$ ) and slightly higher than in COPD (68.0%, 1.06 times). Skin pallor in the ACO group was observed in 64.0%, exceeding BA by 1.20 times (53.3%) but not significantly different from COPD (62.0%). Cyanosis of the nasolabial triangle was 2.05 times more frequent than in BA (64.0% versus 31.1%,  $p < 0.05$ ), and 1.14 times more frequent than in COPD (56.0%). Chest pain in patients with decussation was observed in 52.0%, 3.33 times more frequent than in BA (15.6%,  $p < 0.001$ ) and 1.37 times more frequent than in COPD (38.0%). Complaints of weakness were noted in 68.0% of ACO patients, 2.79 times higher than in BA (24.4%,  $p < 0.001$ ) and 1.09 times higher than in COPD (62.0%). Sweating was observed 4.95 times more often than in BA (44.0% versus 8.89%,  $p < 0.001$ ) and 1.47 times more often than in COPD (30.0%). Appetite decrease was most pronounced in ACO (80.0%), 2.25 times higher than in BA (35.6%,  $p < 0.001$ ) and 1.60 times higher than in COPD (50.0%,  $p < 0.05$ ).

Analysis of concomitant pathology in patients with overlapping asthma and COPD revealed that the frequency of concomitant hypertension (HT) reached 68.0%, 4.36 times higher than in BA (15.6%,  $p < 0.001$ ) and 1.31 times higher than in COPD (52.0%). Coronary heart disease (CHD) was also observed predominantly in BA (68.0%), 2.04 times more common than in asthma (33.3%,  $p < 0.01$ ) and 1.48 times more common than in COPD (46.0%). Gastrointestinal diseases were identified in 44.0% of ACO patients, exceeding BA by 1.98 times (22.2%,  $p < 0.05$ ) and COPD by 1.16 times (38.0%). ENT pathology was more common in BA (66.7%) and ACO (60.0%), whereas in COPD it was significantly less frequent (46.0%). Anemia in overlap patients was detected 2.31 times more often than in BA (36.0% versus 15.6%,  $p < 0.01$ ), and 1.20 times more often than in COPD (30.0%). Among endocrine disorders, prevalence was highest in COPD (38.0%), 2.44 times higher than in BA (15.6%), while ACO patients had an intermediate rate (28.0%). The smoking factor was of particular importance: it was present in the majority of ACO and COPD patients (84.0%), 12.6 times higher than in BA (6.67%,  $p < 0.001$ ), confirming its key role in the pathogenesis of COPD and bronchial asthma overlap.

In patients with BA/COPD overlap, complications were detected significantly more often than in isolated forms of the diseases. Thus, respiratory failure in BA/COPD overlap occurred in 80.0%, 2.00 times more frequently than in BA (40.0%,  $p < 0.001$ ), and 1.54 times more frequently than in COPD (52.0%,  $p < 0.05$ ).

Cardiovascular pathology deserves particular attention: pulmonary heart disease was most pronounced in ACO (68.0%), 4.36 times higher than in BA (15.6%,  $p < 0.001$ ), and 1.36 times higher than in COPD (50.0%). Chronic heart failure (CHF) was recorded in 76.0% of COPD patients,

2.44 times higher than in BA (31.1%,  $p < 0.001$ ), while in ACO its frequency was 56.0%, occupying an intermediate position relative to BA. It is noteworthy that radiographic signs of emphysema were more often recorded in COPD (68.0%), minimal in BA (13.3%, 5.11 times less,  $p < 0.001$ ), and 52.0% in ACO, indicating pronounced remodeling of lung tissue. These results demonstrate that in BA/COPD overlap, complications develop more frequently than in isolated BA, with cardiovascular pathology (pulmonary heart disease and CHF) acting as the leading component in the clinical picture.

Next, we analyzed echocardiographic data of the right heart in the examined patient groups. Mean pulmonary artery pressure was lowest in the control group ( $10.0 \pm 0.61$  mm Hg) and patients with BA ( $13.3 \pm 0.72$  mm Hg), whereas in COPD ( $26.0 \pm 1.21$  mm Hg) and ACO ( $24.0 \pm 1.13$  mm Hg) it increased by 1.95 and 1.80 times compared with BA ( $p < 0.05$ ), reflecting the development of pulmonary hypertension. Pulmonary artery diameter in COPD patients ( $26.0 \pm 0.81$  mm) was 1.32 times higher than in the control group ( $20.0 \pm 0.52$  mm) and 1.17 times higher than in BA ( $22.2 \pm 0.63$  mm). In ACO ( $24.0 \pm 0.72$  mm), expansion was also observed compared to the control (1.21 times). Right atrial dimensions showed similar changes: height in COPD and ACO ( $44.0 \pm 1.22$  mm) exceeded the control ( $40.0 \pm 1.00$  mm) by 1.12 times. The transverse dimension was highest in COPD ( $34.0 \pm 1.01$  mm), 1.17 times greater than in BA ( $28.9 \pm 0.62$  mm) and 1.13 times greater than in the control ( $30.0 \pm 0.71$  mm). The parasternal dimension of the right ventricle in COPD ( $30.0 \pm 1.0$  mm) was 1.2 times larger than in the control ( $25.0 \pm 0.62$  mm), and the apical dimension increased to  $38.0 \pm 1.17$  mm versus  $35.0 \pm 0.94$  mm in the control (1.09 times). Interestingly, right ventricular wall thickness decreased: in COPD and ACO ( $4.01 \pm 0.24$  mm), it was 1.25 times lower than the control ( $5.02 \pm 0.34$  mm), indicating dystrophic myocardial changes due to chronic overload (Fig. 2).

Thus, the most pronounced structural and functional changes in the right heart and signs of pulmonary hypertension were detected in COPD (46%,  $n=23$ ) and ACO (56%,  $n=14$ ), whereas in BA (28.9%  $n=13$ ) these changes were minimal.

The next stage of our research was to conduct an immunological examination of the patient groups.

Cytokine profile analysis showed that the IL-4 levels in the BA group ( $25.3 \pm 1.21$  pg/mL) were significantly higher than in the control values ( $9.36 \pm 0.62$  pg/mL) by 2.7 times ( $p < 0.001$ ), and in BA complicated by pulmonary hypertension ( $29.3 \pm 1.43$  pg/mL); they further increased by 1.16 times compared to BA without complications. This reflects the activation of the Th2 component of immunity, contributing to the maintenance of chronic inflammation and remodeling of the airways.

IFN- $\gamma$  showed opposite dynamics: in BA ( $13.5 \pm 0.84$  pg/mL), levels decreased relative to the control ( $17.5 \pm 0.92$  pg/mL) by 1.30 times, and in BA with PH ( $11.3 \pm 0.71$  pg/mL) by 1.55 times ( $p < 0.05$ ). A decrease in IFN- $\gamma$  indicates weakening of the Th1 response, shifting the balance toward Th2-mediated reactions.

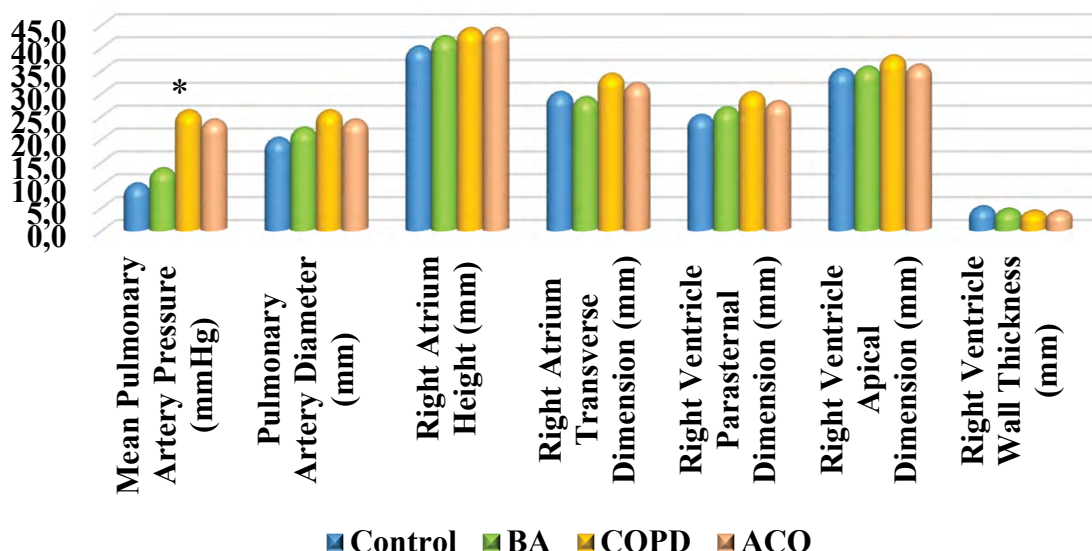


Fig. 2. Analysis of echocardiography data in the examined subjects, (\* $P \leq 0.05$ )

IL-18 increased significantly: in the BA group ( $193.2 \pm 9.4$  pg/mL), it exceeded the control ( $73.8 \pm 5.11$  pg/mL) by 2.62 times ( $p < 0.001$ ), and in BA with PH ( $237.5 \pm 11.2$  pg/mL) by 3.21 times ( $p < 0.001$ ), confirming the role of IL-18 in activating inflammatory cascades and endothelial dysfunction.

TNF- $\alpha$  showed a significant increase: in BA ( $36.8 \pm 1.8$  pg/mL), levels were 2.02 times higher than in the control ( $18.3 \pm 1.1$  pg/mL) ( $p < 0.001$ ), and in BA with PH ( $48.8 \pm 2.3$  pg/mL), 2.71 times higher ( $p < 0.001$ ). This cytokine promotes chronic inflammation, apoptosis activation, and lung tissue remodeling.

The angiogenesis factor VEGF-A in BA ( $170.3 \pm 8.22$  pg/mL) exceeded the control ( $154.8 \pm 7.91$  pg/mL) by 1.12 times, whereas in PH ( $195.6 \pm 9.1$  pg/mL), its concentration was 1.26 times higher, indicating activation of angiogenic mechanisms as a compensatory response to hypoxia.

The endothelial marker EN1 in BA ( $1.53 \pm 0.08$  pg/mL) was 1.92 times higher than in the control ( $0.82 \pm 0.05$  pg/mL) ( $p < 0.001$ ), and in BA with PH ( $2.53 \pm 0.12$  pg/mL) it was 3.11 times higher ( $p < 0.001$ ), indicating pronounced endothelial dysfunction.

Of particular interest is the Klotho protein, the concentration of which in BA ( $17.6 \pm 0.92$  pg/mL) exceeded the control ( $6.54 \pm 0.41$  pg/mL) by 2.72 times ( $p < 0.001$ ), and in BA with PH ( $21.3 \pm 1.13$  pg/mL) by 3.31 times ( $p < 0.001$ ). Its increase can be interpreted as an adaptive protective mechanism aimed at reducing oxidative stress and slowing vascular remodeling.

Superoxide dismutase (SOD) activity in the BA group ( $1203.7 \pm 45.6$  pg/mL) and BA with PH ( $1002.5 \pm 41.8$  pg/mL) was reduced compared with the control ( $1503.7 \pm 52.4$  pg/mL) by 1.25 and 1.5 times, respectively ( $p < 0.05$ ), reflecting depletion of antioxidant protection and increased oxidative stress processes (Fig. 3).

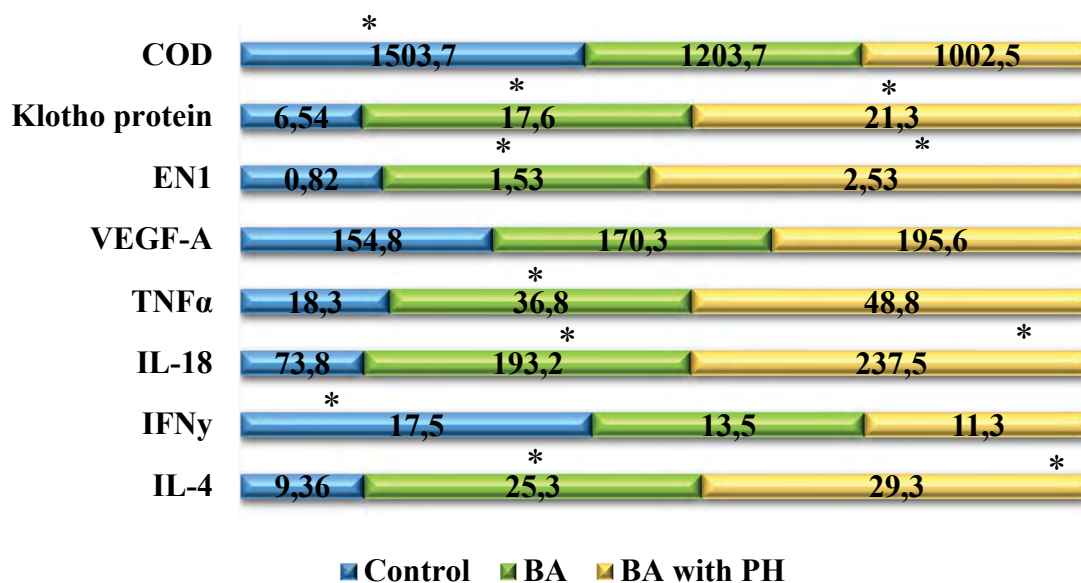


Fig. 3. Immunobiochemical markers in the examined groups with BA (pg/mL,  $P \leq 0.05$ )

Thus, BA, especially when complicated by pulmonary hypertension, is accompanied by a shift in the immune response towards anti-inflammatory reactions, activation of angiogenesis, endothelial dysfunction, and decreased antioxidant potential. An increase in the Klotho levels can be considered a compensatory mechanism aimed at limiting the damaging effects of inflammation and hypoxia.

Immunological studies were then conducted by dividing each group into subgroups with or without pulmonary hypertension.

Analysis of the cytokine profile revealed that the IL-4 concentration in patients with COPD was  $15.5 \pm 0.92$  pg/mL, 1.66 times higher than in the control group ( $9.36 \pm 0.61$  pg/mL) ( $p < 0.05$ ). In the COPD subgroup with pulmonary hypertension, it increased to  $18.6 \pm 1.12$  pg/mL, 1.99 times higher than the control ( $p < 0.001$ ).

Conversely, IFN- $\gamma$  levels tended to decrease: in COPD ( $12.2 \pm 0.72$  pg/mL), they were 1.43 times lower than in the control ( $17.5 \pm 0.91$  pg/mL), and in COPD with PH ( $10.6 \pm 0.62$  pg/mL) 1.65 times lower ( $p < 0.05$ ).

IL-18 increased significantly: in the COPD group, levels were  $215.6 \pm 10.4$  pg/mL, 2.9 times higher than in the control ( $73.8 \pm 5.15$  pg/mL,  $p < 0.001$ ), and in PH  $272.3 \pm 12.2$  pg/mL, 3.71 times higher than the norm ( $p < 0.001$ ).

A significant increase was also noted for TNF- $\alpha$ : in COPD ( $42.3 \pm 2.12$  pg/mL), levels exceeded the control ( $18.3 \pm 1.11$  pg/mL) by 2.31 times ( $p < 0.001$ ), and in COPD with PH ( $64.7 \pm 3.21$  pg/mL) by 3.52 times ( $p < 0.001$ ), confirming the role of TNF- $\alpha$  in maintaining inflammation, cellular damage, and vascular wall remodeling.

VEGF-A, a key angiogenesis factor, increased moderately: in COPD  $201.4 \pm 9.32$  pg/mL, 1.31 times higher than the control ( $154.8 \pm 7.93$  pg/mL), and in PH  $257.6 \pm 11.5$  pg/mL, 1.67 times higher than the control values ( $p < 0.05$ ).

The endothelial activation marker EN1 in COPD patients was  $2.12 \pm 0.12$  pg/mL, 2.62 times higher than the control ( $0.82 \pm 0.04$  pg/mL,  $p < 0.001$ ). In COPD with PH, it reached  $3.42 \pm 0.17$  pg/mL, 4.24 times higher than the norm ( $p < 0.001$ ), reflecting progression of endothelial dysfunction.

Klotho protein levels in COPD were  $30.5 \pm 1.62$  pg/mL, 4.71 times higher than the control ( $6.54 \pm 0.42$  pg/mL,  $p < 0.001$ ). In COPD with PH, levels increased to  $37.6 \pm 1.92$  pg/mL, 5.73 times higher than the control level ( $p < 0.001$ ).

Superoxide dismutase (SOD) activity in COPD patients ( $951.6 \pm 42.1$  pg/mL) and in those with COPD and PH ( $910.7 \pm 39.8$  pg/mL) was lower than in the control group ( $1503.7 \pm 52.4$  pg/mL) by 1.58 and 1.65 times, respectively ( $p < 0.05$ ) (Fig. 4).

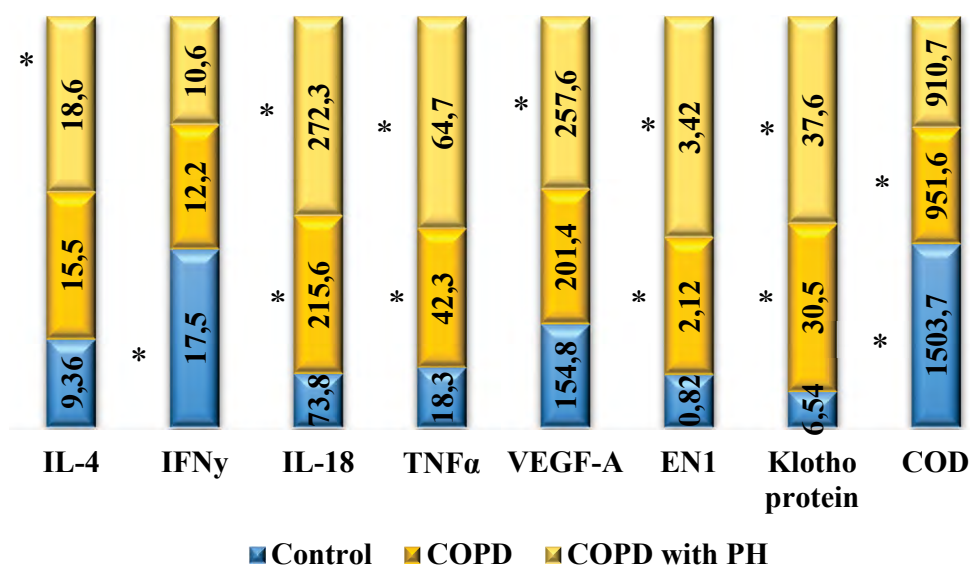


Fig. 4. Immunobiochemical markers in the examined groups with COPD (pg/mL, \* $P \leq 0.05$ )

Overall, these results demonstrate that COPD, particularly when complicated by pulmonary hypertension, is associated with pronounced inflammatory shifts, activation of angiogenesis, and endothelial dysfunction, accompanied by decreased antioxidant potential. Increased Klotho protein reflects an adaptive response of the organism.

In patients with overlapping asthma and COPD (ACO), IL-4 levels were  $32.3 \pm 1.62$  pg/mL, 3.45 times higher than in the control ( $9.36 \pm 0.61$  pg/mL,  $p < 0.001$ ). In ACO with PH, levels increased to  $37.5 \pm 1.92$  pg/mL, 4.01 times higher than the norm ( $p < 0.001$ ).

IFN- $\gamma$  concentration decreased: in ACO, levels were  $11.8 \pm 0.72$  pg/mL, 1.48 times lower than the control ( $17.5 \pm 0.91$  pg/mL), and in ACO with PH,  $9.34 \pm 0.62$  pg/mL, 1.87 times lower than the norm ( $p < 0.05$ ).

IL-18 increased significantly: in ACO, levels were  $252.6 \pm 12.8$  pg/mL, 3.44 times higher than the control ( $73.8 \pm 5.13$  pg/mL,  $p < 0.001$ ). In ACO with PH, concentration reached  $312.1 \pm 14.5$  pg/mL, 4.22 times higher than the norm ( $p < 0.001$ ).

TNF- $\alpha$  also showed a significant increase: in ACO, levels were  $56.5 \pm 2.62$  pg/mL, 3.11 times higher than the control ( $18.3 \pm 1.13$  pg/mL) ( $p < 0.001$ ), and in ACO with PH,  $72.2 \pm 3.31$  pg/mL, 3.94 times higher than the norm ( $p < 0.001$ ).

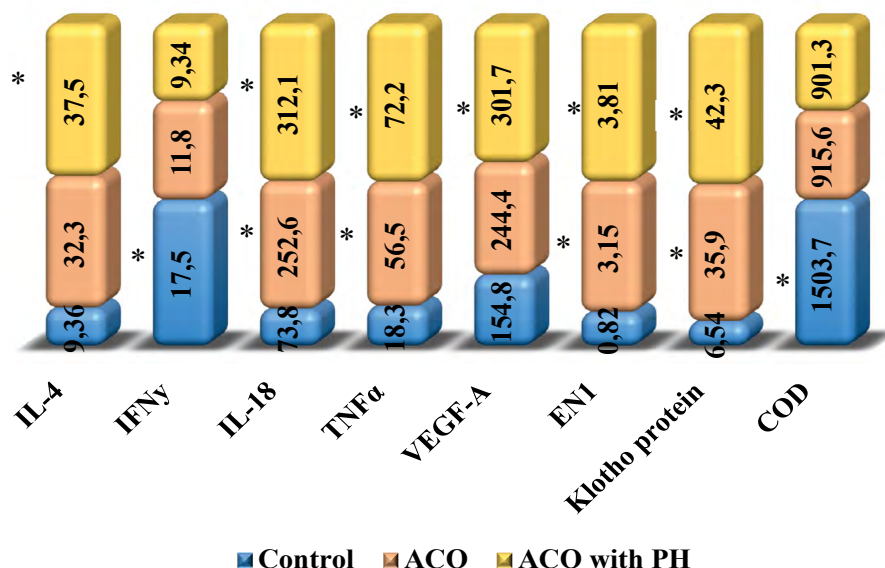
VEGF-A concentrations in ACO were  $244.4 \pm 10.2$  pg/mL, 1.58 times higher than the control ( $p < 0.05$ ), and in PH  $301.7 \pm 12.7$  pg/mL, 1.95 times higher than the norm ( $p < 0.05$ ), indicating active stimulation of angiogenesis and remodeling of pulmonary vessels characteristic of pulmonary hypertension.

The endothelial dysfunction marker EN1 in ACO was  $3.15 \pm 0.15$  pg/mL, 3.82 times higher than the control ( $p < 0.001$ ), and in ACO with PH  $3.81 \pm 0.18$  pg/mL, 4.61 times higher than the norm ( $p < 0.001$ ).

Klotho protein levels significantly increased: in ACO,  $35.9 \pm 1.75$  pg/mL, 5.53 times higher than the control ( $6.54 \pm 0.44$  pg/mL,  $p < 0.001$ ), and in ACO with PH,

$42.3 \pm 2.03$  pg/mL, 6.55 times higher than the norm ( $p < 0.001$ ).

The activity of the antioxidant enzyme SOD decreased: in patients with ACO it was  $915.6 \pm 40.1$  pg/mL, 1.64 times lower in than the control group ( $1503.7 \pm 52.4$  pg/mL) ( $p < 0.05$ ). In ACO with PH, levels decreased to  $901.3 \pm 38.7$  pg/mL, 1.67 times lower than the norm ( $p < 0.05$ ) (Fig. 5).



**Fig. 5. Immunobiochemical markers in the examined groups with ACO (pg/mL, \* $P \leq 0.05$ )**

Overall, the data confirm that in ACO, particularly when complicated by pulmonary hypertension, pronounced inflammatory and angiogenic changes occur, accompanied by endothelial dysfunction, reduced antioxidant protection, and compensatory increase in Klotho protein. This indicates a complex interaction of immunobiochemical mechanisms in disease pathogenesis and emphasizes the need to consider them when optimizing therapy.

### Discussion of the obtained results

Analysis of clinical data revealed that in patients with bronchial asthma combined with COPD, the disease course is more severe compared with isolated forms. In the overlap group, more rapid decompensation of respiratory function and earlier development of pulmonary hypertension were observed, whereas in patients with only bronchial asthma or COPD, this process progressed more slowly. The presence of overlap was associated with a higher frequency of cardiovascular complications, including pulmonary heart disease and signs of chronic heart failure, confirming the clinical significance of the combined lesion and indicating high risks of disease progression.

Immunological studies have shown that patients with overlap and pulmonary hypertension exhibited the greatest cytokine, manifested as a sharp increase in proinflammatory markers and a decrease in anti-inflammatory factors. IL-18

and TNF- $\alpha$  were significantly higher than in the BA and COPD groups, reflecting active maintenance of chronic inflammation. At the same time, IFN- $\gamma$  levels decreased, indicating suppression of the antiviral component of immunity. Increased VEGF-A synthesis and elevated expression of the endothelial dysfunction marker were accompanied by increased pulmonary artery pressure, directly linking immune disturbances with the development of pulmonary hypertension.

An increase in the Klotho protein levels was also detected in patients with overlap and PH, which can be considered a compensatory mechanism aimed at limiting oxidative stress. However, the magnitude of this response was insufficient, as antioxidant activity remained below control values.

### Conclusion

The combined clinical and immunobiochemical data confirm the hypothesis that the overlap of bronchial asthma and COPD is associated with the most severe course and rapid development of pulmonary hypertension. Assessment of cytokine profiles, oxidative stress indicators, and Klotho levels allows optimization of diagnostics and enhances the accuracy of disease prognosis in clinical practice. These results underscore the importance of early detection of overlap phenotypes and the search for therapeutic strategies targeting immune and endothelial dysfunction.

### References:

1. Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudnikov KV, Petrakovskaya VA, Izyumova GV. Rasprostranennost', zabollevaemost', fenotipy i drugie kharakteristiki tyazhelyy bronkhial'noy astmy v Rossiyskoy Federatsii [Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation]. *Pulmonologiya*. 2018;28(3):341-358. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358> (in Russian)
2. Kitaguchi Y, Yasuo M, Hanaoka M. Comparison of pulmonary function in patients with COPD, asthma-COPD overlap syndrome, and asthma with airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:991-7. DOI: <https://doi.org/10.2147/copd.s105988>. PMID: 27274220; PMCID: PMC4869610.

3. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: a review. JAMA. 2022;327(14):1379-91. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4402>. PMID: 35412560.
4. Ziyadullaev ShKh, Khatamov KhM, Aripova TU, Suyarov AA, Kireev VV, Mutalov BB. Perspektivy sovremennykh issledovaniy i uspekhi v lechenii bronkhial'noy astmy [Prospects of modern research and success in the treatment of bronchial asthma]. Journal of cardiorespiratory research. 2020;2(1):20-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-2-3> (in Russian)
5. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2024;64(4):2401324. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01324-2024>
6. Ehteshami-Afshar S, FitzGerald JM, Doyle-Waters MM, Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(1):11-23. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0472>. PMID: 26688525.
7. Kubysheva N, Boldina M, Eliseeva T, Soodaeva S, Klimanov I, Khaletskaya A, et al. Relationship of Serum Levels of IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , and Lung Function Parameters in Patients With COPD, Asthma-COPD Overlap, and Bronchial Asthma. Mediators Inflamm. 2020;2020(1):4652898. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4652898>. PMID: 32733164; PMCID: PMC7372292.
8. Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, Pedersen S, FitzGerald JM, O'Byrne PM. The global initiative for asthma (GINA): 25 years later. Eur Respir J. 2019;54(2):1900598. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00598-2019>. PMID: 31273040.
9. Yanagisawa S, Ichinose M. Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). Allergol Int. 2018;67(2):172-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.01.002>. PMID: 29433946.
10. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. Eur Respir J. 2019;53(5):1900164. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>. PMID: 30846476.
11. Lepida D, Papathanasiou A, Galiatsou E, Nakos G, Goudevenos I, Koulouras V. The contribution of left heart disease in COPD patients with pulmonary hypertension. Hellenic J Cardiol. 2018;59(3):160-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.02.001>. PMID: 29471029.
12. Pourrashid MH, Dastan F, Salamzadeh J, Eslaminejad A, Edalatfard M. Role of Vitamin D Replacement on Health Related Quality of Life in Hospitalized Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease». Iran J Pharm Res. 2018;17(2):801-10. PMID: 29881436; PMCID: PMC5985196.
13. Shlobin OA, Adir Y, Barbera JA, Cottin V, Harari S, Jutant EM, et al. Pulmonary hypertension associated with lung diseases. Eur Respir J. 2024;64(4):2401200. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01200-2024>. PMID: 39209469; PMCID: PMC11525344.
14. Cosio BG, Dacal D, Perez de Llano L. Asthma-COPD overlap: identification and optimal treatment. Ther Adv Respir Dis. 2018;12:1753466618805662. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753466618805662>. PMID: 30336736; PMCID: PMC6196614.
15. Gu YF, Chen L, Qiu R, Wang SH, Chen P. Development of a model for predicting the severity of chronic obstructive pulmonary disease. Front Med (Lausanne). 2022;9:1073536. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1073536>. PMID: 36590951; PMCID: PMC9800610.
16. Mohiuddin G, Younus M, Hanif A, Tariq W, Azeem S, Kanwal N. Effects of Vitamin D3 as Adjunct Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comparative Cross-Sectional Study. Annals of PIMS-Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Medical University. 2025;21(1):208-13. DOI: <https://doi.org/10.48036/apims.v21i1.1442>
17. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, Lamia B, Montani D, Canuet M, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective French multicenter cohort. J Heart Lung Transplant. 2021;40(9):1009-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.04.021>. PMID: 34218966.
18. Kovacs G, Avian A, Bachmaier G, Troester N, Tomyos A, Douschan P, et al. Severe pulmonary hypertension in COPD: impact on survival and diagnostic approach. Chest. 2022;162(1):202-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.031>. PMID: 35092746; PMCID: PMC10808070.
19. Gredic M, Blanco I, Kovacs G, Helyes Z, Ferdinandy P, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. British journal of pharmacology. 2021;178(1):132-51. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14979>
20. Zhang L, Liu Y, Zhao S, Wang Z, Zhang M, Zhang S, et al. The incidence and prevalence of pulmonary hypertension in the COPD population: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:1365-79. DOI: <https://doi.org/10.2147/copd.s359873>. PMID: 35711174; PMCID: PMC9196913.

## АСТМА – ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ: ІМУНОБІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ, ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС, БЛОК КЛОТО ТА ЇХНЯ РОЛЬ В ОПТИМІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

*Н. Я. Файзуллаєва<sup>1</sup>, Т. У. Аріпова<sup>1</sup>, А. А. Рауфов<sup>1</sup>, А. А. Каюмов<sup>1</sup>, Ш. М. Мухторов<sup>1</sup>, Б. З. Хамдамов<sup>2</sup>, С. С. Давлатов<sup>2</sup>*

**Інститут імунології та геноміки людини Академії наук Республіки Узбекистан<sup>1</sup>  
(м. Ташкент, Узбекистан),  
Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно<sup>2</sup>  
(м. Бухара, Узбекистан)**

### Резюме.

Перебиття бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) пов'язане з більш тяжким перебігом захворювання та більш раннім розвитком легеневої гіпертензії (ЛГ), що вимагає нових діагностичних підходів.

**Мета.** Оптимізувати діагностику легеневої гіпертензії у пацієнтів з перебиттям астми та ХОЗЛ за допомогою імунобіохімічних маркерів, параметрів окисного стресу та вимірювання білка Клото.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 120 пацієнтів (астма, n = 45, ХОЗЛ, n = 50, АСО, n = 25) за допомогою клінічної, інструментальної та імунобіохімічної оцінки (IL-4, IL-18, TNF $\alpha$ , VEGF-A, Klotho, SOD).

Дотримання етичних стандартів. Письмову інформовану згоду було отримано від усіх пацієнтів перед їх участю в дослідженні. Усі процедури були схвалені Етичним комітетом Інституту імунології та геноміки людини НАН Республіки Узбекистан (протокол № 2025-0003) і виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації, ухваленої у жовтні 2024 року на 75-й Генеральній асамблеї Всесвітньої медичної асоціації.

Статистичний аналіз проводився за допомогою SPSS 26.0. Дані представлені у вигляді середнього арифметичного (М)  $\pm$  стандартне відхилення (SD) або стандартна похибка середнього (m). Різниця оцінювалася за допомогою t-критерію Стюдента та U-критерію Манна-Уїтні. Значення p < 0,05 вважалося статистично значущим.

Фінансування. Дане дослідження виконано в рамках плану науково-дослідних робіт Бухарського державного медичного інституту (05.2022 DSc.135) «Розробка нових підходів до ранньої діагностики, лікування та профілактики патологічних станів організму, що впливають на здоров'я населення Бухарського регіону після COVID-19 (2022-2026)», а також на основі базового фінансування теми науково-дослідних робіт Інституту імунології та геноміки людини НАН Республіки Узбекистан «Імунобіохімічна та молекулярно-генетична діагностика кардіореспіраторної системи у хворих із поєднанням бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень в експерименті» (протокол № 2, 2024).

**Результати.** У пацієнтів з АКО середній тиск у легеневій артерії був у 1,8 раза вищим порівняно з пацієнтами з астмою ( $24,0 \pm 2,1$  проти  $13,3 \pm 1,7$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ). Рівень IL-18 був у 3,4 раза вищим, ніж у контрольної групи ( $252,6 \pm 12,3$  проти  $73,8 \pm 6,4$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). Концентрація білка Клото у пацієнтів з АКО та ЛГ перевищувала контрольні значення у 6,4 раза ( $42,3 \pm 3,1$  проти  $6,54 \pm 0,72$  пг/мл,  $p < 0,001$ ), що свідчить про компенсаторну реакцію.

**Висновок.** Комбіновані клінічні та імунобіохімічні дані підтверджують гіпотезу, що перекриття бронхіальної астми та ХОЗЛ пов'язане з найважчим перебігом та швидким розвитком легеневої гіпертензії. Імунобіохімічні маркери, включаючи профілі цитокінів, показники окисного стресу та рівні Klotho, є цінними інструментами для підвищення точності діагностики та прогнозування у пацієнтів з перекриттям астми та ХОЗЛ.

**Ключові слова:** астма; хронічне обструктивне захворювання легень; перекриття; легенева гіпертензія; цитокіни; білок Клото; окиснювальний стрес; діагностика.

#### Contact information:

**Nigora Fayzullaeva** – DSc, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Immunology, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

**e-mail:** nigorafayzullaeva0501@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0007-7045-2829>

**Tamara Aripova** – Academician, Director of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, (Tashkent, Uzbekistan)

**e-mail:** t.aripova@immuno.uz

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0009-3342-8760>

**Scopus ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223045214>

**Alisher Raufov** – PhD, Senior Researcher, Laboratory of Experimental Immunology, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, (Tashkent, Uzbekistan)

**e-mail:** alisherraufovphd@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0009-5929-7930>

**Abrorjon Kayumov** – Junior Researcher, Laboratory of Experimental Immunology, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

**e-mail:** ak90mix@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0002-8043-6762>

**Sherzod Mukhtorov** – PhD, Junior Researcher, Laboratory of Autoimmune Conditions, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, (Tashkent, Uzbekistan)

**e-mail:** muxtorov\_sherzod7775@mail.ru; ak90mix@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0002-4216-1729>

**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>

**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>

#### Контактна інформація:

**Файзуллаєва Нігора Ях'яївна** – доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторією експериментальної імунології Інституту імунології та геноміки людини Академії наук Республіки Узбекистан (м. Ташкент, Узбекистан)

**e-mail:** nigorafayzullaeva0501@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0007-7045-2829>

**Аріпова Тамара Уктамівна** – академік, директор Інституту імунології та геноміки людини Академії наук Республіки Узбекистан (м. Ташкент, Узбекистан)

**e-mail:** t.aripova@immuno.uz

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0009-3342-8760>

**Scopus ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223045214>

**Рауфов Алішер Анварович** – PhD, старший науковий співробітник лабораторії експериментальної імунології Інституту імунології та геноміки людини Академії наук Республіки Узбекистан (м. Ташкент, Узбекистан)

**e-mail:** alisherraufovphd@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0009-5929-7930>

**Каюмов Абдоржон Анварович** – молодший науковий співробітник лабораторії експериментальної імунології Інституту імунології та геноміки людини Академії наук Республіки Узбекистан (м. Ташкент, Узбекистан)

**e-mail:** ak90mix@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0002-8043-6762>

**Мухторов Шерзод Мурод угли** – PhD, молодший науковий співробітник, Лабораторія аутоімунних захворювань, Інститут імунології та геноміки людини, Академія наук Республіки Узбекистан, (Ташкент, Узбекистан)

**e-mail:** muxtorov\_sherzod7775@mail.ru; ak90mix@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0002-4216-1729>

**Хамдамов Бахтієр Заріфович** – завідувач кафедри факультетської та госпітальної хірургії. Доктор медичних наук, професор. Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно (м. 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>

**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>



## АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК: 616.233/.24-007.17-056.3-036-08-053.36

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.24

## ОСОБЛИВОСТІ ДИХАЛЬНОЇ ПІДТРИМКИ НЕМОВЛЯТ З ТЯЖКОЮ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ

**Д. О. Добрянський, А. О. Меньшикова**

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, МОЗ України  
(м. Львів, Україна)

### Резюме.

Покращення показників виживання надзвичайно недоношених немовлят не забезпечило зменшення частоти бронхолегеневої дисплазії (БЛД), яка все ще діагностується у значної частки таких дітей. Незважаючи на наявність декількох ефективних методів профілактики цього захворювання, у частини передчасно народжених немовлят формуються тяжкі форми БЛД, і такі діти можуть потребувати тривалої ендотрахеальної штучної вентиляції легень (ШВЛ). Упродовж останніх років основна увага дослідників та клініцистів була зосереджена на профілактиці БЛД, а лікування пацієнтів зі встановленим тяжким захворюванням переважно було емпіричним. У цьому огляді представлено сучасну концепцію фізіологічно обґрунтованої стратегії ШВЛ у дітей зі встановленим діагнозом тяжкої БЛД, яка відрізняється від підходів, які традиційно використовують під час лікування респіраторного дистрес-синдрому. Допомога немовлятам із тяжкою БЛД потребує застосування моделі лікування хронічного захворювання й іншої мети лікувальних утручань порівняно з використанням стандартних підходів, які переважно практикують у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених щодо пацієнтів з гострою патологією.

**Ключові слова:** бронхолегенева дисплазія; дихальна підтримка; механічна вентиляція легень; передчасно народжені немовлята.

### Вступ

Дослідження, які вивчають ефективність штучної вентиляції легень (ШВЛ) у передчасно народжених дітей, майже виключно зосереджені на гострому періоді захворювань легень, профілактиці їх ушкодження і зменшенні ризику хронічної патології. Набагато менше високоякісних досліджень присвячені лікуванню немовлят із бронхолегеневою дисплазією (БЛД), яка формується або вже наявна. Незважаючи на покращення неонатальної допомоги, за останні кілька десятиліть захворюваність на БЛД помітно не знизилася, частково через краще виживання надзвичайно незрілих дітей, які народжуються на ранній стадії розвитку легень, не мають адекватного антиоксидантного захисту і раптово піддаються впливу вищих концентрацій кисню [1,2]. Тому малоімовірно, що БЛД зникне з відділеній інтенсивної терапії в осяжному майбутньому. Водночас ми продовжуємо стикатися з необхідністю надавати довготривалу дихальну підтримку (ДП) немовлятам з надзвичайно малим гестаційним віком з різним ступенем дихальної недостатності, не маючи надійних доказів, які би підтверджували потенційні клінічні рекомендації.

У цьому відносно інформаційному вакуумі існують значні відмінності клінічної практики і чимало неонатологів продовжують лікувати немовлят з БЛД за допомогою стратегій, які зазвичай використовуються у гострій стадії респіраторного дистрес-синдрому (РДС), незважаючи на важливі відмінності в патофізіологічних особливостях гострої і хронічної фази захворювання легень (табл. 1) [3]. Крім того, часто не усвідомлюється, що завдання ДП необхідно перемістити з акценту на екстубації за першої можливості до визнання того, що після розвитку хронічної хвороби легень

адекватна довгострокова підтримка є необхідною для росту легень й остаточного відновлення.

Трансформація РДС у БЛД відбувається поступово та з різною швидкістю. Водночас, патофізіологічні зміни потребують часу, а тому стратегія вентиляції у надзвичайно незрілих пацієнтів, які залишаються залежними від ШВЛ після перших 2-3 тижнів життя, не має змінюватись раптово. Навпаки, потрібно періодично переоцінювати клінічний стан, показники газообміну та легеневої механіки за даними графічного моніторингу і відповідно коригувати параметри ДП.

Патофізіологічні зміни, що призводять до тяжкої БЛД, є багатфакторними та залишаються не до кінця вивченими та зрозумілими [4]. Водночас відомо, що довгострокова залежність від ШВЛ може формуватися за кількома клінічними сценаріями [5-6]. Відповідно до одного з них після народження швидко прогресує РДС, реакція на введення сурфактанту недостатня, лікування вимагає помірно-високих параметрів ШВЛ; стан таких немовлят ніколи істотно не покращується і поступово формується хронічне захворювання легень. В іншому випадку мова може йти про РДС легкого або середнього ступеня тяжкості з початковим поліпшенням, іноді успішною екстубацією, однак з наступним погіршенням респіраторного статусу, що вимагає повторної інтубації або підвищення параметрів ШВЛ і призводить до хронічної залежності від ШВЛ. У третьому варіанті після народження виявляють відсутні або мінімальні ознаки гострого захворювання легень з незначною кисневою залежністю; дитина переважно потребує неінвазивної ДП або лише інколи короткочасної ШВЛ з мінімальними параметрами, однак згодом респіраторний статус поступово погіршується, знижується прозорість легеневих полів, може виникати потреба в інтубації та поступово збільшується рівень ДП.

Таблиця 1

**Порівняльні початкові параметри вентиляції у гострій (стратегія профілактики ураження легень)  
і хронічній (сформована тяжка БЛД) фазах захворювання легень в новонароджених [3]**

| Параметри вентиляції                                          | Гостра фаза | Хронічна фаза* |
|---------------------------------------------------------------|-------------|----------------|
| Частота вентиляції (/хв)                                      | 40-60       | 12-20          |
| Дихальний об'єм (Vt, мл/кг)                                   | 4-6         | 10-15**        |
| Тривалість вдиху (Ti, секунди)                                | 0,25-0,33   | 0,5-1,0        |
| Співвідношення вдих: видих (I: E)                             | 1:2-1:4     | 1:5            |
| Позитивний тиск наприкінці видиху (PEEP, см H <sub>2</sub> O) | 4-6         | 7-9***         |

*Примітки. \* – синхронізована періодична примусова вентиляція (SIMV) з можливою підтримкою тиском (максимум 12 см H<sub>2</sub>O), цільовим насиченням киснем 93-97% та прийнятною гіперкапнією; \*\* – або відповідно до потреби досягнути достатніх екскурсій грудної клітки; \*\*\* – може бути потрібним вищий тиск залежно від особливостей ураження легень.*

У немовлят із першої групи часто наявні супутня пневмонія або гіпоплазія легень, у них також частіше може виникати легенева гіпертензія. Другий сценарій є найпоширенішим і, ймовірно, є наслідком впливу відносної гіпероксії й ураження незрілих легень, пов'язаного зі штучною вентиляцією [7]. У третьому варіанті можливе прискорене дозрівання легень під дією внутрішньоутробного запального процесу (хоріо-амніоніт або внутрішньоамніальна інфекція) з наступною підвищеною сприйнятливістю незрілих легень до ураження внаслідок ДП після народження [8].

Усі патофізіологічні порушення, характерні для БЛД, можуть не виявлятися до другого місяця життя, проте прогресуюче зростання опору дихальних шляхів (ДШ) може бути очевидним вже в перші 7 днів після народження [9]. Ознаками цього можуть бути виділення секрету із ДШ і нерівномірна вентиляція легень, що призводить до появи мігруючих ателектазів і формування емфізематозних ділянок у легенях на другому-третьому тижні життя [10]. У деяких найменших пацієнтів вже наприкінці першого тижня життя рентгенологічно можуть виявлятися перерозтягнення легень, рецидивні ателектази та неоднорідні ділянки з емфіземою або зниженням прозорості [3]. В екстремально недоношених немовлят, які все ще потребували ШВЛ на третьому тижні життя, встановлено потребу у збільшенні дихального об'єму (ДО), незважаючи на підтримання прийнятної гіперкапнії [11].

#### **Патофізіологічні основи ДП немовлят з БЛД.**

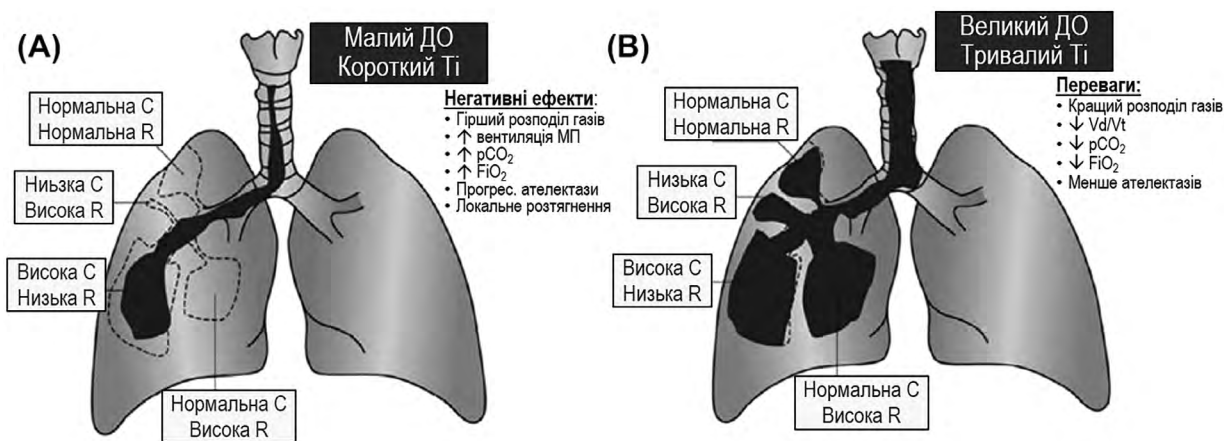
Термін «бронхолегенева дисплазія» характеризує залучення у патологічний процес не лише паренхіми легень, а і ДШ. У більшості немовлят з БЛД переважає обструкція ДШ, але співвідношення між паренхіматозним і бронхіальним ураженням є індивідуальним.

Часто уражуються не лише верхні (проксимальні), але і нижні (дистальні) ДШ, що супроводжується появою різних клінічних симптомів. Ураження слизової і підслизової оболонок верхніх ДШ може бути пов'язаним із тривалою інтубацією трахеї, яка може призвести до стенозу ділянки трахеї під голосовими зв'язками, місцевої обструкції внаслідок утворення гранульоми в отворі бронха або дисфункції голосових зв'язок [12]. Поширеною причиною обструкції верхніх ДШ є також трахеобронхомалія, яка може бути результатом тривалого циклічного розтягування незрілих ДШ. Трахеобронхомалія може призводити до динамічної обструкції ДШ під час видиху, що виявляється експіраторним стридором і аномальними петлями

потік-об'єм в немовлят на ШВЛ [13], або інспіраторним стридором внаслідок колапсу проксимальної ділянки трахеї у дітей, які дихають самостійно. Обструкція нижніх ДШ, яка переважно не реагує на дію бронходилататорів, є результатом поєднання набряку слизової оболонки, гіпертрофії гладких м'язів і підсилення бронхіальної секреції. Важливим додатковим чинником обструкції дрібних ДШ є колапс бронхів і бронхіол, що виникає на тлі зменшеного об'єму легень внаслідок відносно малої кількості альвеол, сполучених із бронхіолами, у легенях дітей з «новою» БЛД [12].

Характерною ознакою хронічної хвороби легень є суттєва неоднорідність ураження паренхіми та ДШ, що призводить до помітних регіональних відмінностей постійної часу. Постійна часу ( $\tau$ ) – це час (виражений у секундах), потрібний для того, щоб альвеолярний тиск (або об'єм, або потік) досяг 63% свого максимального значення у відповідь на зміну тиску у ДШ. Вона розраховується як добуток податливості та опору легень. Отже, саме відмінності у постійних часу визначають функціональну неоднорідність уражених легень, що утруднює їх оптимальну вентиляцію [3, 12, 14].

Ділянки легень з відносно малим опором, які називають «швидкими», здатні відносно швидко наповнюватися і звільнятися, тоді як ділянки з високим опором («повільні»), потребують тривалішого періоду наповнення і ще тривалішого – для звільнення від газу, який потрапив у легені під час вдиху. Висока частота вентиляції з короткою тривалістю вдиху та видиху, яку традиційно використовують в новонароджених з РДС, переважно спрямовує потік газу до «швидких» ділянок, що призводить до збільшення вентиляції мертвого простору, порушення співвідношень вентиляція/перфузія і додаткового ушкодження легень внаслідок надмірного розтягнення їх відносно здорової частини. Крім того, невелика кількість газу, який все-таки потрапляє у «повільні» ділянки, ймовірно, затримується там через подовжену константу часу для видиху і колапс термінальних ДШ на тлі меншого об'єму легень (рис. 1). Звільнення таких легень під час видиху майже повністю залежить від звільнення «повільних» ділянок, яке порушується, якщо тривалість видиху недостатня. Це призводить до накопичення повітря (рис. 2). Отже, менша частота вентиляції і триваліші вдих та видих забезпечують більш рівномірний розподіл газу, запобігають виникненню ателектазів і є суттєвими для оптимізації вентиляції у немовлят зі встановленою БЛД (рис. 1).



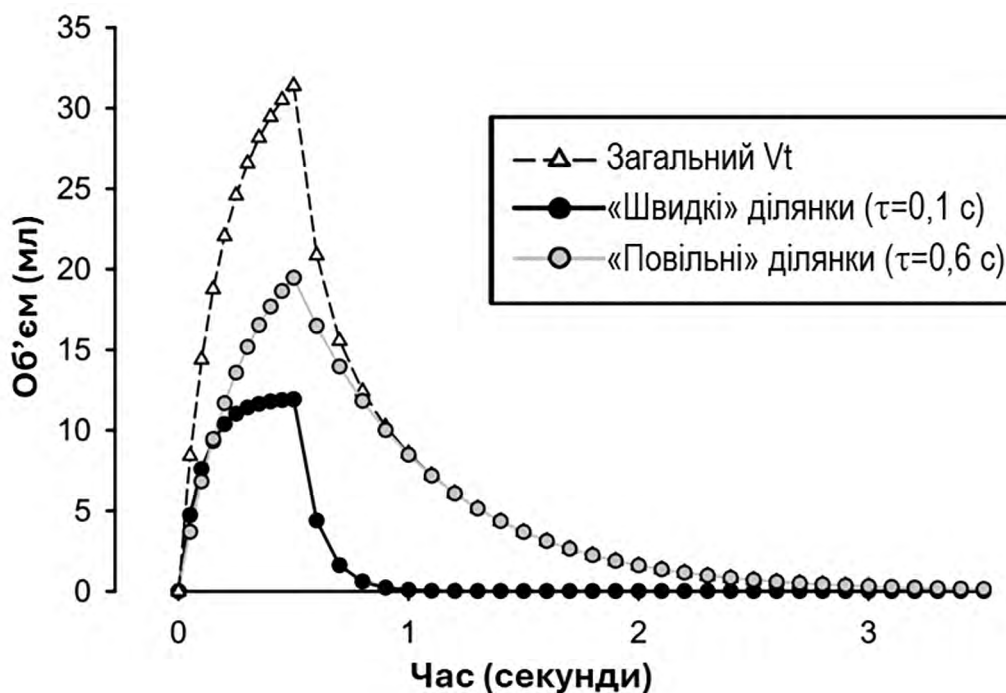
**Рисунок 1. Особливості вентиляції легень у немовлят із БЛД [15].**

Примітки. (А) Ефекти вентиляції з високою частотою, малим ДО і коротким вдихом. (В) Ефекти вентиляції з низькою частотою, великим ДО і тривалим вдихом. Дивись пояснення у тексті. ДО – дихальний об'єм, Ті – тривалість вдиху, С – податливість легень; R – опір (резистентність) легень;  $Vd/Vt$  – співвідношення між вентиляцією мертвого простору і загальною вентиляцією.

Основні відмінності вентиляції дітей з БЛД. В одному з досліджень постійна часу у немовлят з БЛД на тривалій ШВЛ зросла з  $0,14 \pm 0,01$  с на 10-20 дні життя до  $0,33 \pm 0,02$  с у 6 міс і  $0,48 \pm 0,03$  с у віці 1 року [16]. Для видиху 95% ДО необхідні три постійні часу, а для повного видиху потрібен період, який дорівнює п'яти постійним часу. Використовуючи зазначений показник приблизно 0,3 с у 6-місячному віці, для повного видиху необхідна тривалість видиху 1,5 с ( $5 \times 0,3$  с = 1,5 с). Постійні часу вдиху коротші за константи для видиху, але тривалість вдиху має бути не менше 0,5 с. Отже, частота вентиляції у 6-місячної дитини зі встановленим діагнозом тяжкої БЛД не повинна перевищувати 30/хв (оскільки загальна тривалість дихального циклу становить близько 2 с [ $0,5$  с +  $1,5$  с]).

Немовлята старшого віку з тяжкою БЛД можуть потребувати частоти вентиляції до 20/хв ( $60$  с/3 с за цикл [ $0,5$  с +  $2,5$  с] = 20/хв) [12].

Другою важливою відмінністю є необхідність значно більшого ДО. Кілька чинників визначають таку потребу. По-перше, збільшується альвеолярний мертвий простір внаслідок неоднорідності наповнення і накопичення газу у легенях. По-друге, спостерігається збільшення анатомічного мертвого простору, що пов'язано з «набутою трахеомегалією» [17]. Її поява (можливо, тоді без абзацу) не має бути несподіванкою, якщо врахувати, що у гострій фазі РДС використовують частоту вентиляції близько 50/хв, яка розтягує незрілі тканини ДШ 72000 разів за 24 год і більше 1 мільйона разів за 2 тижні [12].



**Рисунок 2. Один дихальний цикл у немовляти з тяжкою БЛД [18].**

Примітки. Трикутники відображають загальний дихальний об'єм ( $V_t$ ) і є сумою відповідних об'ємів у «швидких» та «повільних» ділянках легень;  $\tau$  – постійна часу.

Нарешті, низьку частоту вентиляції потрібно поєднувати з використанням більшого ДО, щоб підтримати адекватну хвилинну вентиляцію (ХВ). Якщо припустити, що така вентиляція становить 250-300 мл/кг/хв, а частота штучної вентиляції обмежена до 20/хв, ДО дорівнюватиме 12,5-15 мл/кг (12,5-15 мл/кг x 20 вентиляцій/хв = 250-300 мл/кг/хв). Фактична ХВ, необхідна для досягнення адекватного кліренсу  $\text{CO}_2$  в конкретного пацієнта, буде залежати від 1) величини фізіологічного мертвого простору (суми альвеолярного й анатомічного мертвого простору); 2) величини альвеолярного «спрощення», що зменшує площу поверхні альвеол, доступну для газообміну; 3) ступеня прийнятної гіперкапнії, що полегшує видалення  $\text{CO}_2$  за рахунок збільшення градієнта дифузії  $\text{CO}_2$ ; і 4) ефективності самостійного дихання [12].

Третя основна відмінність у підході до вентиляції немовлят зі встановленою БЛД порівняно з РДС полягає в необхідності значно вищих рівнів позитивного тиску наприкінці видиху (РЕЕР). Нестабільні термінальні ДШ схильні до колапсу наприкінці видиху, що зменшує експіраторний потік за наявності малого об'єму легень [19]. Колапс верхніх ДШ внаслідок трахеобронхомалатії таким самим чином обмежує інспіраторний потік й аналогічно позитивно реагує на застосування високого РЕЕР. Використання вищого РЕЕР у зв'язку із затримкою повітря видається суперечливим, але є ефективним завдяки підтриманню прохідності ДШ наприкінці видиху і забезпечує повніше звільнення легень, особливо «повільних» ділянок. Високий РЕЕР також необхідний, щоб запобігти колапсу верхніх ДШ під час значних інспіраторних зусиль немовляти з трахеомалатією. Незнання цього часто призводить до невідповідного зниження РЕЕР через помилкове переконання, що накопичення повітря у легенях, яке видно на рентгенограмі, є відображенням надмірного РЕЕР. Насправді, затримка повітря, як правило, є результатом динамічного (або внутрішнього) РЕЕР, що є наслідком недостатньої тривалості видиху та/або колапсу ДШ на тлі малого об'єму легень. У разі використання неадекватного РЕЕР легені залишаються надмірно наповненими і розтягненими (вентиляція відбувається на плоскій верхній частині кривої співвідношення тиск-об'єм і є неефективною), що призводить до зниження їх податливості, збільшення роботи дихання, підвищення опору легневих судин, тахіпное й неефективного газообміну [12]. Коли діафрагма вже відіслана і фіксована внаслідок накопичення повітря у легенях, немовля не в змозі збільшити ДО і може намагатися підтримувати ХВ лише за рахунок пришвидшення дихання, що, як попередньо зазначалося, призводить до нерівномірного розподілу ДО, збільшення вентиляції мертвого простору та порушення співвідношень вентиляція/перфузія. Крім того, високий внутрішній РЕЕР перешкоджає немовляті ініціювати апаратний вдих, що може призводити до нестійкої підтримки тиском і спричинювати відчуття нестачі повітря і збудження.

#### **Загальний підхід до ДП у дітей з тяжкою БЛД.**

Немовлята з тяжкою БЛД можуть підтримувати газообмін у прийнятних межах, одночасно страждаючи

від недостатнього росту паренхіми легень та судин, аномального ремоделювання гладких м'язів легень та ДШ, а також уповільненого відновлення після ушкоджень. Тому для оцінки адекватності ДП потрібно використовувати підхід, який бере до уваги «дитину загалом», а не будь-який окремих показник. Для немовляти з надзвичайно малою масою при народженні та РДС після років досліджень та дискусій, все ще існують суперечливі дані щодо визначення оптимальних цільових  $\text{PaCO}_2$  та  $\text{SpO}_2$ , які би асоціювались з найкращими результатами допомоги. Для немовляти з БЛД такі дані відсутні взагалі [14].

Частина немовлят з тяжкою БЛД потребуватимуть тривалого позитивного тиску та/або кисневої терапії для підтримки достатньої оксигенації та вентиляції. Цього часто можна успішно досягти за допомогою неінвазивних методів, таких як створення постійного позитивного тиску у ДШ (CPAP) або ж застосування назальних канюль з різною швидкістю газового потоку. Незважаючи на те, що чимало немовлят із БЛД добре реагують на позитивний неінвазивний тиск у ДШ, який покращує прохідність останніх, створення позитивного тиску без інтубації трахеї переважно не забезпечує достатньої ДП таких пацієнтів. Уникнення ендотрахеальної вентиляції легень є науково обґрунтованою стратегією профілактики БЛД, проте після встановлення діагнозу тяжкої БЛД потреба забезпечити адекватну ДП для сприяння фізичному розвитку та росту легень має перевагу над уникненням інтубації трахеї та ШВЛ [3,12,14,20].

Допомога немовлятам із тяжкою БЛД потребує застосування моделі лікування хронічного захворювання й іншої мети лікувальних утручань порівняно з використанням стандартних підходів, які переважно практикують у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених щодо пацієнтів з гострою патологією [12,20-21]. Відповідно перша модель передбачає, що БЛД є хронічним станом, який не покращиться за кілька днів і навіть тижнів. Оптимальні довготривалі дихальна і харчова підтримка сприяють росту і розвитку, а також відновленню легень протягом місяців, наближаючи позитивний кінцевий результат.

Ознаки необхідності початку або продовження ШВЛ включають потребу у високих концентраціях кисню, стійкі дихальні розлади, стереотипні рухи головою, втягнення податливих ділянок грудної клітки, тахіпное, часті десатурації, гіперкапнію та сповільнений ріст. Показанням до ШВЛ також, як правило, вважають діагноз легеневої гіпертензії [12]. Ці ознаки можуть бути наявними, незважаючи на адекватний газообмін, підтверджений вимірюваннями вмісту газів у крові. Однак важливо розуміти, що прийнятний газовий склад крові не обов'язково вказує на адекватну ДП [12].

За відсутності доказів, отриманих у відповідних клінічних дослідженнях, які б рекомендували один режим синхронізованої ШВЛ на противагу іншому, вибір методів ДП ґрунтується на описаних вище патофізіологічних особливостях і консенсусі фахівців з досвідом лікування таких немовлят [12, 15, 18, 20]. Синхронізована періодична примусова вентиляція легень (SIMV) з підтримкою тиском (PS) або без неї є найбільш широко використовуваним режимом ДП у цій популяції пацієнтів.

тив. Цей вибір ґрунтується на необхідності триваліших вдиху та видиху і потребі контролювати частоту вентиляції. Допоміжну контрольовану вентиляцію (ACV) або вентиляцію з підтримкою тиском (PSV) також можна успішно використовувати у немовлят з БЛД в якості первинних методів ДП, але вони дозволяють немовляті керувати частотою вентиляції, що може призвести до надмірного циклювання, недостатньої тривалості видиху і накопичення повітря у легенях. Такі режими вентиляції з контрольованим або цільовим об'ємом, як-от вентиляція з гарантованим об'ємом або контрольованим об'ємом, який регулюється тиском, можуть мати переваги з точки зору підтримки стабільнішої ШВЛ в умовах зміни механіки легень. Проте, оскільки такі немовлята переважно потребують набагато більших дихальних об'ємів, ніж ті, до яких звикли неонатологи, у цих режимах не завжди задаються достатньо великі ДО для забезпечення адекватної підтримки [12].

Необхідно визнати, що внаслідок гетерогенності фенотипів БЛД не існує єдиного способу оптимальної ДП всіх немовлят з тяжкою БЛД. Отже, найкращим є індивідуальний підхід з режимом ДП та конкретними його параметрами, які визначені на підставі комплексної оцінки респіраторного статусу конкретної дитини за допомогою рентгенографії органів грудної клітки, параметрів механіки легень й інших візуальних методів оцінювання, якщо потрібно і можливо. Важливим елементом у цьому процесі є повторні оцінювання ефективності обраних режиму і налаштувань на підставі клінічної реакції пацієнта й інформації, отриманої за допомогою графічного моніторингу апарата ШВЛ. Вимірювання тиску газів у крові відіграє обмежену роль, оскільки результати не обов'язково відображають загальний стан дитини і можуть бути спотворені реакцією немовляти на больові відчуття під час забору крові. Ступінь метаболічної компенсації, що відображається рівнем бікарбонатів крові може бути найкращим свідченням стабільного вентиляційного статусу дитини [12]. Вимірювання видихуваного  $\text{CO}_2$  додає значний мертвий простір і є ненадійним у маленьких немовлят загалом [22], тим більше, за наявності патофізіологічно збільшеного мертвого простору і неоднорідної структури легень [23]. Тому на результати цього методу моніторингу не слід покладатися. Статус оксигенації найкраще контролювати за допомогою пульсоксиметрії. Стійкі тахіпноє, ретракції та збудження з періодичними десатураціями свідчать про неоптимальні налаштування параметрів вентиляції. Немовля на адекватній ДП спокійне, почувається комфортно і здатне взаємодіяти з навколишнім середовищем без рутинної потреби в седатії і (або) аналгезії [12,20].

### **Спеціальні рекомендації щодо ШВЛ у дітей з тяжкою БЛД.**

У немовлят з ознаками високого опору ДШ, яким потрібна вентиляція з низькою частотою, SIMV є найкращим режимом. Підтримка тиском самостійних вдихів переважно є доцільною, але слід уникати частоті вентиляції або тахіпноє з накопиченням повітря у легенях. Як вже зазначалось, SIMV з підтримкою тиском є оптимальною для «неоднорідних» легень у дитини з тяжкою БЛД. Дійсно, у багатьох таких немовлят

самостійні вдихи з підтримкою тиском вентилюють «швидкі» ділянки легень з відносно вищою частотою і меншим ДО, тоді як вентиляцію «повільних» ділянок з нижчою частотою і більшим ДО переважно забезпечують апаратні вдихи [12,20].

Якщо використовується режим контрольованого тиску (PC-SIMV), то піковий тиск на вдиху (PIP) необхідно відрегулювати так, щоби досягти початкового ДО 8-10 мл/кг, після чого змінювати параметри вентиляції залежно від реакції дитини. Для немовлят з легшою БЛД може бути достатнім ДО 6-8 мл/кг. Однак, якщо у немовляти зберігається тахіпноє з постійно високою роботою дихання, ймовірно, необхідні вищий PIP і більший ДО, іноді до 12-15 мл/кг, на тлі вентиляції з низькою частотою. Це може визначати потребу використання величин PIP, які виходять за межі рівня комфорту для багатьох неонатологів, але є необхідними та прийнятними для відносно старших немовлят з тяжкою БЛД, які потребують ШВЛ.

Якщо використовується виключно режим PSV, початковий рівень підтримки тиском має становити 10-12 см  $\text{H}_2\text{O}$  з наступною корекцією, що забезпечує вентиляцію з ДО 4-6 мл/кг і/або нормалізацію частоти дихання [12].

За умови використання режиму SIMV з контрольованим об'ємом (VC-SIMV), завдання полягає у тому, щоб визначити правильне налаштування ДО, яке забезпечить адекватну вентиляцію з урахуванням витоку газу (і відповідно «втратаю» ДО) у пацієнта з ендотрахеальною (трахеостомічною) трубкою без манжети, а також відносно малим об'ємом і низькою податливістю легень порівняно з відповідними параметрами дихального контуру та камери зволожувача. Це визначає потребу встановлювати на апараті значно більший ДО, ніж фактично забезпечується під час вентиляції [24]. Можливо також оцінювати адекватність реального ДО клінічно (за екскурсіями грудної клітки та даними аускультатії легень, які, однак, є суб'єктивними) або вимірювати ДО на видиху на рівні ендотрахеальної трубки (ЕТТ) за допомогою окремого датчика потоку.

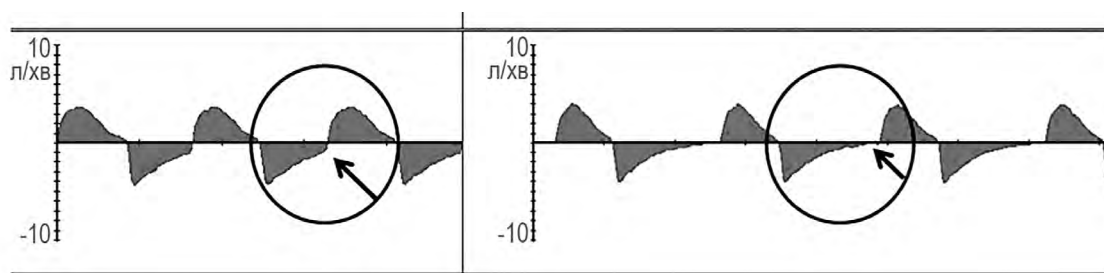
Якщо використовується режим вентиляції з цільовим (гарантованим) ДО, який вимірюється на рівні ЕТТ, початковий ДО слід встановити на рівні 6-8 мл/кг (8-10 мл/кг для старших дітей з тяжким захворюванням), одночасно дозволяючи створення достатньо високого PIP, що забезпечить вентиляцію з потрібним ДО без частоті активації сигналу тривоги. Якщо цей режим вентиляції використовується на апараті, який вимірює ДО на кінці контуру пацієнта (на вході в апарат), так само будуть потрібні вищі налаштування ДО, оскільки функція компенсації податливості дихального контуру буде неефективною, якщо є витік газу навколо ЕТТ без манжети. Найновіша версія режиму вентиляції з контрольованим об'ємом, що регулюється тиском (PRVC) на апараті Servo-i, тепер підтримує ДО з урахуванням результатів вимірювань на рівні ЕТТ, що нівелює цю проблему [1213]. Незалежно від початкових налаштувань параметрів, якщо виявлено ознаки недостатньої підтримки, потрібні більший цільовий ДО і вищий PIP. Це особливо ймовірно, коли є докази наявності великого фізіологічного мертвого простору, що можна оцінити

за допомогою капнографії, використовуючи рівняння:  $\text{PaCO}_2 - \text{EtCO}_2/\text{PaCO}_2$ . Нормальна частка мертвого простору менше 0,3 [12,20].

Початковий РЕЕР має бути у діапазоні 8-10 см  $\text{H}_2\text{O}$ , щоб забезпечити прохідність проксимальних і дистальних ДШ протягом дихального циклу. Частота вентиляції має становити 20-25/хв з тривалістю вдиху 0,5-0,7 с. Під час ШВЛ завжди потрібно оцінювати форму хвилі потоку щодо наявності ознак створення динамічного РЕЕР, про що свідчить неможливість досягнути нульового потоку до початку наступного вдиху (рис. 3). Якщо виявлені відповідні ознаки, слід збільшувати тривалість видиху до вирішення проблеми. Результатом цього в окремих випадках може бути зменшення частоти вентиляції до 12-15/хв [12,20].

Високий опір ДШ виявляється зменшенням амплітуди кривих (хвиль) потоку, які зазвичай відобража-

ються сучасними апаратами ШВЛ. Петлі об'єм-потік корисні для розпізнавання обмежень експіраторного потоку на тлі малого об'єму легень, що свідчить про необхідність підвищити тиск наприкінці видиху. Альтернативний підхід до пошуку оптимального РЕЕР полягає в систематичній зміні рівня тиску для того, щоб визначити показник, який забезпечить найвищу податливість та найменший опір легень, так званий «найкращий РЕЕР». Однак рівень РЕЕР, необхідний для підтримки прохідності ДШ, може бути вищим, ніж рівень, який забезпечує найкращу податливість легень в конкретного пацієнта, тому вибір оптимального РЕЕР може бути достатньо суб'єктивним. Крім того, вимірювання податливості легень не враховує вплив самостійного дихання на транслегеневий тиск, і тому визначення цього показника у немовлят, які активно дихають, є ненадійним [12].



**Рисунок 3. Характерні криві (хвилі) потоку, які демонструють недостатню тривалість видиху зі створенням динамічного РЕЕР (зліва) й адекватну тривалість видиху зі зменшенням частоти вентиляції справа (експіраторний потік досягає нульової відмітки). Стрілками зазначено момент початку нового дихального циклу [12].**

Під час вибору режиму і параметрів ШВЛ у дитини з тяжкою БЛД рекомендується також враховувати наявність двох домінуючих фенотипів цього захворювання – ателектатичного та кістозного. За наявності першого з них доцільно використовувати вищий РЕЕР, до 12 см  $\text{H}_2\text{O}$ , і відносно менший ДО – 4-7 мл/кг. Якщо ж діагностовано кістозний фенотип, для забезпечення оптимальної оксигенації та вентиляції можуть бути потрібними помірні величини РЕЕР – 4-8 см  $\text{H}_2\text{O}$  з більшими ДО – 10-12 мл/кг [21,25-26].

#### Відлучення від ШВЛ.

Об'єктивної інформації щодо оптимальних моменту і методу відлучення від ШВЛ немовлят з тяжкою БЛД недостатньо. Як попередньо зазначалося, ДП таких пацієнтів слід здійснювати з урахуванням довгострокової перспективи, тому можливість поступового зниження параметрів і припинення ШВЛ доцільно розглядати лише після достатнього періоду стабільного дихального статусу та постійного достатнього збільшення маси тіла.

У деяких немовлят ураження ДШ перешкоджають відлученню від ДП, навіть якщо ці умови виконуються. Загалом, якщо частка вдихуваного кисню ( $\text{FiO}_2$ ) стабільно залишається нижче 0,40 без серйозних епізодів десатурації і немає ознак легеневої гіпертензії, доцільно почати зменшувати рівень ДП. Немає доказів, які би обґрунтовували найкращий підхід до виконання цього завдання. Звичайною практикою є поступове зниження тиску на вдиху або цільового показника ДО зі змінами цих параметрів лише один-два рази на тиждень [12,14,20]. Відповідно щоразу потрібно оцінювати

реакцію немовляти, і якщо спостерігається значне збільшення  $\text{FiO}_2$  або роботи дихання, можливо, потрібно відмінити зміну та відкласти подальші спроби відлучення. Якщо зменшення параметрів вентиляції переноситься добре, поступове відлучення можна продовжувати, пам'ятаючи про хронічну природу захворювання та можливий внесок ураження ДШ у залежність від ШВЛ.

Поступове зменшення РЕЕР можна чергувати зі зниженням РІР/ДО. Немає консенсусу щодо параметрів екстубації у немовлят із БЛД, але загалом можливість екстубації існує, незважаючи на значно вищі РІР, ДО та РЕЕР порівняно з аналогічними показниками у маленьких недоношених дітей. Тому слід уникати надто значного зменшення рівня ДП перед екстубацією дітей з БЛД. Часом готовність до екстубації визначають, поступово подовжуючи період застосування виключно PSV й оцінюючи реакцію дитини.

Після екстубації, як правило, потрібна певна форма неінвазивної ДП. Найчастіше використовують СРАР з тиском, який відповідає середньому тиску у ДШ перед екстубацією (переважно 10-15 см  $\text{H}_2\text{O}$ ) [12].

Стандартною клінічною практикою розвинених країн є виписка з лікарні частини немовлят з тяжкою БЛД на кисневій терапії. Водночас оптимальна стратегія припинення кисневої підтримки залишається невизначеною [14]. В опитуванні 99 пульмонологів із 14 лікарень лише 8% повідомили про використання стандартизованого протоколу відміни кисневої терапії у своїй практиці. Деякі використовували нічні рівні

SpO<sub>2</sub>, отримані або за допомогою пульсоксиметричного моніторингу вдома, або під час дослідження сну в лікарні, для зниження концентрації призначеного кисню. Однак пороговий рівень SpO<sub>2</sub>, який використовували для відміни кисневої терапії, коливався від 90% до 97% [27]. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити оптимальну стратегію відміни додаткового кисню у цій популяції пацієнтів.

#### Використання високочастотної вентиляції.

Високочастотна вентиляція (ВЧВ) легень детально вивчена у немовлят з гострими захворюваннями легень, але існує недостатньо даних щодо ефективності цього методу ДП у дітей з БЛД. Фізичні особливості ВЧВ свідчать про те, що остання найкраще підходить для лікування захворювань легень, які характеризуються короткими константами часу. Водночас, оскільки гіперкапнія часто є проблемою у немовлят з БЛД, а високі PIP і ДО нечасто застосовують у стандартній неонатологічній практиці, продемонстрована здатність ВЧВ бути ефективною, незважаючи на використання меншого ДО, робить цей метод ДП принаймні теоретичною альтернативою стандартній вентиляції в пацієнтів з БЛД. Деякі непрямі свідчення вказують на те, що розподіл газів під час ВЧВ може менше залежати від регіональних констант часу і що прискорена дифузія газів може сприяти покращенню газообміну в умовах підтримання малого ДО. Водночас, існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання ВЧВ у дітей з БЛД, хоча і високочастотна осциляторна (HFOV) і високочастотна струменева (HFJV) вентиляція застосовуються у реальній клінічній практиці. У разі використання цього методу ДП теоретично обґрунтованими є менша частота і вищий тиск (потужність) вентиляції. Потрібно також враховувати, що під час HFOV у фазі активного видиху можливий колапс нестабільних дистальних ДШ, а також частини проксимальних ДШ, уражених маляцією. З теоретичної точки зору, HFJV з пасивним видихом може бути ефективнішою, однак, об'єктивних доказів цього недостатньо [28-29].

#### Використання трахеостомії.

Традиційно потребу трахеостомії у немовлят з БЛД пов'язували з необхідністю тривалої ШВЛ і розглядали як доказ неефективності попередніх етапів лікування. В Україні це втручання майже не використовується, а випадки тривалої ШВЛ за допомогою трахеостомічної трубки вдома є казуїстичними з огляду на численні організаційні, технічні й інші труднощі. Водночас, для окремих пацієнтів з найтяжчими формами БЛД, які потребують тривалої ШВЛ, навіть в наших умовах трахеостомія може бути рятівною. Це пояснюється тим, що, існують не лише ризики, але і важлива по-

тенційна користь цього втручання у немовлят, які потребують тривалої ШВЛ (табл. 2). Потребу трахеостомії у розвинених країнах визначають завчасно, щоб мати можливість погодити це втручання з родиною, а також забезпечити ґрунтовне навчання батьків як передумову безпечної виписки дитини додому. Загалом, якщо немовля з БЛД досягає постменструального віку (ПМВ) 36 тиж і все ще потребує ендотрахеальної ШВЛ (тобто, наявна тяжка БЛД 2-го типу) [21], рекомендується серйозно розглянути необхідність розпочати дискусію з батьками дитини щодо можливої трахеостомії. На сьогодні немає єдиної думки щодо термінів застосування цього втручання у немовлят з БЛД. Наприклад, відповідно до однієї з рекомендацій трахеостомія може бути показаною немовлятам, які залишаються на ШВЛ у хронологічному віці 90-100 днів після > 5-7 спроб екстубації [30]. На відповідне вирішення можуть додатково впливати такі чинники, як розміри і стабільність стану пацієнта. Наявні дані свідчать, що момент утручання відрізняється в різних лікарнях [31]. Оптимальний підхід може полягати в тому, щоби представити трахеостомію як позитивний крок, який дозволить дитині нарешті повернутися додому після місяців госпіталізації. Після загоєння трахеостома забезпечує стабільність ДШ і полегшує досягнення ефективної вентиляції з меншим дискомфортом і більшою стабільністю дихання, що, у свою чергу, покращує толерантність до дій медичного персоналу та членів сім'ї, дозволяє прискорити набуття оральних моторних навичок, покращити взаємодію батьків з дитиною і, зрештою, забезпечити кращий неврологічний розвиток останньої [12]. Дані одного з центрів з багаторічним досвідом лікування пацієнтів з тяжкою БЛД вказують на те, що порівняно з попереднім періодом лікування, після трахеостомії немовлята демонстрували кращий лінійний ріст, потребували менше калорій, отримували менше седативних ліків/анальгетиків і могли краще брати участь у сеансах розвиваючої терапії [32]. Ще одне масштабне дослідження засвідчило, що діти, яким трахеостомію робили у віці <120 днів, мали менше шансів померти або мати віддалені порушення нервово-психічного розвитку, ніж ті, кому це втручання робили пізніше (відношення шансів 0,5; 95% довірчий інтервал 0,3-0,9) [33]. Водночас, ретроспективне дослідження, яке порівнювало раннє (<45 тижнів ПМВ) та пізнє (>45 тижнів ПМВ) використання трахеостомії, не виявило відмінностей в клінічних результатах між двома групами [34]. Мультидисциплінарній команді необхідно ретельно оцінювати ризики та користь від трахеостомії в кожного пацієнта і надавати батькам дитини виважену та чітку рекомендацію [12].

Таблиця 2

#### Ризики та користь, пов'язані з трахеостомією у дітей з тяжкою БЛД [12]

| Ризики                                                                                                                                                                         | Користь                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хірургічний ризик<br>Критичний післяопераційний період<br>Довгострокова залежність<br>Інфекційний ризик<br>Вплив на майбутню вокалізацію<br>Подразнення шкіри<br>Ерозія трахеї | Прискорює виписку<br>Елімінуються негативні ефекти, пов'язані з використанням ЕТТ<br>Менше дискомфорту та седації<br>Безпечніші ДШ<br>Формування навичок оральної моторики та можливість годування через рот<br>Кращий неврологічний розвиток<br>Кращий фізичний розвиток |

## Перспективи майбутніх досліджень

З покращенням показників виживання найменших надзвичайно недоношених дітей буде збільшуватись популяція пацієнтів, які потребуватимуть тривалої ДП. Це визначає нагальну потребу додаткових високоякісних наукових досліджень, результати яких будуть важливими для удосконалення клінічної практики. Ставлення неонатологів має змінитися від відчуття недостатньої спроможності запобігти розвитку БЛД до кращого усвідомлення того, що ці пацієнти продовжують потребувати найкращої допомоги, яку ми можемо їм забезпечити, і що, незважаючи на численні проблеми, у них в кінцевому підсумку можна досягнути хорошого результату. Хоча ураження легень є найбільш критичною проблемою у цих немовлят, чимало інших супутніх захворювань, як-от легенева гіпертензія, ретинопатія, труднощі з годуванням, затримка фізичного та неврологічного розвитку тощо впливають на їх прогрес, що визначає потребу мультидисциплінарної допомоги.

Враховуючи гетерогенність захворювання, необхідне досконаліше фенотипування БЛД, щоби краще зрозуміти, як оптимізувати ДП. Наразі моніторинг дихальної функції можливий у немовлят, які перебувають на ШВЛ, однак він може обмежуватись відсутністю самостійних дихальних зусиль немовляти. Неінвазійні методи вимірювання опору ДШ є дуже бажаними для моніторингу прогресування захворювання та відповіді на дію ліків. Потрібні мультицентрові проекти створення єдиної бази даних, яка би відображала реальну клінічну практику для точнішого визначення характеристик популяції, способів та рівнів ДП з наступним плануванням адекватних клінічних досліджень для вивчення порівняльної ефективності різних методів ШВЛ у таких дітей. Наразі все ще існує невизначеність щодо таких практичних питань, як цільові показники насичення гемоглобіну киснем і парціального тиску  $\text{CO}_2$ , або ж чи рівень  $\text{PCO}_2$  взагалі має значення, якщо рН є прийнятним [12,14]. Потрібні якісні наукові дані для визначення оптимального моменту трахеостомії у дітей з тяжкою БЛД 2-го типу. Необхідні додаткові

дослідження ефективності нових перспективних методів ШВЛ, зокрема нейро-контрольованої вентиляційної підтримки (NAVA). Проблема в плануванні таких досліджень полягає в тому, що ця популяція немовлят неоднорідна, а тому дослідницькі протоколи мають забезпечувати можливість реалізації індивідуального підходу в кожному конкретному випадку. Крім смертності, захворюваності та потреби седатії/аналгезії необхідно порівнювати інші клінічно важливі результати, як-от частоту віддалених неврологічних порушень, сповільненого росту, тривалість госпіталізації тощо.

Оскільки немовлята з тяжкою БЛД складають відносно невелику частку пацієнтів, для досягнення потрібної потужності досліджень необхідна співпраця між окремими лікарнями. Визнання цього факту сприяло реалізації відповідної ініціативи, в якій на сьогодні беруть участь понад 25 провідних центрів США й Європи [3,21]. У рамках цієї співпраці відбувається накопичення описових даних для планування майбутніх перспективних досліджень.

## Висновки

Незважаючи на наявність кількох науково-обґрунтованих методів профілактики БЛД, їх ефективність залишається недостатньою, а частота цього захворювання в більшості країн світу не зменшується. Ураження легень в пацієнтів із тяжкою БЛД є неоднорідним і часто складним для лікування. Наукові дані, на яких мали би ґрунтуватися стратегії ДП немовлят з найтяжчими формами БЛД, залишаються фрагментарними та недостатніми, але ключові концепції, викладені в цьому огляді, можуть допомогти стандартизувати підходи до забезпечення ДП цієї категорії немовлят і покращити результати їх виходжування. Після встановлення діагнозу тяжкої БЛД потрібно використовувати модель лікування хронічного захворювання й адаптувати стратегії ДП до патофізіології БЛД.

**Конфлікт інтересів.** Автори не мають конфлікту інтересів, пов'язаного з цією публікацією.

## Література:

1. 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.
2. Nakashima T, Inoue H, Sakemi Y, Ochiai M, Yamashita H, Ohga S. Trends in bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants in Japan, 2003-2016. *J Pediatr*. 2021;230:119-25.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.041>. PMID: 33246013.
3. Sindelar R, Shepherd EG, Agren J, Panitch HB, Abman SH, Nelin LD. Established severe BPD: is there a way out? Change of ventilatory paradigms. *Pediatr Res*. 2021;90(6):1139-46. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01558-8>. PMID: 34012026.
4. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>. PMID: 29551318 PMCID: PMC5970962
5. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics*. 1999;103(4 Pt 1):759-65. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.103.4.759>. PMID: 10103299.
6. Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2009;123(4):1124-31. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0862>. PMID: 19336371; PMCID: PMC2852187.
7. Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical ventilation and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015;42(4):781-96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.08.006>. PMID: 26593078.
8. Jobe AH. Effects of chorioamnionitis on the fetal lung. *Clin Perinatol*. 2012;39(3):441-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.06.010>. PMID: 22954262; PMCID: PMC3437038.
9. Lui K, Lloyd J, Ang E, Rynn M, Gupta JM. Early changes in respiratory compliance and resistance during the development of bronchopulmonary dysplasia in the era of surfactant therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(4):282-90. DOI: [https://doi.org/10.1002/1099-0496\(200010\)30:4%3C282::aid-ppul2%3E3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1099-0496(200010)30:4%3C282::aid-ppul2%3E3.0.co;2-d). PMID: 11015127.

10. Jarriel WS, Richardson P, Knapp RD, Hansen TN. A nonlinear regression analysis of nonlinear, passive deflation flow-volume plots. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(3):175-82. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.1950150309>. PMID: 8327281.
11. Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K. Evolution of tidal volume requirement during the first 3 weeks of life in infants <800 g ventilated with volume guarantee. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(4): F279-82. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.147157>. PMID: 19060010.
12. Kallapur SG, Pryhuber GS, editors. Updates on neonatal chronic lung disease. PA: Elsevier; 2020. 339p. Chapter 17. Keszler M, McKinney R. Ventilation strategies in bronchopulmonary dysplasia: where we are and where we should be going? 257-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-68353-1.00017-8>
13. Reiterer F, Eber E, Zach MS, Muller W. Management of severe congenital tracheobronchomalacia by continuous positive airway pressure and tidal breathing flow-volume loop analysis. *Pediatr Pulmonol.* 1994;17(6):401-3. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.1950170612>. PMID: 8090613.
14. Gibbs K, Jensen EA, Alexiou S, Munson D, Zhang H. Ventilation strategies in severe bronchopulmonary dysplasia. *Neoreviews.* 2020;21(4): e226-37. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.21-4-e226>. PMID: 32238485.
15. Bancalari E, editors. The newborn lung: neonatology questions and controversies / [edited by] E. Bancalari. Third edition. PA: Elsevier; 2019. 400p. Chapter 22. Nelin LD, Abman SH, Panitch HB. A physiology-based approach to the respiratory care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. p.363-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54605-8.00022-2>
16. Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D, Zanardo V, Zacchello F. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):149-55. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001304>. PMID: 9001304.
17. Bhutani VK, Ritchie WG, Shaffer TH. Acquired tracheomegaly in very preterm neonates. *Am J Dis Child.* 1986; 140(5):449-52. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140190059026>. PMID: 3962939.
18. Aly H, Abdel-Hady H, editors. Respiratory management of newborns [Internet]. IntechOpen; 2016[cited 2025 Apr 5]. Shepherd EG, Lynch SK, Malleske DT, Nelin LD. Mechanical ventilation of the infant with severe bronchopulmonary dysplasia. 83-94. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/51148> DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/63691>
19. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Taussig LM. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1986;109(6):1040-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(86\)80296-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(86)80296-7). PMID: 3783328.
20. Bhandari V, editors. Tantalizing therapeutics in bronchopulmonary dysplasia. Elsevier Academic Press; 2020. 240p. Chapter 3. Keszler M, Gupta A. Next generation ventilation strategies to prevent and manage bronchopulmonary dysplasia. p.47-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818987-0.00003-5>
21. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2017;181:12-28.e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.082>. PMID: 27908648.
22. Schmalisch G. Current methodological and technical limitations of time and volumetric capnography in newborns. *Biomed Eng Online.* 2016;15(1):104. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12938-016-0228-4>. PMID: 27576441; PMCID: PMC5004292.
23. Singh BS, Gilbert U, Singh S, Govindaswami B. Sidestream microstream end tidal carbon dioxide measurements and blood gas correlations in neonatal intensive care unit. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(3):250-6. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.22593>. PMID: 22589000.
24. Keszler M. Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence-based recommendations for successful use. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(1): F108-12. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314734>. PMID: 30068668.
25. Raji PK, Lakshminrusimha S, Satya PK, Vidyasagar D, editors. Essentials of neonatal ventilation. NY: Elsevier; 2018. Bhandari V, Bhandari A, Rajiv PK. Bronchopulmonary dysplasia. p.461-90.
26. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ.* 2021;375: n1974. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1974>. PMID: 34670756.
27. Palm K, Simoneau T, Sawicki G, Rhein L. Assessment of current strategies for weaning premature infants from supplemental oxygen in the outpatient setting. *Adv Neonatal Care.* 2011;11(5):349-56. DOI: <https://doi.org/10.1097/anc.0b013e318229be3d>. PMID: 22123406.
28. Friedlich P, Subramanian N, Sebald M, Noori S, Seri I. Use of high-frequency jet ventilation in neonates with hypoxemia refractory to high-frequency oscillatory ventilation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13(6):398-402. DOI: <https://doi.org/10.1080/jmfr.13.6.398.402>. PMID: 12962265.
29. Plavka R, Dokoupilova M, Pazderova L, Kopecky P, Sebron V, Zapadlo M, et al. High-frequency jet ventilation improves gas exchange in extremely immature infants with evolving chronic lung disease. *Am J Perinatol.* 2006;23(8):467-72. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-954821>. PMID: 17094040.
30. Levit OL, Shabanova V, Bazzi-Asaad A, Bizzarro MJ, Bhandari V. Risk factors for tracheostomy requirement in extremely low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(4):447-52. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1287895>. PMID: 28139937.
31. Murthy K, Porta NFM, Lagatta JM, Zaniletti I, Truog WE, Grover TR, et al. Inter-center variation in death or tracheostomy placement in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2017;37(6):723-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2016.277>. PMID: 28181997.
32. Luo J, Shepard S, Nilan K, Wood A, Monk HM, Jensen EA, et al. Improved growth and developmental activity post tracheostomy in preterm infants with severe BPD. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(9):1237-44. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.24087>. PMID: 29972635; PMCID: PMC6335026.
33. DeMauro SB, D'Agostino JA, Bann C, Bernbaum J, Gerdes M, Bell EF, et al. Developmental outcomes of very preterm infants with tracheostomies. *J Pediatr.* 2014;164(6):1303-10.e1302. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.014>. PMID: 24472229; PMCID: PMC4035374.
34. Rane S, Bathula S, Thomas RL, Natarajan G. Outcomes of tracheostomy in the neonatal intensive care unit: is there an optimal time? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(12):1257-61. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.860438>. PMID: 24215607.

## FEATURES OF RESPIRATORY SUPPORT IN INFANTS WITH SEVERE BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

*D. Dobryansky, A. Menshykova*Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine  
(Lviv, Ukraine)**Summary.**

Improved survival rates for extremely preterm infants have not reduced the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD), which is still diagnosed in a significant proportion of these infants. Despite the availability of several effective methods for preventing this disease, some of these infants develop severe forms of BPD, and such infants may require prolonged endotracheal mechanical ventilation. In recent years, the focus of researchers and clinicians has been on the prevention of BPD, and the management of patients with established severe disease has been largely empirical. This review presents a modern concept of a physiologically based strategy for mechanical ventilation in infants with an established diagnosis of severe BPD, which differs from the approaches traditionally used in the management of respiratory distress syndrome. Care for infants with severe BPD requires a chronic disease model and a different focus of intervention than the standard approaches that are typically used in neonatal intensive care units for patients with acute conditions.

**Keywords:** Bronchopulmonary Dysplasia; Respiratory Support; Mechanical Ventilation; Premature Infants.

**Контактна інформація:**

**Добрянський Дмитро Олександрович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

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

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

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/S-4134-2016>

**Меньшикова Анна Олексіївна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

**e-mail:** anna.menshikova.ua@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-9596-6091>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192264596>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/ABB-1969-2021>

**Contact Information:**

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

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

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

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

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/S-4134-2016>

**Anna Menshykova** – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics No.2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

**e-mail:** anna.menshikova.ua@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-9596-6091>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192264596>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/ABB-1969-2021>



Надійшло до редакції 20.06.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

УДК: 616.12-008.314-053.2-092

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.25

## СИНДРОМ БРАДИКАРДІЇ У ДІТЕЙ: МІЖ НОРМОЮ ТА ПАТОЛОГІЄЮ

**Т. М. Клименко, Т. О. Філонова, С. О. Матвієнко**

Харківський національний медичний університет,  
(м. Харків, Україна)

### Резюме.

*Синдром брадикардії у дітей є актуальною проблемою сучасної педіатричної кардіології через зростання числа порушень серцевого ритму у дитячого населення. Труднощі ранньої діагностики, відсутність специфічних симптомів у дітей раннього віку, а також потенційний зв'язок із серйозними ускладненнями, такими як серцева недостатність і раптова серцева смерть, підкреслюють необхідність уважного вивчення цього стану. Дитяча брадикардія також асоційована з підвищеним ризиком розвитку дефектів провідної системи серця у літньому віці, що посилює цікавість до неї з боку аритмологів і вимагає розробки довгострокової стратегії спостереження і профілактики.*

**Мета дослідження** – підвищити обізнаність лікарів-педіатрів про синдром брадикардії у дітей різного віку шляхом аналізу сучасних літературних джерел, акцентуючи увагу на діагностичних труднощах, клінічних проявах і можливостях персоналізованого підходу в лікуванні та спостереженні.

**Висновки.** Синдром брадикардії у дітей є різноманітним за походженням порушенням серцевого ритму, що може бути як фізіологічним, так і патологічним проявом. У педіатричній практиці особливу складність становить своєчасна діагностика через часту відсутність специфічної симптоматики, особливо у новонароджених і дітей раннього віку. Брадикардія може бути першою ознакою прогресуючих порушень провідної системи серця, таких як слабкість синусового вузла або АВ-блокада, і асоціюється з ризиком синкопальних станів та раптової серцевої смерті. Рання діагностика, оцінка частоти серцевих скорочень з урахуванням віку та комплексне обстеження дозволяють встановити причину та обрати оптимальну тактику лікування. Ідентифікація груп ризику і генетичних факторів дозволить реалізувати принципи персоналізованої та превентивної медицини у веденні таких пацієнтів.

**Ключові слова:** аритмія; брадикардія; провідність; серце; діти.

### Вступ

Частка порушень серцевого ритму в структурі серцево-судинних захворювань дитячого віку складає 15-20% [1]. Оцінюючи серцевий ритм увага фіксується насамперед на тахіаритміях, які детально представлені в літературі, водночас безсимптомні на певних етапах життя брадикардії рідше звертають на себе увагу.

Разом із тим, брадикардія у дітей спостерігається досить часто – як фізіологічне явище у спортсменів або уві сні, так і як перший прояв серйозного серцево-судинного захворювання [2]. Рідкий серцевий ритм може мати прогресивний перебіг з формуванням синдрому слабкості синусового вузла, бути першим проявом тяжких прогресуючих уражень провідної системи серця та виникненням життєзагрозливих станів [3,4]. Крім того, підвищення інтересу до спорту серед дітей робить цей стан все більш нагальним.

Актуальність проблеми обумовлена гетерогенністю причин розвитку та поширеністю стану. Потреба в нових референтних значеннях ЧСС на основі довготривалого моніторингу ЧСС та діагностична складність відрізнити норму від патології в дітей, особливо новонароджених та молодшого віку, вимагає посиленого спостереження і профілактики.

Висвітлена остання інформація щодо поширеності та особливостей синдрому брадикардії у дітей різного віку, що підвищить професійну обізнаність лікарів педіатричного профілю та допоможе використовувати отримані знання на практиці.

**Мета дослідження** – підвищити обізнаність лікарів-педіатрів про синдром брадикардії у дітей різного віку шляхом аналізу сучасних літературних дже-

рел, акцентуючи увагу на діагностичних труднощах, клінічних проявах і можливостях персоналізованого підходу в лікуванні та спостереженні.

Існують різні граничні значення для верифікації рідкого серцевого ритму. Як відомо, брадикардія визначається частотою серцевих скорочень менше нижньої межі допустимої вікової норми [5]. Серцевий ритм оцінюється як брадикардія, якщо визначається уповільнення частоти серцевих скорочень (ЧСС) нижче 5-го перцентилу вікового розподілу ЧСС за даними ЕКГ у стані спокою. Зниження ЧСС нижче 2-го перцентилу вікового розподілу ЧСС сприймається як виражена брадикардія. При оцінці ритму у дітей у стані неспання брадикардія встановлюється при ЧСС менш ніж 100 ударів (за деякими даними – менш ніж 80) на хвилину для новонароджених незалежно від гестаційного віку, менше 80 ударів на хвилину для дітей молодшого віку, менше 70 для дітей шкільного віку та 60 – для підлітків [6].

Це визначення не відповідає сучасним клінічним умовам безперервного спостереження за новонародженими, де часто спостерігаються доброякісні брадикардії. В. Bohnhorst та ін. повідомили, що 30% здорових новонароджених мають брадикардію нижче 80 уд./хв. [7].

Крім того, у дослідженні А. Uusitalo, у новонароджених віком від 3 до 9 днів спостерігається лінійне та клінічно значуще збільшення частоти серцевих скорочень, що може призвести до хибнонегативних результатів у новонароджених в пізньому неонатальному періоді [8]. Як раннє зниження, так і подальше збільшення ЧСС пояснюються прискоренням дозрівання вегетативної нервової системи після народження.

Констатація брадикардії, заснована на даних ЕКГ у 12 відведеннях, записаних у стані неспання (денний час) фіксує наступні значення: 0-3 роки < 100 ударів на хвилину; 3-9 років < 60 ударів за хвилину; 9-16 років < 50 ударів за хвилину. Рекомендації, що базуються на даних 24-годинного холтерівського моніторування, наводять такі орієнтири: 0-2 роки < 60 ударів за хвилину під час сну, < 80 ударів за хвилину під час неспання; 2-6 років < 60 ударів під час сну чи неспання; 6-11 років < 45 ударів на хвилину під час сну чи неспання; старше 11 років < 40 ударів на хвилину під час сну чи неспання [4,6].

Нещодавні дослідження А. Bratincsák та J. Hartmann представили нові референтні значення параметрів електрокардіограми (ЕКГ). Це нові нормативні стандарти ЕКГ для дітей та молодих людей з відповідними Z-оцінками, отримані з найбільшої когорти (23 064 дітей, розділені на 16 вікових груп), які створили надійну основу для оцінки широкого спектра змін ЕКГ [9,10].

Дані про поширеність брадикардії та брадіаритмій серед дитячої популяції та їх клінічні особливості у доступній літературі широко не представлені. До 1 березня 2025 року пошук літератури проводився у базах даних PubMed, Scopus by ELSEVIER, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) та Web of Science. Обмеженість даних пов'язана з труднощами первинної діагностики, оскільки порушення ритму серця у дітей можуть не супроводжуватися характерними клінічними скаргами (з урахуванням віку дитина не може описати симптоми).

Поширеність частоти ритму нижче нижньої межі норми для певного віку становить близько 6%, для вроджених блокад провідності – 1 на 15 000-20 000 живонароджених [11]. Частота аритмії протягом неонатального періоду становить від 0,1% до 4,8%, у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених може сягати 10% [12]. Повна атріовентрикулярна блокада є тяжкою недоброякісною брадіаритмією неонатального періоду. Вроджена повна атріовентрикулярна блокада серця у пацієнтів зі структурно нормальним серцем часто пов'язана з материнськими аутоантитілами, які пошкоджують атріовентрикулярний вузол через плацентарну передачу [13].

Нещодавнє дослідження А. Uusitalo показало, що серед доношених новонароджених з брадикардією при-йому матір'ю левотироксину був пов'язаний з нижчою частотою серцевих скорочень за даними Холтерівського моніторингу [14].

Традиційно рідкий серцевий ритм у дорослих сприймається як корисний, оскільки вважається, що він покращує діастолічну перфузію міокарда та сприяє ангіогенезу. Однак дослідження Торгісеану С. встановило, що дитяча брадикардія може бути раннім маркером майбутньої атріовентрикулярної дисфункції. Вона пов'язана з чоловічою статтю, вищим індексом маси тіла в дитинстві та втричі збільшує шанси на наявність дефектів атріовентрикулярної провідності до сьомого десятиліття життя [3].

Цілкові ймовірно, що дитяча брадикардія є генетично обумовленою або сурогатом основної дисфункції провідної системи серця, встановленої до народження.

Нещодавні генетичні дослідження показали, що спадкова аритмія пояснюється поліморфізмом генів, які кодують іонні канали, білки щільного обміну, білки обробки кальцію, фактори транскрипції, включаючи подовження часу атріовентрикулярного проведення. Доповнює зростаючу кількість доказів у порушеннях серцевої провідності мутації варіантів NKX2-5 (ключовий транскрипційний фактор), який бере участь у нормальному розвитку та функціонуванні серця. Носії варіантів NKX2-5 мають не лише розлади аутистичного спектру, але й ізольовані дефекти провідності, що підсилює гетерогенні фенотипічні прояви цих мутацій [15].

Генетичні дефекти можуть порушувати електрофізіологічні властивості, розвиток, кардіопротекцію, структурну цілісність мембрани та саркомеру, що зрештою призводить до брадіаритмії. Проте існує велика кількість пацієнтів, які страждають на брадіаритмію, етіологія яких залишається невідомою. Нові технології, такі як секвенування наступного покоління, можуть надати можливість ідентифікувати нові гени спадкової брадіаритмії, а також нові розуміння молекулярних механізмів регуляції серцевого ритму.

Викликають інтерес дослідження можливої дії негативних хронотропних препаратів, таких як β-блокатори на вразливий атріовентрикулярний вузол. Чи можуть вони сприяти прогресуванню порушень функції провідної системи серця в осіб з дитячою брадикардією в анамнезі? Це особливо важливо, оскільки наявні дані свідчать про те, що спеціалізовані клітини провідної системи серця можуть зазнавати функціональних змін протягом життя [16].

В останні роки в центрі уваги знаходиться нова коронавірусна інфекція. За даними С. Umeh, брадикардія – нещодавно визнаний прояв інфекції SARS Cov-2, прогностичне значення якого остаточно не встановлено [17]. За даними G. Avci поширеність аритмії у дітей з COVID-19 була виявлена у 5,5% пацієнтів. Хоча дві третини відхилень на ЕКГ становили синусова брадикардія, підйом сегмента ST був значним, що потрібно врахувати при ЕКГ-моніторингу у дітей з COVID-19 та при мультисистемному запальному синдромі [18].

Поряд із дорослими пацієнтами, задокументовано синусову брадикардію у дітей на тлі інфекції SARS Cov-2, асоційовану з терапією ремдесевіром [19]. При розвитку мультисистемного запального синдрому у дітей з коронавірусною інфекцією існує ймовірність розвитку атріовентрикулярної блокади (АВБ) I ступеня в середньому через тиждень після початку лихоманки з можливим прогресуванням до АВБ II-III ступеня. У зв'язку з цим пацієнтам з ознаками АВБ I ступеня рекомендується безперервна телеметрія через ризик прогресування до АВБ високого ступеня [20].

Патофізіологічний механізм сповільненого ритму полягає в порушенні утворення імпульсу (коли страждають клітини синусового вузла – водії ритму першого порядку) та порушенні проведення імпульсу (при зниженні швидкості його проведення в синоатріальному вузлі або атріовузлі та провідній системі шлуночків), які можуть поєднуватися [1]. При цьому, будь-яка частина провідної системи серця, включаючи СА-вузол, АВ-вузол або

пучок Гіса, може бути схильна до таких впливів. У клінічно стабільних безсимптомних дітей брадикардія часто розглядається як маркер вегетативної дисрегуляції з домінуванням вагусної гіперактивності [21].

Найбільш частим варіантом рідкого ритму у дітей є синусова брадикардія (СБ), яка може бути як фізіологічною, так і патологічною. За даними А. Hanna фізіологічна СБ має доброякісний перебіг і не супроводжується клінічною симптоматикою, зустрічається у дітей, які займаються спортом, у період нічного сну, а також як транзиторний етап у недоношених дітей [22]. Відомості про поширеність синусових брадіаритмій, особливо в диспластичному дитячому серці, суперечливі. Залежно від клініко-патогенетичного механізму виділяють: нейрогенну, ендокринно-обмінну, інфекційно-токсичну, лікарську, конституційно-сімейну та органічну [21].

Клінічні прояви брадикардії залежать від ступеня хронотропної недостатності. Симптомами брадикардичних аритмій зазвичай є запаморочення, пре- та синкопальні стани, напади Морганьї-Адама-Стокса, серцева недостатність [22]. Легкий ступінь брадикардії, як правило, асимптомний [1,3].

Наявність клінічної симптоматики та її інтенсивність залежать від ступеня урідження серцевого ритму, визначаються віком дитини та наявністю основного захворювання серця. Так, у дітей перших років життя складно виявити скарги на запаморочення, пресинкопальні стани, тому синдром брадикардії має неспецифічні симптоми (млявість, проблеми з трофологічним статусом) [23]. У більш старшому віці брадикардія може виявлятися низькою толерантністю до фізичного навантаження, підвищеною стомлюваністю, запамороченням та/або непритомністю [4,11].

Найбільше клінічне та прогностичне значення серед брадикардій мають синдром слабкості синусового вузла та атріовентрикулярні блокади II-III ступеня.

*Синдром слабкості синусового вузла (СССВ)* – це поєднання клінічних та електрокардіографічних ознак, що відображають структурні ушкодження синусового вузла (СВ), його нездатність функціонування у якості основного водія ритму та/або забезпечувати регулярне проведення автоматичних імпульсів до передсердь [24]. Даний синдром характеризується стійкою синусовою брадикардією, тривалими паузами ритму за рахунок синоатріальної блокади або зупинки синусового вузла, а також можливістю міграції водія ритму, появою замінних ритмів, синдрому тахі-брадикардії (чергування рідкого синусового ритму з нападами суправентрикулярної тахіаритмії) [25].

У ряді випадків синусова брадикардія у дітей може поєднуватися з порушенням атріовентрикулярного проведення, частіше АВ-блокадою I-II ступеня. За даними Р. Мапої такі поєднані порушення роботи синусового вузла та АВ-з'єднання отримали назву *бінодальної дисфункції* [25]. Більш широке поняття *дисфункція синусового вузла* (ДСВ) – включає ураження СВ органічної природи, регуляторні (вагусні) та лікарські (токсичні) порушення його функції. Хоча деякі автори (В. De Maria) дисфункцією синусового вузла називають лише ЕКГ-ознаки його ураження без клінічної симптоматики [26].

Дослідження N. Sathnur демонструє той факт, що важливими діагностичними критеріями СССР є поєднання стійкої денної брадикардії з тривалими паузами ритму та відсутність достатнього збільшення ЧСС у відповідь на фізичне навантаження [27]. Епідеміологічні дослідження СССР утруднені в зв'язку з великою варіабельністю проявів захворювання та ЕКГ-маркерами.

За даними А. Porta-Sánchez маркерами СССР у дітей є синкопе, пресинкопальні стани, епізоди раптової слабкості, млявості, зумовлені транзиторною гіпоксією головного мозку на тлі різкої брадикардії та тривалих пауз ритму. Однак, чіткої прямої залежності між тривалістю пауз ритму, ЧСС та вираженістю клінічних проявів немає, оскільки на симптоматику також впливає стан церебральних судин та серцево-судинної системи загалом. Загрозливими проявами СССР є аритмогенні синкопальні стани [28].

Найбільш інформативним методом діагностики СССР є добове моніторування ЕКГ. Поєднання стійкої денної брадикардії з тривалими паузами ритму є важливим діагностичним критерієм. За результатами дослідження В. De Maria у дітей з СССР спостерігається хронотропна некомпетентність СВ без достатнього почастішання ЧСС у відповідь на навантаження. Для дітей з вегетативно обумовленою дисфункцією СВ характерна нічна брадикардія з нормалізацією частотних характеристик ритму під час неспання та достатнім почастішанням ЧСС на фізичне навантаження [26].

Певні складнощі виникають в оцінці функції СВ у дітей-спортсменів. Відомо, що регулярні спортивні тренування формують специфічні зміни серцево-судинної системи, що включають насамперед брадикардію, артеріальну гіпотонію і збільшення розмірів лівого шлуночка. Дослідження L. Diaz-Gonzalez доводить той факт, що урідження синусового ритму в дітей-спортсменів є відображенням оптимального рівня нейровегетативної регуляції серця поза фізичним навантаженням за рахунок підвищення тону блукаючого нерва [29].

За даними дослідження Т.Абу-Тайр, дисфункція СВ може бути асоційована з вродженими вадами серця (найчастіше при дефектах міжпередсердної перегородки), що може супроводжуватися супутньою дисфункцією АВ-вузла [30], особливо після хірургічної корекції. Оскільки дисфункція СВ може виникнути у будь-який час після операції, таких пацієнтів слід постійно контролювати, а постійна кардіостимуляція є ефективним терапевтичним методом. Автори А. J. Marian та Asatryan B. наголошують на тому, що захворювання міокарда (кардіоміопатія, міокардит, перикардит) або ішемічні ушкодження СВ значно рідше спричиняють дисфункцію СВ в педіатричній популяції [31].

В останні роки отримано чимало даних щодо електрофізіології та клінічного значення порушень атріовентрикулярного проведення у дитячому віці, яке може виникати як при повністю структурно нормальному серці, так і поєднуватися із супутньою вродженою вагою серця. Якщо *атріовентрикулярні* блокади (АВ) 1-2 ст. (Мобітц 1) можуть мати функціональний генез, то АВ блокади 2-3 ст. (Мобітц 2) завжди є наслідком органічної патології міокарда та мають серйозний про-

гноз. Результати дослідження A. Sülü довели, що на момент первинної постановки діагнозу в дитини може не бути характерних кардіальних скарг, обумовлених повною атріовентрикулярною блокадою [32].

Уповільнення передсердно-шлуночкової провідності може бути асоційовано з різними патологічними станами інфекційного та неінфекційного генезу. АВ-блокада може розвинути після хірургічної корекції вроджених вад серця, внаслідок запального процесу при кардіоміопатіях. Вроджена АВ-блокада аутоімунного генезу асоційована з розвитком дилатативної кардіоміопатії (5-30%), високою неонатальною смертністю. J. M. Gutiérrez-Gallego та ін. описано варіанти блокади, пов'язаної з нейром'язовими захворюваннями, мітохондріальною патологією (синдром Кернса-Сейра) [33]. Mannarino S. та Santacesaria S. представлено опис прогресуючої набуті АВ-блокади у дитини 4-х років, у якої була діагностована глютенічна ентеропатія. Швидке покращення передсердно-шлуночкової провідності було відзначено після переведення дитини на строгу безглютену дієту. Автори запропонували включити до комплексу обстеження дітей із придбаною атріовентрикулярною блокадою тести на целиацію [34].

Атріовентрикулярна блокада (АВ-блокада) класифікується як вроджена, якщо діагностована внутрішньо-утробно, при народженні або протягом першого місяця життя. Найчастіше цей процес є наслідком аутоімунного захворювання у матері або наявності вродженої вади серця. У випадках вираженої брадикардії це є найчастішим показанням для імплантації кардіостимулятора [35,36].

Кардіостимуляція показана симптоматичним пацієнтам і має кілька профілактичних показань у безсимптомних пацієнтів для запобігання раптової смерті. Нові рекомендації щодо дитячих кардіоімплантованих електронних пристроїв M. S. Silvetti та ін. надали певні зміни для клінічної практики. У пацієнтів з атріовентрикулярною блокадою межа ЧСС, при якій рекомендується імплантація кардіостимулятора, була знижена, щоб зменшити кількість випадків занадто ранньої імплантації пристрою (до 50 уд/хв замість 55 уд/хв). Однак було підкреслено, що критерій ЧСС не є абсолютним, оскільки ознаки або симптоми гемодинамічно непереносимої брадикардії можуть виникати навіть з вищою

частотою. При дисфункції синусового вузла симптоматична брадикардія є найбільш актуальною рекомендацією щодо стимуляції [37].

Коли приймається рішення про імплантацію пристрою, другим питанням є те, яку систему стимуляції слід імплантувати. Сьогодні постійну кардіостимуляцію у новонароджених/немовлят слід проводити за допомогою епікардіальних систем, тоді як імплантацію ендокардіальних систем слід відкласти після певного віку та ваги, враховуючи навички та досвід оператора. Ці обмеження можна обґрунтовано встановити на рівні 10-15 кг та приблизно 3-4 років. Синдром кардіостимулятора дуже рідко зустрічається у дітей, тому дітям зазвичай потрібна лише VVIR-стимуляція, а двокамерні системи можна імплантувати або модернізувати пізніше, у підлітковому/молодому віці [37].

## Висновки

1. Синдром брадикардії у дітей має поліморфну природу – він може бути як фізіологічним явищем, так і проявом серйозної патології серцево-судинної системи.

2. Брадикардія в дитячому віці підвищує ризик серйозних ускладнень – таких як синкопальні стани, серцева недостатність і раптова серцева смерть.

3. Труднощі в діагностиці пов'язані з безсимптомним перебігом і відсутністю специфічних скарг у дітей молодшого віку, що вимагає особливої уваги до анамнезу і даних інструментальних досліджень.

4. Брадикардія в дитячому віці може передбачити розвиток порушень провідності в літньому віці, що робить необхідним довгострокове спостереження і профілактику.

5. Персоналізована і превентивна медицина – ключ до ефективного ведення пацієнтів: важливо враховувати вікові норми ЧСС, індивідуальні особливості та потенційні генетичні чинники.

**Конфлікт інтересів.** Автори засвідчують про відсутність фактичного чи потенційного конфлікту інтересів під час підготовки цієї статті до публікації.

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

## Література:

1. Adwan R, Thatcher S, Russo S, Tisma-Dupanovic S. Arrhythmias in children: Too fast or too slow. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2022;65:101520. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2022.101520>
2. Kafalı HC, Ergul Y. Common Supraventricular and Ventricular Arrhythmias in Children. *Turk Arch Pediatr*. 2022;57(5):476-88. DOI: <https://doi.org/10.5152/turkarchpediatr.2022.22099>
3. Topriceanu CC, Moon JC, Hardy R, Hughes AD, Captur G. Childhood Bradycardia Associates With Atrioventricular Conduction Defects in Older Age: A Longitudinal Birth Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(19): e021877. DOI: <https://doi.org/10.1161/jaha.121.021877>. PMID: 34569262; PMCID: PMC8649134.
4. Hanna A, Crowe RP, Fishe JN. Pediatric Bradycardia Is Undertreated in the Prehospital Setting: A Retrospective Multi-Agency Analysis. *Prehosp Emerg Care*. 2023;27(1):101-6. DOI: <https://doi.org/10.1080/10903127.2021.2018075>. PMID: 34913820.
5. Steinberg L. Congenital Heart Block. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(4):691-702. DOI: 10.1016/j.ccep.2021.07.006. PMID: 34689896.
6. Shrestha S, Buratti G, Husseiny R, Storrington N, Katta P. Fifteen-minute consultation: How to manage neonatal bradycardia. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2025;110(3):101-6. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2024-327619>. PMID: 39438123.
7. Bohnhorst B, Seidel K, Bohne C, Peter C, Pirr S. Heart rate, respiratory rate, apnoeas and peripheral arterial oxygen saturation in healthy term neonates during quiet sleep. *Acta Paediatr*. 2019;108(2):231-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.14470>. PMID: 29926973.
8. Uusitalo A, Tikkaoski A, Lehtinen P, Ylanen K, Korhonen PH, Poutanen T. Younger postnatal age is associated with a lower heart rate on Holter monitoring during the first week of life. *Eur J Pediatr*. 2023;182(5):2359-67. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04914-4>. PMID: 36884089; PMCID: PMC10175328.

9. Bratinscak A, Kimata C, Limm-Chan BN, Vincent KP, Williams MR, Perry JC. Electrocardiogram Standards for Children and Young Adults Using Z-Scores. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(8): e008253. DOI: <https://doi.org/10.1161/circep.119.008253>. PMID: 32634327.
10. Hartmann J, Pærregaard MM, Norsk J, Pietersen A, Iversen KK, Bundgaard H, et al. Gestational Age and Neonatal Electrocardiograms. *Pediatrics.* 2021;148(6): e2021050942. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-050942>. PMID: 34814190.
11. Paul T, Krause U, Sanatani S, Etheridge SP. Advancing the science of management of arrhythmic disease in children and adult congenital heart disease patients within the last 25 years. *Europace.* 2023;25(8): eua4155. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eaad155>. PMID: 37622573; PMCID: PMC10450816.
12. Savrick C, Sharma M, Burrow A, Beavers J. Bradycardia and Acidosis in a Term Newborn. *Neoreviews.* 2024;25(3): e166-e168. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.25-3-e166>. PMID: 38425200.
13. Na J, Wu S, Chen L, Qi Y, Yuan Y, Feng G, et al. Clinical Outcomes and Medical Burdens of Neonatal Arrhythmias in Children's Hospitals in China: A Protocol for Multi-Center Retrospective Cohort Study. *Pediatr Cardiol.* 2024;45(4):814-20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-024-03421-z>. PMID: 38374353; PMCID: PMC10960737.
14. Uusitalo A, Tikkakoski A, Lehtinen P, Ylanen K, Poutanen T, Korhonen PH. Heart rate in newborns is associated with age, sex and maternal levothyroxine therapy. *Acta Paediatr.* 2024;113(5):973-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.17140>. PMID: 38305638.
15. Ruiz-Pozo VA, Cadena-Ullauri S, Paz-Cruz E, et al. Identification of a novel NKX2-5 variant in a young Ecuadorian patient with atrioventricular block and bradycardia: a case report. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1552423. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1552423>. PMID: 40255339; PMCID: PMC12006191.
16. Brown EE, Murray B. A Practical Guide to Genetic Testing in Inherited Heart Disease. *Card Electrophysiol Clin.* 2023;15(3):241-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2023.05.005>. PMID: 37558295.
17. Umeh CA, Kumar S, Wassel E, Barve P. Meta-analysis and systematic literature review of COVID-19 associated bradycardia as a predictor of mortality. *Egypt Heart J.* 2022;74(1):47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43044-022-00284-8>. PMID: 35665869; PMCID: PMC9166215.
18. Avcu G, Arslan A, Bal ZS, Ay O, Levent E, Ozkinay F, et al. Electrocardiographic changes in hospitalised children with COVID-19. *Cardiol Young.* 2023;33(4):525-31. DOI: <https://doi.org/10.1017/s1047951123000100>. PMID: 36688288.
19. Al-Jammali S, Al-Zakhari R, Sheets N, Mahtani A, Stefanishina V, Isber N. Bradyarrhythmia After Remdesivir Administration in SARS-CoV-2: A Review of Literature and Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology. *Cardiol Res.* 2022;13(3):135-43. DOI: <https://doi.org/10.14740/cr1377>. PMID: 35836734; PMCID: PMC9239507.
20. Dionne A, Mah DY, Son MBF, Lee PY, Henderson L, Baker AL, et al. Atrioventricular Block in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatrics.* 2020;146(5): e2020009704. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-009704>. PMID: 32855347.
21. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(7): e51-e156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.044>. PMID: 30412709.
22. Sidhu S, Marine JE. Evaluating and managing bradycardia. *Trends Cardiovascular Med.* 2020;30(5):265-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.07.001>. PMID: 31311698.
23. Engelke H, Willy K, Eckardt L. Life-threatening cardiac arrhythmias. *Dtsch Med Wochenschr.* 2021;146(12):838-49. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1376-2680>. PMID: 34130327.
24. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023[cited 2025 May 11]. Dakkak W, Doukky R. Sick Sinus Syndrome. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470599>. PMID: 29261930; Bookshelf ID: NBK470599.
25. Manoj P, Kim JA, Kim S, Li T, Sewani M, Chelu MG, Li N. Sinus node dysfunction: current understanding and future directions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023;324(3): H259-H278. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00618.2022>. PMID: 36563014; PMCID: PMC9886352.
26. De Maria B, Dalla Vecchia LA, Porta A, La Rovere MT. Autonomic dysfunction and heart rate variability with Holter monitoring: a diagnostic look at autonomic regulation. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2021;32(3):315-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00399-021-00780-5>. PMID: 34236476.
27. Sathnur N, Ebin E, Benditt DG. Sinus Node Dysfunction. *Cardiol Clin.* 2023;41(3):349-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2023.03.013>. PMID: 37321686.
28. Porta-Sanchez A, Priori SG. Genetic Abnormalities of the Sinoatrial Node and Atrioventricular Conduction. *Cardiol Clin.* 2023;41(3):333-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2023.03.014>. PMID: 37321685.
29. Diaz-Gonzalez L, Bruna V, Valenzuela PL, Velasquez-Rodriguez J, Boraita A, Lucia A, et al. Sinus bradycardia in paediatric athletes. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(10):1142-4. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487320932254>. PMID: 32517502.
30. Abu-Tair T, Martin C, Wiethoff CM, Kampmann C. The Prevalence of and Predisposing Factors for Late Atrial Arrhythmias after Transcatheter Closure of Secundum Atrial Septal Defects in Children. *J Clin Med.* 2023;12(11):3717. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12113717>. PMID: 37297912; PMCID: PMC10253786.
31. Marian AJ, Asatryan B, Wehrens XHT. Genetic basis and molecular biology of cardiac arrhythmias in cardiomyopathies. *Cardiovasc Res.* 2020;116(9):1600-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa116>. PMID: 32348453 PMCID: PMC7341170.
32. Sulu A, Kafalı HC, Kamalı H, Genç SB, Onan IS, Haydin S, et al. Clinical Characteristics and Mid-term Follow-up in Children with Isolated Complete Atrioventricular Block. *Anatol J Cardiol.* 2023;27(2):106-12. DOI: <https://doi.org/10.14744/anatoljcardiol.2022.2235>. PMID: 36747457; PMCID: PMC9900412.
33. Gutiérrez-Gallego JM, Estrada-Perez MF, Barrios-Aroyave FA, Torrente-Lopez JD, Correal-Barrios A. High-grade idiopathic atrioventricular block in childhood: Case report and literature review. *Medwave.* 2022;22(5): e8743. DOI: 10.5867/medwave.2022.05.002535. PMID: 35704901.
34. Mannarino S, Santacesaria S, Raso I, Fini G, Pozzi E, Cocuccio C, et al. Atrioventricular Block in Celiac Disease: An Unusual Clinical Presentation in a Child. A Case-Based Review. *Children (Basel).* 2022;9(11):1627. DOI: <https://doi.org/10.3390/children9111627>. PMID: 36360355; PMCID: PMC9688162.
35. Gravenhorst VD, Schneider HE, Muller MJ, Krause U, Felke B, Paul T. Fetal ECG and arrhythmias. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2021;32(2):152-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00399-021-00758-3>. PMID: 33825056.

36. Thorolfssdottir RB, Sveinbjornsson G, Aegisdottir HM, Benonisdottir S, Stefansdottir L, Ivarsdottir EV, et al. Genetic insight into sick sinus syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42(20):1959-71. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1108>. PMID: 36282123.
37. Silvetti MS, Colonna D, Gabbarini F, et al. New Guidelines of Pediatric Cardiac Implantable Electronic Devices: What Is Changing in Clinical Practice? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11(4):99. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd11040099>. PMID: 38667717 PMCID: PMC11050217.

## BRADYCARDIA SYNDROME IN CHILDREN: BETWEEN NORMAL AND PATHOLOGY

*T. Klymenko, T. Filonova, S. Matviienko*

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### Summary.

The authors address a critical issue in pediatric cardiology – bradycardia in children as a condition encompassing both physiological and pathological variants. The increasing prevalence of cardiac arrhythmias in pediatric populations, particularly among those engaged in competitive sports, necessitates a comprehensive clinical evaluation of this syndrome.

The diagnostic challenges are examined through multiple perspectives. The authors provide detailed evaluation of age-specific heart rate norms, emphasizing the critical role of electrocardiographic diagnostics and Holter monitoring in clinical practice. Particular attention is given to the difficulties of symptom interpretation in neonates and young children, where subjective complaints cannot be reliably assessed.

Pathophysiological mechanisms are systematically reviewed, covering the spectrum from sinus node dysfunction to various degrees of atrioventricular block. Current research on genetic predisposition is presented, including polymorphisms in genes encoding cardiac ion channels and transcription factors, with special focus on NKX2-5 variants. The discussion extends to the prognostic significance of childhood bradycardia as a potential marker for future cardiac complications.

The article further explores clinical associations with infectious diseases, including COVID-19, and examines medication-related effects on pediatric heart rate. Complex clinical scenarios are described where bradycardia represents one component of broader syndromic presentations requiring multidisciplinary management approaches.

In conclusion, the authors emphasize the necessity for personalized therapeutic strategies and monitoring protocols. Key components include risk stratification, genetic screening, and application of modern electrophysiological diagnostic methods, all crucial for preventing serious complications such as sudden cardiac death.

This work provides clinicians with an evidence-based framework for understanding and managing bradycardia in pediatric practice, integrating current knowledge across diagnostic, pathophysiological and therapeutic domains. The presented concepts support the implementation of evidence-based, preventive and personalized medicine principles in clinical cardiology.

**Keywords:** Arrhythmia; Bradycardia; Conduction; Heart; Children.

### Контактна інформація:

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

**e-mail:** [klimenko57.t@gmail.com](mailto:klimenko57.t@gmail.com)

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

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

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

**Філонова Тетяна Олександрівна** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії № 3 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).

**e-mail:** [tafilonova@gmail.com](mailto:tafilonova@gmail.com)

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3561-4697>

**Матвієнко Сергій Олександрович** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії № 3 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).

**e-mail:** [samatvienko5@gmail.com](mailto:samatvienko5@gmail.com)

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8415-9489>

**Researcher ID:** <https://www.researchrid.co/rid107365>

### Contact Information:

**Tetiana Klymenko** – MD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics № 3 and Neonatology, Kharkiv national medical university (Kharkiv, Ukraine).

**e-mail:** [klimenko57.t@gmail.com](mailto:klimenko57.t@gmail.com)

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

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

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

**Tetiana Filonova** – MD, PhD, Associate professor, Department of Pediatrics № 3 and Neonatology, Kharkiv national medical university (Kharkiv, Ukraine).

**e-mail:** [tafilonova@gmail.com](mailto:tafilonova@gmail.com)

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3561-4697>

**Serhii Matviienko** – MD, PhD, Associate professor, Department of Pediatrics № 3 and Neonatology, Kharkiv national medical university (Kharkiv, Ukraine).

**e-mail:** [samatvienko5@gmail.com](mailto:samatvienko5@gmail.com)

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8415-9489>

**Researcher ID:** <https://www.researchrid.co/rid107365>



Надійшло до редакції 15.05.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

УДК: 616.2-008.4-008.843.5-053.33-07  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.26

## THE SIGNIFICANCE OF DIAGNOSTIC COMPONENTS OF MECONIUM ASPIRATION SYNDROME IN THE MANAGEMENT OF NEWBORNS

**M. Kiselova, A. Komar**

State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»  
(Lviv, Ukraine)

### Summary.

*Effective and timely diagnosis represents a crucial component in the prevention and treatment of all neonatal diseases. It serves as the coordinating mechanism in the comprehensive management of newborns with meconium aspiration syndrome (MAS), a severe condition that may originate prenatally, progress rapidly, and result to potentially dangerous consequences manifesting both immediately postpartum and during later developmental stages.*

*The MAS diagnostic process requires that obstetricians and neonatologists possess extensive knowledge and skills across multiple medical disciplines, encompassing an understanding of biochemical and cellular pathological processes, integrated comprehension of organ system function, and whole-body physiology, while accounting for gestational age at birth. Development of precise management strategies for neonates delivered through meconium-stained amniotic fluid relies on pregnancy monitoring data, ultrasound evaluation of fetal status, placental characteristics, amniotic fluid analysis, and cardiotocography results.*

*Meconium aspiration syndrome arises from the aspiration of meconium-stained amniotic fluid occurring before, during, or immediately after delivery. Meconium functions as a noxious substance that rapidly injures immature and hypersensitive pulmonary tissue, initiating systemic pathological cascades. The release of cytokines, including tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and IL-13, triggers diffuse pneumonitis through airway and parenchymal irritation. Pneumonitis may develop within hours due to meconium-derived enzymes, bile salts, and free fatty acids. Quantification of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and IL-13 provides diagnostic value for pneumonitis in MAS. Continuous monitoring of acid-base status and blood gas composition is essential for assessing MAS severity, as perinatal stress-induced metabolic acidosis combines with respiratory acidosis, while parenchymal injury is associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN).*

*MAS disrupts homeostatic balance through hypoxia and metabolic stress, potentially resulting in electrolyte disturbances. Sodium, potassium, and calcium ions play essential roles in cardiac function, vascular tone regulation, and neuromuscular conduction. Hyponatremia may serve as an early indicator of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), which is frequently observed in severe MAS cases due to hypoxic stress or pulmonary injury. In SIADH, hyponatremia arises from water retention, thereby increasing the risk of cerebral edema and seizures. Acute kidney injury may induce potassium imbalances, commonly manifesting as hyperkalemia, a potentially life-threatening condition, alongside elevated nitrogenous waste products and acid-base disturbances. Both hypokalemia and hyperkalemia can precipitate severe cardiac arrhythmias, while tissue hypoxia or renal impairment may exacerbate potassium release into the circulation. Neonatal hypocalcemia may further aggravate cardiovascular instability and respiratory dysfunction associated with MAS.*

*In addition to the local effects of meconium on respiratory mucosa and pulmonary parenchyma, hypoxia and infection contribute significantly to the pathogenesis of MAS.*

*Primary fetal oxygen deprivation triggers a stress response characterized by hypoxia-induced anal sphincter relaxation and enhanced intestinal peristalsis, resulting in meconium passage into the amniotic fluid.*

*Concurrent hypoxia may provoke fetal gasping, a suffocation-like reflex, and respiratory spasms, facilitating aspiration of meconium into the airways prior to delivery. Early aspiration induces three principal pathophysiological mechanisms: mechanical airway obstruction, chemical pneumonitis with activation of inflammatory cascades, and surfactant dysfunction, collectively exacerbating neonatal hypoxia. Intrauterine infection, particularly chorioamnionitis, represents an independent risk factor for MAS development, substantially expanding the spectrum of required diagnostic parameters.*

*Complete blood count analysis (CBC) remains an essential routine diagnostic modality in neonates. CBC parameters serve as early indicators of pathological alterations, enabling clinicians to assess the severity of MAS. Specifically, erythrocyte count, platelet levels, hematocrit, and neutrophil/granulocyte concentrations reflect oxygen-carrying capacity and the risk of neonatal hemorrhage, infection, and chronic hypoxia.*

*Neurological examination allows detection of hypoxic brain injury, although optimal diagnostic yield requires prior patient stabilization. When clinically indicated, neuroimaging modalities, including magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), or cranial ultrasonography, may provide additional diagnostic information.*

*Chest radiography performs three essential diagnostic functions in meconium aspiration syndrome (MAS): confirmation of the diagnosis and evaluation of disease severity, identification of atelectasis and air leak syndromes, and verification of correct positioning of endotracheal tubes and umbilical catheters. In contemporary neonatology, lung ultrasound (LUS) has demonstrated diagnostic efficacy comparable to conventional radiography. Echocardiography is indispensable for the assessment of cardiac anatomy and function, particularly for evaluating the severity of pulmonary hypertension and the presence of right-to-left shunting. In neonates with MAS-associated respiratory failure, echocardiographic assessment during the «golden hour» is strongly recommended.*

*This article emphasizes the imperative of systematic diagnostic approaches to MAS, which are fundamental for guiding acute management, preventing complications, and mitigating long-term sequelae.*

**Keywords:** Meconium Aspiration Syndrome; Meconium-Stained Amniotic Fluid; Diagnosis of MAS.

Meconium-stained amniotic fluid (MSAF) occurs in 1 out of 7 pregnancies, accounting for 400,000 to 600,000 deliveries annually in the United States. The incidence increases with advancing gestational age. Meconium-stained amniotic fluid is observed in 27% of post-term pregnancies. MSAF is associated with adverse neonatal and maternal outcomes. Approximately 20-30% of neonates born through meconium-stained amniotic fluid demonstrate respiratory and neurological depression at birth. Approximately 10% of cases of neonatal respiratory distress are attributable to MAS. The incidence of MAS increases exponentially from 38 to 42 weeks of gestation. Globally, MAS frequency has decreased in developed countries due to improvements in obstetric practices and perinatal care, while remaining a significant problem in developing countries [62].

One of the most severe complications of meconium-stained amniotic fluid is meconium aspiration syndrome (MAS), occurring in 5% of affected neonates. MAS is defined as respiratory distress in an infant born through meconium-stained amniotic fluid, with symptoms that cannot be otherwise explained [29]. The average incidence of MAS in Ukraine ranges from 2% and 3% of deliveries, whereas meconium-stained amniotic fluid is observed in 9-15% of cases [63].

In 5-12% of children with MAS, chronic bronchopulmonary diseases and neurological disorders develop [62]. The mortality rate associated with MAS is approximately 12% [29].

A systematic diagnostic approach ensuring early detection, accurate severity assessment, and coordinated multidisciplinary interventions is essential for preventing MAS development and its associated complications. This systematic approach comprises three interconnected levels: prenatal, intrapartum, and postnatal. At the prenatal stage, identification of high-risk groups (advanced gestational age, intrauterine infection, signs of fetal stress) enables preventive strategies, including planned labor induction or intraamniotic amnioinfusion, which significantly reduce MAS likelihood [29].

Intrapartum diagnostics involve continuous cardiotocographic monitoring, assessment of meconium-stained fluid, and immediate neonatal evaluation with preliminary diagnostic conclusions within the first seconds of life. This includes rational and maximally effective utilization of the 'golden minute,' objective Apgar score assessment, and timely initiation of personalized medical care algorithms for infants born through meconium-stained amniotic fluid.

Postnatal diagnostics are based on clinical examination, radiographic and ultrasound lung evaluation, and prompt laboratory monitoring (blood gas analysis, inflammatory markers, hypoxia indicators). Integrating these data within an interprofessional team, comprising neonatologist, pediatrician, radiologist, and laboratory specialist, enhances the accuracy of MAS severity assessment and facilitates optimal treatment algorithm selection [7,20,29,30,31,33,36,38,46,51]. The key diagnostic components of MAS in neonates primarily include pregnancy and delivery history data, fetal monitoring

data through cardiotocography (CTG), stethoscope auscultation, and fetal heart rate assessment using handheld Doppler, together with the presence of meconium-stained amniotic fluid, which increases the risk of aspiration syndrome. Inflammatory processes in the amniotic sac stimulate cytokine and inflammatory mediator production, promoting meconium release and aspiration. Furthermore, intra-amniotic infection increases bacterial colonization of meconium, exacerbating chemical and infectious pneumonitis in neonatal lungs and impairing gas exchange. Infection-induced fetal systemic inflammatory syndrome enhances vasospasm and pulmonary hypertension, further compromising tissue oxygenation [48].

The diagnosis of MAS is established when meconium-stained amniotic fluid is present, traces or meconium are detected during tracheal suction, signs of neonatal respiratory distress are observed in the newborn, and characteristic radiographic abnormalities are identified. Clinical examination and physical assessment of the neonate with severe respiratory disturbances carry significant diagnostic weight in MAS cases, including findings such as cyanosis, tachypnea, grunting at end-expiration, nasal flaring, intercostal retractions, and barrel-shaped chest (increased anteroposterior diameter) due to air trapping, with auscultation revealing rales and grunting in some cases. Pulmonary effects may result in severe ventilation-perfusion mismatch (V/Q), oxygen dependence, and the requirement for mechanical ventilation, which contribute to determination of the specific severity grade of MAS.

Three severity grades of MAS are recognized:

- Mild: respiratory disturbances requiring oxygen therapy with  $\text{FiO}_2 < 40\%$  for less than 48 hours.
- Moderate: respiratory disturbances requiring oxygen therapy with  $\text{FiO}_2 \geq 40\%$  for more than 48 hours.
- Severe: respiratory disturbances requiring mechanical ventilation for more than 48 hours with development of persistent pulmonary hypertension syndrome [8].

Enzymes, bile salts, and free fatty acids in meconium irritate the airways and parenchyma, triggering cytokine release, including tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-13, and initiating diffuse pneumonitis that may develop within hours after aspiration [43,48]. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and IL-13 may serve as diagnostic markers for pneumonitis in MAS.

Laboratory investigations in MAS should include assessment of acid-base status, which is crucial for maintaining respiratory and acid-base homeostasis [41]. Metabolic acidosis caused by perinatal stress is compounded by respiratory acidosis, whereas parenchymal disease is associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). Proper MAS management requires arterial blood gas measurements (pH,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ ) and continuous oxygenation monitoring via pulse oximetry. The severity of lung injury can be assessed by the oxygenation index, interpreted as follows: an oxygenation index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $< 300$  indicates acute lung injury, and an oxygenation index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $< 200$  indicates severe acute respiratory distress syndrome. Serum electrolyte determination should also be incorporated in the diagnostic workup, with sodium,

potassium, and calcium levels measured within the first 24 hours of life in MAS-affected neonates, considering that common complications of perinatal stress in these infants include syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and acute kidney injury.

For neonatal clinicians, performing a complete blood count (CBC) is a routine yet diagnostically valuable procedure. First, erythrocyte levels and hematocrit values reflect blood oxygen-carrying capacity: elevated hematocrit may indicate chronic intrauterine hypoxia, whereas decreased values suggest anemia and risk of insufficient tissue oxygenation in neonates. Such alterations are frequently observed in infants born through meconium-stained amniotic fluid and are associated with hypoxic stimulation of erythropoiesis or, conversely, reduced hematopoiesis during infectious processes. Second, platelet count possesses important prognostic significance: thrombocytopenia during the first hours of life increases the risk of neonatal hemorrhage, including pulmonary hemorrhage, which significantly aggravates MAS progression and elevates mortality in neonatal intensive care units. Early detection of thrombocytopenia permits timely correction (platelet transfusion) and reduces complications. Third, differential leukocyte count, particularly neutrophils and other granulocytes, facilitates identification of intrauterine or perinatal infection, representing an independent risk factor for MAS. Neutrophilia with left shift or neutropenia indicate bacterial infection that exacerbates chemical pneumonitis following meconium aspiration. Furthermore, an elevated immature-to-total neutrophil ratio serves as an early marker of systemic inflammation and assists in determining the necessity for antibiotic therapy within the first hours of life [64]. Thrombocytopenia increases the risk of neonatal hemorrhage, and intrauterine or perinatal blood loss, as well as infection, contributes to postnatal stress. Therefore, in MAS cases, the following CBC patterns may be observed: neutropenia or neutrophilia with left shift may indicate perinatal bacterial infection, whereas polycythemia may develop secondary to chronic fetal hypoxia. Polycythemia is associated with reduced pulmonary blood flow and may exacerbate hypoxia related to MAS and PPHN. Studies demonstrate that infants with MAS exhibit higher absolute nucleated red blood cell counts compared to neonates born through meconium-stained amniotic fluid without MAS manifestations [35, 53].

Imaging studies include chest radiography, which is essential for confirming MAS diagnosis and determining its severity, identifying areas of atelectasis and air leak syndromes, and verifying proper placement of endotracheal tubes and umbilical catheters. Lung ultrasound (LUS) may serve as a convenient, non-invasive, and accurate imaging modality for MAS diagnosis. Key MAS features identified by LUS include pulmonary consolidation with air bronchograms (all patients), pleural line abnormalities and absent A-lines (all patients), alveolar-interstitial syndrome or B-lines in non-consolidated areas (all patients), atelectasis in severe MAS (16.2% of severe cases), and pleural effusion (13.7% of patients) [39]. Patients with MAS require thorough cardiac evaluation and echocardiography to detect congenital heart defects

and PPHN of the newborn. Determining the degree of PPHN prior to initiating treatment is crucial, making echocardiography ideally performed during the «golden hour» of the affected neonate's life.

Brain imaging also holds significant diagnostic value since hypoxia, which damages both fetal and neonatal nervous systems, represents a key factor in MAS development. Neurological examination should follow stabilization of the infant's condition. If abnormalities are detected, brain imaging (e.g., magnetic resonance imaging [MRI], computed tomography [CT] scanning, cranial ultrasonography) is indicated.

During evaluation and management, it is essential to exclude the following differential diagnoses: aspiration syndromes, congenital heart defects with pulmonary hypertension, congenital diaphragmatic hernia, neonatal idiopathic pulmonary arterial hypertension, congenital pneumonia, neonatal sepsis, persistent pulmonary hypertension of the newborn, respiratory distress syndrome, transient tachypnea of the newborn, and transposition of great arteries.

## Conclusions

Meconium aspiration syndrome (MAS) is a severe, rapidly progressive neonatal lung disease with high complication rates and risk of fatal outcomes. The application of modern informational, clinical, and laboratory-instrumental diagnostic methods from the period of initial risk development in utero is crucial for early personalized MAS diagnosis.

The MAS diagnostic process requires detailed interpretation of results obtained through contemporary diagnostic tools detecting changes in affected neonates, which in turn demands neonatologists continuously enhance their knowledge and skills in both individual and team-based practice.

A multidisciplinary approach to early diagnosis will help prevent long-term consequences that directly impact the developmental prognosis and health of infants with MAS.

Thus, the diagnostic components of MAS—personalization, timeliness, completeness, and systematic application of modern diagnostic tools throughout all perinatal stages—form the foundation for effective management of this complex neonatal condition.

**Future research directions.** Early, dynamic, and continuous monitoring of infants born through meconium-stained amniotic fluid from the first seconds of life, with determination of diffuse pneumonitis markers (TNF- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-13) during the «golden hour», is essential to predict MAS development, its severity grade, and inflammatory process intensity. Correlating these findings with respiratory disturbance severity will augment current diagnostic criteria in routine neonatal practice and facilitate personalized management decisions for this condition specific to the perinatal period.

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

**Funding.** Self-funded.

## References:

- Barbosa da Silva FM, Koiffman MD, Osava RH, Junqueira SMVO, Gonzalez Riesco ML. Centro de Parto Normal como estratégia de incentivo del parto normal: estudio descriptivo. *Enferm Glob*. 2008;7(3):1-11. DOI: <https://doi.org/10.6018/eglobal.7.3.35921>
- Siriwachirachai T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;14(11): CD007772. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007772.pub3>. PMID: 25374369; PMCID: PMC6823264.
- Hutton EK, Thorpe J. Consequences of meconium stained amniotic fluid: What does the evidence tell us? *Early Human Dev*. 2014;90(7):333-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.04.005>. PMID: 24794305.
- Singh BS, Clark RH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol*. 2009;29(7):497-503. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2008.241>. PMID: 19158800.
- Louis D, Sundaram V, Mukhopadhyay K, Dutta S, Kumar P. Predictors of mortality in neonates with meconium aspiration syndrome. *Indian Pediatr*. 2014;51(8):637-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13312-014-0466-0>. PMID: 25128996.
- Miller PW, Coen RW, Benirschke K. Dating the time interval from meconium passage to birth. *Obstet Gynecol*. 1985;66(4):459-62. PMID: 2413412.
- Yeh TF. Core concepts: meconium aspiration syndrome: pathogenesis and current management. *Neoreviews*. 2010;11(9): e503-e512. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.11-9-e503>
- Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome: an update. *Pediatr Clin North Am* 1998;45(3):511-29. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70025-0](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70025-0). PMID: 9653434.
- Sheikh M, Nanda V, Kumar R, Khilfeh M. Neonatal Outcomes since the Implementation of No Routine Endotracheal Suctioning of Meconium-Stained Nonvigorous Neonates. *Am J Perinatol*. 2024;41(10):1366-72. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1950-2672>. PMID: 36170887.
- Dargaville PA, Copnell B; Australian and New Zealand Neonatal Network. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics*. 2006;117(5):1712-21. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2215>. PMID: 16651329.
- Yokoi K, Iwata O, Kobayashi S, Muramatsu K, Goto H. Influence of foetal inflammation on the development of meconium aspiration syndrome in term neonates with meconium-stained amniotic fluid. *Peer J*. 2019;7: e7049. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.7049>. PMID: 31183262; PMCID: PMC6546081.
- Osman A, Halling C, Crume M, Al Tabosh H, Odackal N, Ball MK. Meconium aspiration syndrome: a comprehensive review. *J Perinatol*. 2023;43(10):1211-21. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-023-01708-2>. PMID: 37543651.
- Piesova M, Mach M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiol Res*. 2020;69(2):199-213. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934198>. PMID: 32199007; PMCID: PMC8565942.
- Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp Neurol*. 2004;190(1): S8-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.03.027>. PMID: 15498537.
- Choi W, Jeong H, Choi SJ, Oh SY, Kim JS, Roh CR, et al. Risk factors differentiating mild/moderate from severe meconium aspiration syndrome in meconium-stained neonates. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(1):24-31. DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2015.58.1.24>. PMID: 25629015; PMCID: PMC4303749.
- Aziz K, Lee CHC, Escobedo MB, Hoover AV, Kamath-Rayne BD, Kapadia VS, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*. 2021;147(1): e2020038505E. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-038505e>. PMID: 33087555.
- Cheng A, Magid DJ, Auerbach M, Bhanji F, Bigham BL, Blewer AL, et al. Part 6: Resuscitation Education Science: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020;142(16 S 2): S551-S579. DOI: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000903>. PMID: 33081527.
- Balchin I, Whittaker JC, Lamont RF, Steer PJ. Maternal and fetal characteristics associated with meconium-stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):828-35. DOI: <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3182117a26>. PMID: 21383642.
- Mazor M, Hershkovitz R, Bashiri A, Maymon E, Schreiber R, Dukler D, et al. Meconium stained amniotic fluid in preterm delivery is an independent risk factor for perinatal complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;81(1):9-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(98\)00141-9](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(98)00141-9). PMID: 9846706.
- Espinheira MC, Grilo M, Rocha G, Guedes B, Guimaraes H. Meconium aspiration syndrome – the experience of a tertiary center. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(2):71-6. PMID: 21477569.
- Beligere N, Rao R. Neurodevelopmental outcome of infants with meconium aspiration syndrome: report of a study and literature review. *J Perinatol*. 2008;28(S3): S93-S101. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2008.154>. PMID: 19057618.
- Bhutani VK. Developing a systems approach to prevent meconium aspiration syndrome: lessons learned from multinational studies. *J Perinatol*. 2008;28(S3): S30-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2008.159>. PMID: 19057608.
- Fan H-C, Chang F-W, Pan Y-R, Yu S-I, Chang K-H, Chen C-M, et al. Approach to the Connection between Meconium Consistency and Adverse Neonatal Outcomes: A Retrospective Clinical Review and Prospective In Vitro Study. *Children (Basel)*. 2021;8(12):1082. DOI: <https://doi.org/10.3390/children8121082>. PMID: 34943278; PMCID: PMC8700184.
- Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9434):597-602. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16852-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16852-9). PMID: 15313360.
- Gallo DM, Romero R, Bosco M, Gotsch F, Jaiman S, Jung E, et al. Meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(5S): S1158-S1178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.11.1283>. PMID: 37012128; PMCID: PMC10291742.
- Chiruvolu A, Fine S, Miklis KK, Desai S. Perinatal risk factors associated with the need for resuscitation in newborns born through meconium-stained amniotic fluid. *Resuscitation*. 2023;185:109728. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2023.109728>. PMID: 36773837.
- Sawyer T, Lee HC, Aziz K. Anticipation and preparation for every delivery room resuscitation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(5):312-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.06.004>. PMID: 30369405.
- Li JY, Wang PH, Vitale SG, Chen SN, Marranzano M, Cianci A, et al. Pregnancy-induced hypertension is an independent risk factor for meconium aspiration syndrome: A retrospective population based cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(3):396-400. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.034>. PMID: 31122532.

29. Davis JD, Sanchez-Ramos L, McKinney JA, Lin L, Kaunitz AM. Intrapartum amnioinfusion reduces meconium aspiration syndrome and improves neonatal outcomes in patients with meconium-stained fluid: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(5S): S1179-S1191.e19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.047>. PMID: 37164492.
30. Fan HC, Chang FW, Pan YR, Yu SI, Chang KH, Chen CM, et al. Approach to the Connection between Meconium Consistency and Adverse Neonatal Outcomes: A Retrospective Clinical Review and Prospective In Vitro Study. *Children (Basel).* 2021;8(12):1082. DOI: <https://doi.org/10.3390/children8121082>. PMID: 34943278; PMCID: PMC8700184.
31. Thornton PD, Campbell RT, Mogos MF, Klima CS, Parsson J, Strid M. Meconium aspiration syndrome: Incidence and outcomes using discharge data. *Early Hum Dev.* 2019;136:21-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.06.011>. PMID: 31295648.
32. Mokra D, Calkovska A. How to overcome surfactant dysfunction in meconium aspiration syndrome? *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;187(1):58-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.02.030>. PMID: 23473924.
33. Iwatani S, Goto H, Saito T, Okutani T, Yoshimoto S. Therapeutic benefits of prone positioning in a newborn with meconium aspiration syndrome. *Pediatr Neonatol.* 2024;65(1):96-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2023.06.005>. PMID: 37648603.
34. Nogueira-Cobas C, Antunez-Fernandez C, Saldana-Garcia N, Saldana-Garcia J, Sanchez-Tamayo T. Meconium aspiration syndrome: Poor outcome predicting factors. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;94(5):333-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.024>. PMID: 32800723.
35. Mokra D, Mokry J, Tonhajzerova I. Anti-inflammatory treatment of meconium aspiration syndrome: benefits and risks. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;187(1):52-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.02.025>. PMID: 23466955.
36. Ali N, Abman SH, Galambos C. Histologic Evidence of Intrapulmonary Bronchopulmonary Anastomotic Pathways in Neonates with Meconium Aspiration Syndrome. *J Pediatr.* 2015;167(6):1445-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.049>. PMID: 26421487.
37. Akazawa Y, Ishida T, Baba A, Hiroma T, Nakamura T. Intratracheal catheter suction removes the same volume of meconium with less impact on desaturation compared with meconium aspirator in meconium aspiration syndrome. *Early Hum Dev.* 2010;86(8):499-502. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.06.011>. PMID: 20634007.
38. Kaapa PO. Meconium aspiration syndrome (MAS) – Where do we go? Research perspectives. *Early Hum Dev.* 2009;85(10):627-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.09.014>. PMID: 19819652.
39. Piastra M, Yousef N, Brat R, Manzoni P, Mokhtari M, De Luca D. Lung ultrasound findings in meconium aspiration syndrome. *Early Hum Dev.* 2014;90(S2): S41-3. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(14\)50011-4](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(14)50011-4). PMID: 25220126.
40. Ghidini A, Spong CY. Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(4):931-8. DOI: <https://doi.org/10.1067/mob.2001.116828>. PMID: 11641681.
41. Blackwell SC, Moldenhauer J, Hassan SS, Redman ME, Refuerzo JS, Berry SM, et al. Meconium aspiration syndrome in term neonates with normal acid-base status at delivery: is it different? *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(7):1422-5. DOI: <https://doi.org/10.1067/mob.2001.115120>. PMID: 11408862.
42. Raju U, Sondhi V, Patnaik SK. Meconium Aspiration Syndrome: An Insight. *Med J Armed Forces India.* 2010;66(2):152-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0377-1237\(10\)80131-5](https://doi.org/10.1016/s0377-1237(10)80131-5). PMID: 27375325; PMCID: PMC4920933.
43. van Ierland Y, de Beaufort AJ. Why does meconium cause meconium aspiration syndrome? Current concepts of MAS pathophysiology. *Early Hum Dev.* 2009;85(10):617-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.09.009>. PMID: 19833459.
44. Sriram S, Wall SN, Khoshnood B, Singh JK, Hsieh HL, Lee KS. Racial disparity in meconium-stained amniotic fluid and meconium aspiration syndrome in the United States, 1989-2000. *Obstet Gynecol.* 2003;102(6):1262-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.obstetgynecol.2003.07.006>. PMID: 14662213.
45. Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Aguilar AM. What (not) to do at and after delivery? Prevention and management of meconium aspiration syndrome. *Early Hum Dev.* 2009;85(10):621-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.09.013>. PMID: 19833461.
46. Paz Y, Solt I, Zimmer EZ. Variables associated with meconium aspiration syndrome in labors with thick meconium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;94(1):27-30. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(00\)00335-3](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00335-3). PMID: 11134822.
47. Nangia S, Pal MM, Saili A, Gupta U. Effect of intrapartum oropharyngeal (IP-OP) suction on meconium aspiration syndrome (MAS) in developing country: A RCT. *Resuscitation.* 2015;97:83-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.09.394>. PMID: 26449871.
48. Lee J, Romero R, Lee KA, Kim EN, Korzeniewski SJ, Chaemsaitong P, et al. Meconium aspiration syndrome: a role for fetal systemic inflammation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):366.e1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.10.009>. PMID: 26484777; PMCID: PMC5625352.
49. Yoder BA, Kirsch EA, Barth WH, Gordon MC. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol.* 2002;99(5 Pt 1):731-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)01942-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)01942-7). PMID: 11978280.
50. Behera MK, Kulkarni SD, Gupta RK. Meconium aspiration syndrome: a clinical study. *Med J Armed Forces India.* 1998;54(1):19-20. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0377-1237\(17\)30399-4](https://doi.org/10.1016/s0377-1237(17)30399-4). PMID: 28775403; PMCID: PMC5531208.
51. Meydanli MM, Dilbaz B, Caliskan E, Dilbaz S, Haberal A. Risk factors for meconium aspiration syndrome in infants born through thick meconium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72(1):9-15. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(00\)00265-4](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(00)00265-4). PMID: 11146071.
52. Al Takroni AM, Parvathi K, Mendis KB, Hassan S, Reddy I, Kudair HA. Selective tracheal suctioning to prevent meconium aspiration syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;63(3):259-63. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(98\)00172-6](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(98)00172-6). PMID: 9989895.
53. Dollberg S, Livny S, Mordechev N, Mimouni FB. Nucleated red blood cells in meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol.* 2001;97(4):593-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)01204-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)01204-7). PMID: 11275033.
54. Janssen DJ, Carnielli VP, Cogo P, Bohlin K, Hamvas A, Luijendijk IH, et al. Surfactant phosphatidylcholine metabolism in neonates with meconium aspiration syndrome. *J Pediatr.* 2006;149(5):634-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.07.027>. PMID: 17095334.
55. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant and surfactant inhibitors in meconium aspiration syndrome. *J Pediatr.* 2001;138(1):113-5. DOI: <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.109602>. PMID: 11148523.
56. Dargaville PA, Herting E, Soll RF. Neonatal surfactant therapy beyond respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2023;28(6):101501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2023.101501>. PMID: 38040584.
57. Vain NE, Batton DG. Meconium «aspiration» (or respiratory distress associated with meconium-stained amniotic fluid?). *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(4):214-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.04.002>. PMID: 28411000.
58. Hofmeyr GJ. What (not) to do before delivery? Prevention of fetal meconium release and its consequences. *Early Hum Dev.* 2009 Oct;85(10):611-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.09.010>. PMID: 19822401.

59. Nangia S, Sunder S, Biswas R, Saili A. Endotracheal suction in term non vigorous meconium stained neonates-A pilot study. *Resuscitation*. 2016;105:79-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.05.015>. PMID: 27255954.
60. Monfredini C, Cavallini F, Villani PE, Paterlini G, Allais B, Trevisanuto D. Meconium Aspiration Syndrome: A Narrative Review. *Children (Basel)*. 2021;8(3):230. DOI: <https://doi.org/10.3390/children8030230>. PMID: 33802887; PMCID: PMC8002729.
61. Iziunets OI, Laiko LI, Dobizha MV, Homon RO, Nedilska OM. Diahnostyka stupenia vazhkosti aspiratsiinoho syndromu u novonarodzenykh z perynatalnym poshkodzhenniam TsNS [Diagnosis of severity rate of aspiration syndrome that newborns have with perinatal central nervous system damage]. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2014;23:162-4. (in Ukrainian)
62. Iroh Tam PY, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res*. 2017;82(4):574-83. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2017.134>. PMID: 28574980.

## ЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ СКЛАДОВИХ СИНДРОМУ АСПІРАЦІЇ МЕКОНІЮ У МЕНЕДЖМЕНТІ НОВОНАРОДЖЕНИХ

*М. М. Кісельова, А. В. Комар*

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»  
(м. Львів, Україна)

### Резюме.

Ефективна і своєчасна діагностика – обов'язковий елемент профілактики та лікування усіх захворювань періоду новонародженості. Вона ж і відіграє роль диригента у злагодженому процесі ведення новонародженого із синдромом аспірації меконію (САМ). Це серйозне захворювання, що може починатися ще до народження дитини, швидко прогресувати та спричиняти ризики розвитку небезпечних наслідків, які можуть проявлятися як одразу після народження, так і у старшому віці.

Діагностичний процес САМ вимагає від лікаря-акушера, неонатолога глибоких знань та навичок в усіх галузях медичної науки, від розуміння патологічних процесів на біохімічному, клітинному рівнях до цілісного розуміння функціонування органів, систем та організму в цілому, з урахуванням гестаційного віку дитини на час народження. Чітку стратегію і тактику надання допомоги щойно народженій дитині крізь меконіальні води допомагає прийняти використання результатів супроводу вагітності та ультразвукового дослідження стану внутрішньоутробної дитини, плаценти, характеристик навколоплідних вод та результатів кардіотокографії зокрема.

Синдром аспірації меконію – це стан, який виникає внаслідок аспірації меконіальних вод до, під час або одразу після народження. Меконій – агресивне середовище, яке швидко пошкоджує незрілу, надчутливу легеневу тканину та запускає каскад змін у всьому організмі дитини. Вивільнення цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-α), інтерлейкін (IL)-1β, IL-6, IL-8, IL-13, що ініціюють дифузний пневмоніт, подразнюючи дихальні шляхи та паренхіму. Розвиток пневмоніту може статися протягом кількох годин після аспірації внаслідок впливу ферментів, жовчних солей та вільних жирних кислот меконію. Визначення ФНП-α, інтерлейкінів (IL)-1β, IL-6, IL-8, IL-13 діагностично цінне для пневмоніту при САМ. Безальтернативне значення у діагностиці ступеня тяжкості САМ має динамічна оцінка кислотно-лужного стану та газового складу крові, оскільки метаболічний ацидоз, спричинений перинатальним стресом, поєднується з респіраторним ацидозом, а паренхіматозне захворювання – зі стійкою легеневою гіпертензією новонароджених (ППЛГ).

Порушення гомеостатичного балансу при САМ – гіпоксія і метаболічний стрес може призводити до змін рівня електролітів. Натрій, калій і кальцій є критичними для нормальної роботи серця, регуляції тону судин, нервово-м'язової провідності. Понижений рівень натрію (гіпонатріємія) може бути першим маркером синдрому невідповідної секреції антидіуретичного гормону (НСАДГ), який часто виникає при тяжкому САМ через стресову гіпоксію або пошкодження легень. При НСАДГ спостерігається гіпонатріємія, через затримку води в організмі, ризик набряку мозку і судом. При гострій нирковій недостатності змінюються рівні калію (часто гіперкаліємія – дуже небезпечна), можливе наростання азотистих шлаків, порушення кислотно-лужного балансу. Порушення рівня калію (гіпокаліємія або гіперкаліємія) може спричинити небезпечні аритмії. Пошкодження нирок або тканинна гіпоксія при САМ може призводити до вивільнення калію у кров. Гіпокаліємія у новонароджених може підсилювати серцево-судинну нестабільність та дихальні розлади, спричинені САМ. Поряд із локальним впливом меконію на слизові дихальних шляхів і паренхіму легень важливу роль у розвитку синдрому аспірації меконію відіграють гіпоксія та інфекція. По-перше, гострий дефіцит кисню в плоді призводить до стресової відповіді: під дією гіпоксії розслаблюється анальний сфінктер, стимулюється перистальтика кишківника й відбувається викид меконію у навколоплідні води. Одночасно гіпоксія може викликати гаспи (схожі на задиху) дихальні спазми плода, що сприяють потраплянню меконію в дихальні шляхи ще до народження. У результаті ранньої аспірації формуються три головні механізми пошкодження легень: обструкція дихальних шляхів, хімічний пневмоніт із запаленням і порушення сурфактантної функції, що лише посилює гіпоксичний стан новонародженого. Окремий фактор ризику розвитку САМ створює інфекція, особливо внутрішньоматкова (хоріоамніоніт), наявність якої значно збільшує перелік складових діагностичного процесу.

Рутинним діагностичним інструментом, що не втрачає своєї діагностичної актуальності у новонароджених, залишається розгорнутий загальний аналіз крові. Показники загального аналізу крові, як ранні маркери патологічних змін, що відбуваються в організмі новонародженого, допоможуть відповідальному лікарю у розумінні глибини змін, що відбуваються у дитини з синдромом аспірації меконію. Детальної лікарської інтерпретації, відображеної у первинній медичній документації, заслуговують показники загального аналізу крові, а саме: кількість еритроцитів, тромбоцитів, величина гематокриту, кількість нейтрофілів та інших гранулоцитів, оскільки перераховані показники свідчать про рівень забезпечення здатності крові переносити кисень, наявність ризику виникнення неонатальної кровотечі, інфекції та перенесеної хронічної гіпоксії.

Ознаки впливу гіпоксії на головний мозок може виявити і неврологічне обстеження, що буде максимально інформативним після стабілізації стану, візуальні дослідження мозку (магнітно-резонансна томографія [МРТ], комп'ютерна томографія [КТ], ультразвукографія черепа) за наявності показань.

Ключове місце в діагностиці САМ займає рентгенографія грудної клітки, що необхідна для підтвердження діагнозу САМ та визначення ступеня тяжкості, виявлення ділянок ателектазу та синдромів витоку повітря; перевірки правильного розташування ендотрахеальної трубки, пупкових катетерів. Ультразвукова діагностика (УЗД) легень набула в неонатології, не меншої важли-

вості, ніж рентгенографія органів грудної клітки. Ехокардіографія потрібна для оцінки структури серця та серцевої функції, а також для визначення тяжкості легеневої гіпертензії та шунтування справа наліво, бажано це обстеження дитині з дихальними розладами, пов'язаними з САМ виконати в першу «золоту» годину життя.

У статті акцентована увага на роль системного підходу до діагностики синдрому аспірації меконію у профілактиці, лікуванні та попередженні віддалених наслідків САМ.

**Ключові слова:** синдром аспірації меконію; меконіальні навколоплідні води; діагностика САМ.

**Contact Information:**

**Kiselova Mariia Mykolaivna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

**e-mail:** drmaria@online.ua

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>; <http://orcid.org/0000-0002-9954-5443>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603427861>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-1789-2019>

**Komar Alona Viktorivna** – Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

**e-mail:** alenka123921@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0050-1801>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JQJ-4568-2023>

**Контактна інформація:**

**Кісельова Марія Миколаївна** – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

**e-mail:** drmaria@online.ua

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X>; <http://orcid.org/0000-0002-9954-5443>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603427861>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-1789-2019>

**Комар Альона Вікторівна** – асистент кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

**e-mail:** alenka123921@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0050-1801>



Received for editorial office on 16/06/2025

Signed for printing on 25/09/2025

УДК: 616.8-009.7-053.31-07:614.253.5(048.8)  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.27

О. І. Оболонський<sup>1</sup>, О. Г. Капустіна<sup>1</sup>,  
О. Ю. Оболонська<sup>2</sup>

КП «Регіональний медичний центр родинного  
здоров'я» ДОР»<sup>1</sup>,  
Дніпровський державний медичний університет<sup>2</sup>  
(м. Дніпро, Україна)

## ШКАЛИ ДЛЯ ОЦІНКИ БОЛЮ У НОВОНАРОДЖЕНИХ: ІНТЕГРАТИВНИЙ ОГЛЯД ДЛЯ МЕДСЕСТРИНСЬКОЇ ПРАКТИКИ ТА РЕАБІЛІТОЛОГІВ

### Резюме.

Недооцінка та неадекватне лікування болю у новонароджених залишаються серйозною проблемою в клінічній практиці, незважаючи на сучасні знання про їхню здатність відчувати біль. Об'єктивна оцінка болю є критично важливою і медичні сестри відіграють ключову роль у його виявленні та управлінні у цій вразливій популяції. Реабілітаційні заходи також мають проводитись з урахуванням ступеню болю. Валідні та надійні шкали для оцінки болю є корисним інструментом для використання медсестрами у щоденній клінічній практиці, оскільки апаратура для контролю рівня болю є дорожівартісною і її немає у відділеннях у достатній кількості.

**Мета дослідження.** Аналіз валідності й надійності шкал, які використовуються у медсестринській практиці та реабілітації для об'єктивної оцінки болю у доношених та недоношених новонароджених.

**Матеріали і методи:** дослідження проведено як інтегративний огляд літератури згідно з методологією Whitemore та Knafl (2005). Систематичний пошук проводився у міжнародних базах даних PubMed, Scopus, ScienceDirect, Embase, Lilacs, BVS (Virtual Health Library) та Google Scholar. Пошук охоплював публікації з 1990 по 2023 рік, з акцентом на період 2010-2023 років. Ключові слова включали «neonatal pain», «pain assessment», «pain scale», «newborn», «preterm», «PIPP», «nursing assessment» та їх відповідники іспанською й португальською мовами, поєднані логічними операторами AND/OR. До аналізу включалися оригінальні дослідження з повним текстом, що описують або валідизують шкали болю у новонароджених. З 84 відібраних статей, 22 були включені до остаточного аналізу після усунення дублікатів та повного читання. Дані екстрагувалися у стандартизовану таблицю, а якість джерел оцінювалася за критеріями STROBE або PRISMA. Наукові дослідження виконані з дотриманням положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.)

Додатково проведено опитування 25 медичних сестер стосовно використання різних шкал у відділенні реанімації новонароджених КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР. Кожна шкала оцінки використовувалася протягом тижня. Релевантність опитування оцінювалася шляхом паралельного моніторингу інтенсивності болю за допомогою апарату NIPE (Newborn Infant Pain Evaluation), з використанням спеціалізованого програмного забезпечення (MDoloris Medical Systems, Франція).

**Результати.** Огляд ідентифікував як унідименсіональні, так і мультидименсіональні інструменти для оцінки гострого та тривалого болю у недоношених та доношених новонароджених. До найчастіше описуваних валідизованих шкал належать PIPP (Premature Infant Pain Profile), NIPS (Neonatal Infant Pain Scale), CRIES, NFCS (Neonatal Facial Coding System) та N-PASS).

Вибір відповідної шкали для оцінки болю у новонароджених має враховувати гестаційний вік дитини, тип та тривалість болю, а також клінічний контекст. Кожна шкала має свої переваги та обмеження, що підкреслює необхідність глибокого розуміння цих інструментів медичними працівниками, зокрема медсестрами. Огляд надає концептуальну основу для більш ефективного впровадження цих інструментів у практику.

Виявлено, що 56% медичних сестер віддали перевагу шкалі CRIES та PIPP. При цьому відповідність до показників моніторингу сили болю за допомогою апарату NIPE була достатньо високою у першій. Так за коефіцієнтом рангової кореляції Кендалла у CRIES  $\tau = 0,7$ , а PIPP  $\tau = 0,5$  ( $p < 0,05$ ). В оцінці шкал NFCS та N-PASS показники цих шкал та показника апарату NIPE також демонстрували сильний прямий зв'язок ( $\tau = 0,6$  та  $0,8$  відповідно) ( $p < 0,05$ ). Цим шкалам надали перевагу 44% медичних сестер. Шкалу NIPS більшість (76%) медичних сестер вважали зручною, та з помірною кореляцією показнику апарату NIPE ( $\tau = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Жодна з проаналізованих шкал не є «золотим стандартом» для всіх клінічних ситуацій. Вибір найбільш відповідного інструменту залежить від багатьох критеріїв, включаючи гестаційний вік та загальний контекст, у якому перебуває новонароджений, досвід медичного персоналу. Це вимагає від них обізнаності та гнучкості у застосуванні знань. Отримані дані надають основу для розробки клінічних рекомендацій та стандартів щодо використання шкал оцінки болю в неонатологічній практиці. Для майбутніх досліджень доцільно вивчити ефективність комбінованого використання декількох шкал або розробку адаптивних інструментів, що динамічно враховують стан новонародженого.

**Ключові слова:** оцінка болю; шкали; новонароджені; практика медичних сестер; реабілітація.

Біль у новонароджених є однією із найскладніших та найменш оцінюваних проблем у неонатології, особливо в неонатальній анестезіології. Тривалий час існували хибні уявлення про те, що новонароджені,

особливо недоношені, не відчують болю повною мірою через незрілість їхньої нервової системи. Однак численні дослідження переконливо довели, що новонароджені мають повністю розвинені анатомічні та

функціональні структури для сприйняття, проведення та модуляції больових імпульсів [1,2]. Більше того, неадекватне лікування гострого або хронічного болю у цій вразливій популяції може призвести до серйозних довгострокових наслідків, включаючи відхилення у розвитку центральної нервової системи, підвищену чутливість до болю у майбутньому, поведінкові порушення та негативний вплив на когнітивний розвиток [3, 4].

Оскільки новонароджені та немовлята на етапі довербального розвитку не можуть повідомити про свій біль, медичні працівники покладаються на об'єктивні показники, оскільки інструментальне визначення болю вимагає дороговартісної техніки, якої не вистачає у відділеннях на всіх дітей. Медичні сестри відіграють ключову роль у постійному моніторингу, виявленні та управлінні болем у новонароджених, оскільки вони проводять найбільше часу безпосередньо з пацієнтами та є першими у виявленні змін стану дитини [5,6]. Також медичні сестри та реабілітологи є ваговою ланкою у мультидисциплінарній команді за міжнародним протоколом прискореного відновлення після операції (ERAS) [7]. Контроль болю за протоколом ERAS є базовою навичкою у всіх етапах догляду за дитиною, тому важливий не тільки для лікарів і медичних сестер, але й для батьків. Впровадження стандартизованих, валідних та надійних шкал оцінки болю є суттєвим для забезпечення ефективного та гуманного догляду, дозволяючи медсестрам своєчасно розпізнавати біль, оцінювати його інтенсивність та ефективність проведеної терапії.

Незважаючи на наявність різноманітних інструментів, у клінічній практиці часто спостерігається їх недостатнє або некоректне використання, що може бути пов'язано з відсутністю уніфікованих рекомендацій, складнощами у виборі найбільш відповідної шкали для конкретної ситуації або недостатньою обізнаністю персоналу [8-10]. Цей інтегративний огляд покликаний заповнити цю прогалину, систематизувавши та критично оцінивши наявні валідні та надійні шкали оцінки болю, що використовуються у медсестринській практиці новонароджених.

**Мета дослідження:** аналіз валідності й надійності шкал, які використовуються у практиці для об'єктивної оцінки болю у доношених та недоношених новонароджених.

### Матеріали і методи

Дослідження є інтегративним оглядом літератури, спрямованим на аналіз та синтез наукових джерел, присвячених оцінці болю у новонароджених з використанням стандартизованих шкал. Огляд здійснено відповідно до методології інтегративного аналізу, запропонованої Whitemore і Knafl (2005) [10], яка включає наступні етапи: формулювання дослідницького питання, систематичний пошук літератури, критичну оцінку джерел, синтез інформації та інтерпретацію результатів.

Інформаційний пошук проводився у міжнародних реферативних та повнотекстових базах даних: PubMed, Scopus, ScienceDirect, Embase, Lilacs та BVS (Virtual Health Library). Додатково враховано джерела з Google Scholar для розширення охоплення. Пошук

охоплював публікації з 1990 по 2023 рік, що дозволило простежити розвиток інструментів оцінки болю з моменту визнання проблеми болю у новонароджених. Основну увагу було приділено статтям, опублікованим у період 2010-2025 років, задля забезпечення максимальної актуальності інформації. Для пошуку використано поєднання термінів (з відповідниками іспанською та португальською мовами, враховуючи специфіку деяких баз даних): «neonatal pain» OR «newborn pain», «pain assessment» OR «pain scale» OR «pain measurement», «newborn» OR «neonate» OR «infant» OR «preterm» OR «premature», «PIPP» OR «NIPS» OR «NFCS» OR «CRIES» (як приклади найбільш відомих шкал), «nursing assessment» OR «nursing practice» OR «nurse». Застосовано логічні оператори AND/OR для оптимізації результатів пошуку. До аналізу залучалися оригінальні дослідження (клінічні випробування, когортні дослідження, крос-секційні дослідження) з повним текстом, доступним для аналізу, публікації, що описують, застосовують або валідизують шкали оцінки болю у новонароджених. Особлива увага приділялася PIPP, NIPS, NFCS, CRIES та N-PASS, оскільки вони є найбільш поширеними. Вилучалися огляди літератури без чіткого методологічного опису (крім систематичних оглядів, які самі по собі могли бути об'єктом аналізу якості), повідомлення, що стосуються дітей старшого віку (після неонатального періоду), роботи, у яких шкали болю не були основним предметом аналізу або згадувалися лише побіжно, редакційні статті, коментарі, листи до редактора. Після усунення дублікатів (використано програмне забезпечення Mendeley) було відібрано 84 статті для попереднього аналізу заголовків та анотацій. На цьому етапі було виключено статті, що очевидно не відповідали критеріям включення. Дані із кожної включеної статті витягалися у стандартизовану таблицю, яка включала такі параметри: рік публікації, тип дослідження (наприклад, когортне, рандомізоване контрольоване), вивчена шкала, характеристика досліджуваної вибірки (вік, гестаційний термін, доношеність/недоношеність), тип болю (гострий, процедурний, післяопераційний, хронічний), а також основні висновки щодо валідності, надійності та клінічної шкали. Якість включених джерел оцінювалася відповідно до визна ефективності них контрольних кмів: STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in спис Epidemiology) для обсерваційних досліджень та PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) для систематичних оглядів [11-13]. Це дозволило оцінити методологічну якість досліджень та ризик упередженості і обрати 20 основних статей.

Додатково проведено опитування 25 медичних сестер стосовно використання різних шкал у відділенні реанімації новонароджених КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР». Кожна шкала тестувалася протягом тижня. Для виключення впливу суб'єктивності релевантність опитування оцінювали при паралельному моніторингу сили болю за допомогою апарату NIPE (Newborn Infant Pain Evaluation), з використанням спеціалізованого програмного забезпечення (MDoloris Medical Systems, Франція).

## Результати та обговорення

У результаті інтегративного огляду було ідентифіковано як унідименсійні, так і мультименсійні інструменти для оцінки гострого та тривалого болю у новонароджених, зокрема у недоношених дітей. Серед валідизованих шкал, які найчастіше описуються у літературі та застосовуються в медсестринській практиці, були виділені PIPP (Premature Infant Pain Profile), NIPS (Neonatal Infant Pain Scale), CRIES та NFCS (Neonatal Facial Coding System).

PIPP (Premature Infant Pain Profile), створена у 1996 [14]. Перегляд у 2014 – Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R). Призначена для оцінки гострого та процедурного болю у недоношених та доношених немовлят віком до 44 тижнів гестаційного віку (коригованого віку). PIPP є мультименсійним інструментом, що враховує фізіологічні, поведінкові параметри, а також гестаційний вік дитини, що враховується як фактор, який впливає на реакцію на біль (чим менший вік, тим вищий базовий бал). Оцінюється базальний рівень активності, а саме – спокій, сон, активність, окремо оцінюють мимічні реакції (лицьова експресія): зморщування брів, стискання очей, носогубну складку. З фізіологічних показників найбільше значущим, з точки зору авторів, є частота серцевих скорочень (ЧСС) та насичення киснем ( $SpO_2$ ). Кожен параметр оцінюється від 0 до 3 балів. Додатково додаються бали за гестаційний вік. Загальна сума варіюється від 0 до 21, де вищі бали свідчать про сильніший біль. PIPP продемонструвала високу чутливість та специфічність для виявлення болю, особливо у недоношених дітей, та хорошу міжрейтингову надійність [15]. Недолік – потребує моніторингу життєвих показників, не підходить для старших дітей.

NIPS (Neonatal Infant Pain Scale) створена у 1993 році для оцінки гострого процедурного болю у доношених та недоношених немовлят (від 23 тижнів гестації до 1 року життя). [16]. Вона є простішою, ґрунтується на візуальній оцінці шести параметрів: миміка (0 – розслаблене обличчя; 1 – гримаса), плач (0 – відсутній; 1 – скиглення; 2 – сильний плач, дихання (0 – спокійне; 1 – зміни (нерегулярне, апное). Положення рук та ніг (окремо) (0 – розслаблені; 1 – напружені або зігнуті/витагнуті) та наявність стану збудження (0 – спокійний; 1 – неспокійний/збуджений. Загальна сума від 0 до 7 балів (0-1: відсутність болю, 2-4: помірний біль, 5-7: сильний біль). Шкала NIPS має доведену валідність та надійність для оцінки гострого болю під час процедур, особливо у новонароджених. Її простота сприяє широкому використанню, схожа зі шкалою COMFORT [17]. З недоліків – суб'єктивність трактування плачу/миміки, не враховує гестаційний вік.

CRIES (Crying, Requires  $O_2$ , Increased vital signs, Expression, Sleeplessness) створена у 1995 [18,19]. Шкала призначена для оцінки післяопераційного болю у доношених немовлят ( $\geq 38$  тижнів гестації). CRIES є мультименсійною шкалою, що поєднує поведінкові та фізіологічні показники, все оцінюється від 0 до 2 балів. Crying – плач, Requires – потреба в кисні для підтримки сатурації  $> 95\%$ , Increased vital signs – збільшення життєвих показників (підвищення ЧСС або ар-

теріального тиску), Expression – миміка, Sleeplessness – безсоння. Загальна сума від 0 до 10 балів ( $\geq 4$  – дитина потребує додаткової оцінки/втручання,  $\geq 6$  – треба розглянути призначення анальгезії). CRIES є валідною та надійною шкалою для оцінки післяопераційного болю, особливо ефективною у динамічному спостереженні за реакцією на анальгезію. До недоліків можна віднести те, що вона не пристосована для гострих процедур, потребує постійного моніторингу вітальних функцій.

NFCS (Neonatal Facial Coding System), 1989 рік створення [20]. Призначена для оцінки гострого болю у новонароджених шляхом детального аналізу мимічних реакцій. Використовується у наукових дослідженнях для точної оцінки поведінкових компонентів болю. Зосереджена винятково на 10 специфічних мимічних ознаках, що є індикаторами болю: зморщування брів, стискання очей, носогубна складка, відкриті губи, вертикальне розтягнення рота, горизонтальне розтягнення рота, напружений язик, тремтіння підборіддя, стиснення губ, висування язика (особливо для недоношених). Кожна ознака оцінюється як 0 (відсутня) або 1 (присутня). У доношених не враховується висування язика. NFCS вважається високо чутливою та специфічною, особливо при відеоаналізі. Вона є «золотим стандартом» для дослідження поведінкових аспектів болю, але значно більш трудомістка для рутинної клінічної практики, часто потребує відеоаналізу, вимагає спеціальної підготовки персоналу.

Хоча фізіологічні зміни є об'єктивними, вони часто неспецифічні і можуть бути спричинені іншими факторами (наприклад, стресом, гіпоксією). Тому комбінація поведінкових та фізіологічних показників є найбільш надійною [3].

N-PASS (Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale) була розроблена на початку 2000-х років для оцінки болю, збудження та седатії у новонароджених, включаючи глибоко недоношених немовлят [21]. Використовується переважно лікарями анестезіологами, оскільки на відміну від багатьох інших шкал, які фокусуються виключно на болю, N-PASS інтегрує оцінку збудження та рівень знеболення, дозволяє не тільки виявляти біль, але й уникати надмірної седатії або недостатнього заспокоєння, забезпечуючи оптимальний комфорт для дитини. Шкала N-PASS складається з п'яти основних категорій, кожна з яких оцінюється за балами від -2 до +2, де негативні значення вказують на седатію, а позитивні – на біль або збудження. Нульовий бал свідчить про комфортний, спокійний стан. Оцінюють плач, поведінку, вираз обличчя, тонус кінцівок та життєві показники. Загальний бал N-PASS отримується шляхом додавання балів з усіх п'яти категорій. Діапазон загальної бали становить від -10 до +10. Діапазон показника від -10 до -2 вказує на надмірну седатію і необхідність розглянути зменшення дози седативних препаратів або їх відміну. Показник від -1 до +1 вказує на оптимальний комфортний стан. Дитина не відчуває болю і не є надмірно седованою або збудженою, тоді як показники від +2 до +10 свідчать про наявність болі або збудження та необхідність застосування анальгетиків, седативних препаратів або немедикаментозних методів заспокоєння.

Таким чином, вибір шкали оцінки болю у новонароджених є складним завданням, оскільки жоден інструмент не є універсальним. PIPP, з її урахуванням гестаційного віку, є особливо цінною для оцінки болю у глибоко недоношених немовлят, чиї больові реакції можуть бути менш вираженими або атиповими. NIPS, завдяки своїй простоті, ідеально підходить для рутинних скринінгових процедур у пологових залах або для оцінки гострого болю під час маніпуляцій. CRIES спеціально розроблена для післяопераційного періоду, враховуючи специфіку болю після хірургічних інтервенцій. NFCS та N-PASS, будучи дуже деталізованою, частіше застосовується в наукових дослідженнях, де потрібна висока точність оцінки мімічних реакцій, ніж у рутинній клінічній практиці через її трудомісткість.

Проблеми та бар'єри, з якими стикається персонал при використанні шкал є: недостатня обізнаність медичних сестер щодо різних шкал, їх правильного застосування та інтерпретації, у навантажених клінічних умовах медсестрам може не вистачати часу на ретельну оцінку болю за допомогою комплексних шкал. Незважаючи на стандартизацію, певна суб'єктивність у трактуванні поведінкових показників може призвести до розбіжностей між оцінками різних медичних сестер. Стан новонародженого (наприклад, седація, вплив ліків, неврологічні порушення) може змінювати прояви болю, ускладнюючи інтерпретацію шкал.

Подальші дослідження мають бути зосереджені на розробці інтегрованих систем оцінки болю, що поєднують різні інструменти або включають об'єктивні біомаркери болю (оцінка перфузійного індексу та ін.). Розробка та валідація шкал, які враховують біль у новонароджених, також є важливим напрямком. Крім того, впровадження цифрових технологій та систем підтримки прийняття рішень може допомогти персоналу у більш ефективному та стандартизованому застосуванні шкал.

У відділенні реанімації новонароджених КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР» проведено опитування 25 медичних сестер зі стажем роботи більше 5 років стосовно використання різних шкал. Кожна шкала тестувалась протягом тижня після навчання щодо її використання та детальним аналізом правильності заповнення документації. Для виключення впливу суб'єктивності релевантність опитування оцінювали при паралельному моніторингу сили болю за допомогою апарату NIPE (Newborn Infant Pain Evaluation), з використанням спеціалізованого про-

грамного забезпечення (MDoloris Medical Systems, Франція).

Виявлено, що 56% медичних сестер віддали перевагу шкалі CRIES та PIPP. При цьому відповідність до показників моніторингу сили болю за допомогою апарату NIPE була достатньо високою у першій. Так за коефіцієнтом рангової кореляції Кендалла у CRIES  $\tau = 0,7$ , а у PIPP  $\tau = 0,5$ . ( $p < 0,05$ ) В оцінці шкал NFCS та N-PASS показники цих шкал та показника апарату NIPE також демонстрували сильний прямий зв'язок ( $\tau = 0,6$  та  $0,8$  відповідно) ( $p < 0,05$ ). Цим шкалам надали перевагу 44% медичних сестер. Шкалу NIPS більшість (76%) медичних сестер вважали зручною, але ненадійною і показник  $\tau$  дорівнював  $0,4$  ( $p < 0,05$ ), що означає помірну кореляцію.

## Висновки

Оцінка болю у новонароджених є складним, але надзвичайно важливим завданням у медсестринській практиці. Цей інтегративний огляд підтвердив, що існує ряд валідних та надійних шкал (PIPP, NIPS, CRIES, NFCS, N-PASS), які можуть бути ефективно використані медсестрами для об'єктивної оцінки болю у доношених та недоношених новонароджених. Відповідно до знань та характеристик проаналізованих шкал, неможливо чітко визначити серед них найбільш відповідну для загального використання. Вибір конкретного інструменту залежить як правило від багатьох клінічних критеріїв, у тому числі таких як: гестаційний вік та стан новонародженого, доступність моніторингового обладнання, рівень підготовки та кваліфікації медичного персоналу.

Таким чином, успішне управління болем у новонароджених вимагає від медичних сестер не лише знання цих шкал, а й глибокого розуміння їхніх особливостей, а також здатності адаптувати вибір інструменту до індивідуальних потреб кожного пацієнта. Це підкреслює необхідність безперервної освіти та проведення тренінгів для медичного персоналу.

Отримані результати висвітлили доцільність проведення подальших досліджень.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Робота виконана власним коштом.

## Література:

1. San Martin Gacitua DP, Valenzuela Suazo SV, Huaiquian Silva JC, Luengo Machuca L. Pain in the newborn in a neonatology unit of a clinical Chilean hospital. *Enferm Global*. 2017;16(48):1-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.6018/eglobal.16.4.263211>
2. Gallegos-Martinez J, Salazar-Juarez M. Dolor en el neonato: humanizacion del cuidado neonatal. *Rev Enferm Neurol*. 2010;9(1):26-31 DOI: <https://doi.org/10.51422/ren.v9i1.103>
3. Araújo Barros MM, Scheffer Luiz BV, Vieira Mathias C. Pain as the fifth vital sign: nurse's practices and challenges in a neonatal intensive unit care. *Braz J Pain*. 2019;2(3):232-6. DOI: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20190041>
4. Garcia-Rodriguez MT, Seijo-Bestilleiro R, Gonzalez-Martin C, Bujan-Bravo S. Pain assessment and management in the newborn: A systematized review. *World J Clin Cases*. 2021;9(21):5921-31. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i21.5921>. PMID: 34368310; PMCID: PMC8316969.
5. Querido DL, Christoffel MM, Machado MED, de Almeida VS, Esteves APV dos S, Matos PB de C. Perceptions of professionals on neonatal pain: A descriptive study. *Online Braz J Nurs*. 2017;16(4):420-30. DOI: <https://doi.org/10.17665/1676-4285.20175847>
6. Committee on fetus and newborn and section on anesthesiology and pain medicine. Prevention and Management of Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20154271. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4271>. PMID: 26810788.

7. Vlasov O, Obolonskyi O, Kapustina O, Obolonska O. Personal experience of implementing the enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations in neonatal surgical pathology. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2024;14(4):23-7. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.2>
8. Neonatology Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. Expert consensus on neonatal pain assessment and analgesia management (2020 edition). *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020;22(9):923-930. Chinese. DOI: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2006181>. PMID: 32933620; PMCID: PMC7499443.
9. Olsson E, Ahl H, Bengtsson K, Vejayaram DN, Norman E, Bruschetti M, et al. The use and reporting of neonatal pain scales: a systematic review of randomized trials. *Pain*. 2021;162(2):353-60. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002046>. PMID: 32826760; PMCID: PMC7808360.
10. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>. PMID: 16268861.
11. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(Suppl 1): S31-S34. DOI: [https://doi.org/10.4103/sja.sja\\_543\\_18](https://doi.org/10.4103/sja.sja_543_18). PMID: 30930717; PMCID: PMC6398292.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7): e1000097. DOI: <https://doi.org/0.1371/journal.pmed.1000097>. PMID: 19621072; PMCID: PMC2707599.
13. Revelan importantes lagunas en las escalas de calificación del dolor en recién nacidos. LARAZON [Internet]. 2025[cited 2025 Jul 2]. Available from: [https://www.larazon.es/sociedad/revelan-importantes-lagunas-escalas-calificacion-dolor-recien-nacidos\\_2025041467fcd267fa7e170001bf9e59.html](https://www.larazon.es/sociedad/revelan-importantes-lagunas-escalas-calificacion-dolor-recien-nacidos_2025041467fcd267fa7e170001bf9e59.html)
14. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996;12(1):13-22. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002508-199603000-00004>. PMID: 8722730.
15. Gibbins S, Stevens B, Yamada J, Dionne K, Campbell-Yeo M, Lee G, et al. Validation of the Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R). *Early Hum Dev*. 2014;90(4):189-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.01.005>. PMID: 24491511.
16. Children's Hospital of Eastern Ontario. Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) (1993). NEST360. Unicef [Internet]. 2024[cited 2025 Jun 24]. Available from: [https://newborntoolkit.org/tools/neonatal-infant-pain-scale-nips?back\\_action=%2Fwhats-new%3Ftab%3DLearnings](https://newborntoolkit.org/tools/neonatal-infant-pain-scale-nips?back_action=%2Fwhats-new%3Ftab%3DLearnings)
17. Sarkaria E, Gruszfeld D. Assessing Neonatal Pain with NIPS and COMFORT-B: Evaluation of NICU's Staff Competences. *Pain Res Manag*. 2022;2022:8545372. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/8545372>. PMID: 35340544; PMCID: PMC8942671.
18. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth*. 1995;5(1):53-61. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.1995.tb00242.x>. PMID: 8521311.
19. Anitescu M, editor. Multidisciplinary Pain Medicine Fellowship. Cham: Springer; 2025. 269p. Hooten WM, D'Souza RS, Nelson A. Clinical States of Pain (Taxonomy). p.29-58. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-88357-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-031-88357-6_3)
20. Grunau RVE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain*. 1998;76(3):277-86. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00046-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00046-3). PMID: 9718246
21. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol*. 2008;28(1):55-60. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211861>. PMID: 18165830.

## SCALES FOR ASSESSING PAIN IN NEWBORNS: AN INTEGRATIVE REVIEW FOR NURSING PRACTICE AND REHABILITATION SPECIALISTS

*O. Obolonskyi<sup>1</sup>, O. Kapustina<sup>1</sup>, O. Obolonska<sup>2</sup>*

ME «Regional Medical Center of Family Health» DRC»<sup>1</sup>,  
Dnipro State Medical University<sup>2</sup>  
(Dnipro, Ukraine)

### Summary.

Underestimation and inadequate pain management in neonates remain significant challenges in clinical practice, despite current evidence supporting their capacity for pain perception. Objective pain assessment is critical, with nurses playing a key role in its detection and management in this vulnerable population. Rehabilitation strategies should also account for pain severity. Valid and reliable pain assessment scales are essential tools for nurses in clinical practice, as specialized pain monitoring equipment is costly and often insufficiently available in hospital settings.

**Aim.** This study aimed to analyze the validity and reliability of scales used in nursing practice and rehabilitation for the objective assessment of pain in term and preterm neonates.

**Materials and Methods.** This study was conducted as an integrative literature review, following the methodology of Whittemore and Knafl (2005). A systematic search was performed in international databases, including PubMed, Scopus, ScienceDirect, Embase, LILACS, BVS (Virtual Health Library), and Google Scholar. The search encompassed publications from 1990 to 2023, with emphasis on the period 2010-2023. Keywords included «neonatal pain,» «pain assessment,» «pain scale,» «newborn,» «preterm,» «PIPP,» «nursing assessment,» along with their Spanish and Portuguese equivalents, combined with logical operators AND/OR. Original full-text studies describing or validating neonatal pain scales were included in the analysis. Out of 84 selected articles, 22 met the inclusion criteria after deduplication and full-text reading. Data were extracted into a standardized table, and source quality was assessed using STROBE or PRISMA criteria. The research adhered to the provisions of GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the World Medical Association's Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), and Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine (September 23, 2009) as amended by Order No. 523 (July 12, 2012).

Additionally, an survey was conducted among 25 nurses regarding the use of pain assessment scales in the neonatal intensive care unit of the Municipal Enterprise «Regional Medical Center of Family Health» (DRC). Each scale was applied for one week. Survey validity was assessed through parallel pain intensity monitoring using the Newborn Infant Pain Evaluation (NIPE) device with dedicated software (MDoloris Medical Systems, France).

The review identified both unidimensional and multidimensional instruments for assessing acute and prolonged pain in preterm and term neonates. The most frequently described validated scales included PIPP (Premature Infant Pain Profile), NIPS (Neonatal Infant Pain Scale), CRIES (Crying, Requires oxygen, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness), NFCS (Neonatal Facial Coding System), and N-PASS (Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale). The selection of an appropriate pain assessment scale for neonates should consider the infant's gestational age, pain type and duration, and clinical context. Each scale has specific advantages and limitations, highlighting the importance of healthcare professionals, particularly nurses, having comprehensive knowledge of these instruments.

The review provides a conceptual framework for more effective implementation of these tools in **clinical practice**. It was found that 56% of nurses preferred the CRIES and PIPP scales. The concordance with pain intensity monitoring indicators using the NIPE device was sufficiently high for the CRIES scale, with Kendall's rank correlation coefficient ( $\tau$ ) values of  $\tau=0.7$  for CRIES and  $\tau=0.5$  for PIPP ( $p<0.05$ ). For the NFCS and N-PASS scales, correlation with NIPE device measurements also showed strong direct correlation ( $\tau=0.6$  and  $0.8$  respectively;  $p<0.05$ ). These scales were preferred by 44% of nurses. The NIPS scale was considered most convenient by the majority of nurses (76%), demonstrating moderate correlation with the NIPE device measurements ( $\tau=0.4$ ,  $p<0.05$ ).

### Conclusions.

None of the analyzed scales constitutes a universal «gold standard» for all clinical scenarios. The optimal instrument selection depends on multiple criteria, including gestational age, clinical context, and healthcare providers' expertise. This necessitates that nursing professionals possess comprehensive knowledge and demonstrate adaptability in clinical application. The collected data establish a foundation for developing evidence-based clinical guidelines and standardized protocols for pain scale implementation in neonatal care. Future research should investigate the efficacy of combined scale approaches and the development of adaptive assessment tools capable of dynamic adjustment according to neonatal clinical status.

**Keywords:** pain assessment, scales, neonates, nursing practice, rehabilitation.

### Контактна інформація:

**Оболонський Олексій Іванович** – кандидат медичних наук, лікар анестезіолог дитячий відділення інтенсивної терапії новонароджених з виїзною неонатологічною бригадою КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна)  
**e-mail:** a\_obolonskij@ukr.net  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3190-0402>

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

**Оболонська Ольга Юріївна** – доктор філософії, доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)  
**e-mail:** o\_obolonskaja@ukr.net  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>  
**Scopus ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57256983900>

### Contact Information:

**Oleksii Obolonskyi** – DM, PhD, Anesthesiologist of the Neonatal Intensive Care Unit ME «Regional Medical Center of Family Health» DRC» (Dnipro, Ukraine)  
**e-mail:** a\_obolonskij@ukr.net  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3190-0402>

**Oksana Kapustina** – MD, PhD, Head of Department Neonatal Intensive Care Municipal Enterprise «Regional Medical Centre of Family Health of Dnipropetrovsk Regional Council» (Dnipro, Ukraine)  
**listing addresses:** Kosmichna Str. 13, Dnipro, Ukraine  
**e-mail:** oxanakapustina76@gmail.com  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0312-0481>

**Olha Obolonska** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)  
**e-mail o\_obolonskaja@ukr.net**  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>  
**Scopus ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57256983900>



Надійшло до редакції 15.07.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

UDC: 618.3:616.89

DOI: 10.24061/2413-4260.XV.3.57.2025.28

## PERINATAL ASPECTS OF CESAREAN SECTION IN FULL-TERM PREGNANCY: A COMPREHENSIVE REVIEW

*O. Korchynska*<sup>1</sup>, *S. Andrascikova*<sup>2</sup>, *S. Zultakova*<sup>2</sup>,  
*A. Schlosserova*<sup>2</sup>, *T. Shumilina*<sup>1,3</sup>Uzhhorod National University<sup>1</sup>

(Uzhhorod, Ukraine)

Preshov University<sup>2</sup>

(Preshov, Slovakia)

<sup>3</sup>KNP «Berehiv Hospital named after Bertolon Linner» of Berehiv

City Council

(Berehove, Ukraine)

**Summary.**

*Cesarean section (CS) remains one of the most frequently performed surgical interventions in obstetric practice, particularly in term gestations. The influence of CS on perinatal outcomes in term pregnancies continues to be a subject of rigorous investigation and academic discourse.*

**Aim.** *This review evaluates perinatal outcomes associated with cesarean section (CS) in term pregnancies (37 to 42 weeks gestation), with particular focus on comparative maternal and neonatal health parameters. The analysis examines both immediate and longitudinal risks and benefits of CS relative to vaginal delivery.*

**Materials and methods.** *A systematic examination of scientific literature published within the preceding twenty years was conducted, incorporating clinical studies, cohort analyses, and systematic reviews. Selected investigations met the following criteria: (1) evaluation of term pregnancies (37-42 weeks gestation), (2) comparative assessment of maternal and neonatal outcomes following CS versus vaginal delivery. Data sources included PubMed, the Cochrane Library, and Google Scholar.*

**Results.** *Cesarean delivery in term pregnancies demonstrates association with multiple maternal risks including postoperative infectious morbidity, hemorrhagic complications, and prolonged convalescence periods. Longitudinal data indicate elevated risks for subsequent pregnancy complications such as uterine rupture and placental implantation disorders. Neonates delivered via prelabor CS exhibit increased incidence of respiratory distress syndrome and delayed physiological transition compared to vaginally delivered infants. Importantly, CS retains critical importance in obstetric emergencies including fetal compromise, malpresentation, and placenta previa, where timely intervention prevents severe maternal and perinatal morbidity.*

**Conclusion.** *While cesarean section constitutes an indispensable component of contemporary obstetric practice, its escalating utilization warrants judicious clinical consideration. Although potentially life-saving in indicated circumstances, the procedure carries substantive risks for both parturient and neonate. Rigorous indication assessment remains paramount to avoid nonessential interventions and optimize perinatal outcomes. Additional investigation is warranted to elucidate long-term consequences across the reproductive lifespan and pediatric development.*

**Key words:** *Cesarean Section; Maternal Health; Neonatal Health; Perinatal Outcomes; Respiratory Distress Syndrome; Postpartum Recovery; Obstetric Complications.*

**Introduction**

Cesarean section (CS) remains one of the most frequently performed surgical interventions in obstetric practice, particularly in term gestations. While this delivery method is clinically indicated when vaginal birth presents risks to maternal or neonatal health, its escalating global prevalence has prompted scrutiny regarding both immediate and delayed consequences for parturients and offspring. The influence of CS on perinatal outcomes in term pregnancies continues to be a subject of rigorous investigation and academic discourse.

The procedure is technically defined as the extraction of a neonate through incisions in the maternal abdominal wall and uterine musculature. World Health Organization (WHO) guidelines stipulate an optimal CS rate of 10-15% of total deliveries; however, contemporary epidemiological data demonstrate substantial global exceedance of this threshold, with marked interregional variability [1]. Primary indications for elective CS in term pregnancies encompass fetal compromise, malpresentation, maternal preference, history of prior cesarean delivery, and obstetric comorbidities including preeclampsia, diabetes mellitus, and systemic infections [2]. Additional contributing factors

documented in clinical literature include labor dystocia, arrest of cervical dilation, and multifetal gestation [3, 4].

**The aim of this review** is to critically assess perinatal outcomes associated with CS in full-term pregnancies, with particular emphasis on comparative maternal and neonatal morbidity. The analysis will specifically evaluate evidence regarding temporal sequelae (immediate, intermediate, and long-term) of surgical delivery for both parturient and neonate.

**Object, materials, and methods of the study**

The object of this review comprises pregnancy outcomes following cesarean delivery compared with vaginal birth, with particular focus on maternal and neonatal health parameters. The analyzed studies exclusively examined term pregnancies (gestational age range: 37-42 weeks).

The research materials encompassed clinical trials, cohort studies, and systematic reviews published within the preceding twenty years. Inclusion criteria required studies to provide direct comparisons between cesarean and vaginal delivery modalities while evaluating maternal and neonatal health outcomes. Data sources included

established medical databases: PubMed, Cochrane Library, and Google Scholar.

The analytical process adhered to fundamental ethical principles, including impartial literature selection and rigorous adherence to scientific citation standards.

### Data processing

The collected data underwent qualitative comparative analysis of study outcomes. Information organization and analysis were performed using Microsoft Excel for data tabulation and Zotero for reference management.

### Research results

**Postoperative complications:** As a major abdominal surgical procedure, cesarean delivery entails inherent risks including infectious morbidity, hemorrhagic events, and anesthesia-related complications. Current evidence demonstrates elevated risks of postoperative infections among cesarean deliveries, particularly endometritis and surgical site infections compared with vaginal births [5]. Furthermore, maternal hemorrhage substantially increased compared to vaginal deliveries [6]. It is documented that women who undergo cesarean section have higher frequencies of blood transfusion and uterine atony, which can lead to more severe complications [7].

**Long-term risks:** Cesarean delivery is associated with several persistent maternal health risks, including uterine rupture in subsequent pregnancies, placenta accreta, and other placental implantation abnormalities [8]. These conditions demonstrate significant morbidity potential for both mother and fetus in future gestations. Furthermore, meta-analyses indicate increased risks of secondary infertility and subsequent requirement for assisted reproductive technologies among women with prior cesarean deliveries [9].

**Mental health implications:** Women undergoing cesarean delivery may experience significant psychological sequelae, including postpartum depression, post-traumatic stress disorder (PTSD), and emotional distress related to unmet birth expectations [10]. These psychological impacts demonstrate heightened prevalence in cases of unplanned cesarean sections performed under emergency conditions [11]. Furthermore, current evidence indicates that traumatic cesarean delivery experiences correlate with increased incidence of postpartum regret and prolonged grief reactions [12].

Cesarean delivery is associated with significantly elevated neonatal risks of respiratory morbidity. Neonates delivered via cesarean section demonstrate increased incidence of transient tachypnea of the newborn (TTN) and other respiratory complications, primarily attributable to the absence of physiological labor processes that facilitate fetal pulmonary fluid clearance [13]. Elective cesarean sections performed prior to 39 weeks of gestation are particularly associated with heightened risks of neonatal respiratory distress syndrome, as evidenced by contemporary clinical studies [14].

More severe respiratory pathologies associated with surgical delivery include neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) and persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), often necessitating intensive respiratory support and extended hospitalization [15].

**Neonatal adaptation and gut microbiota:** Delivery mode significantly impacts early microbial colonization

patterns. Cesarean-delivered neonates exhibit reduced gut microbiota diversity compared to vaginally delivered infants, with particular depletion of *Bacteroides* and *Bifidobacterium* species [16,17]. This dysbiosis has been associated with long-term immunological consequences, including increased risks of atopic conditions, asthma, and metabolic disorders during childhood [18].

While neonatal mortality rates following term cesarean deliveries remain low, these neonates demonstrate increased likelihood of neonatal intensive care unit (NICU) admission compared to vaginal births, particularly in non-emergent cases [19]. Additionally, cesarean delivery correlates with higher incidence of early-onset neonatal infections, including sepsis and pneumonia [20].

Comparative studies demonstrate significant differences in postpartum recovery between cesarean and vaginal deliveries. Cesarean sections are consistently associated with prolonged convalescence periods, elevated thromboembolic risk, and increased postpartum complication rates [21]. Conversely, vaginal delivery correlates with accelerated recovery trajectories, reduced analgesic requirements, and lower incidence of postpartum hemorrhage [22].

Quantitative analyses reveal that cesarean deliveries necessitate extended hospitalization and more frequent postpartum medical interventions [23]. Studies further identify associations between cesarean delivery and chronic pelvic pain syndromes, along with scar-related complications including keloid formation and adhesions [24].

**Fetal and neonatal outcomes:** From a neonatal perspective, vaginal delivery confers distinct neonatal advantages, including reduced respiratory morbidity and optimized microbial colonization patterns. Vaginal delivery is associated with enhanced early maternal-neonatal bonding and more timely initiation of breastfeeding compared to cesarean birth [25]. Nevertheless, in cases of fetal compromise or placental pathology, cesarean delivery represents a critical intervention that can preserve maternal and neonatal survival [26].

Multiple determinants contribute to increasing cesarean delivery rates worldwide, including medical, sociocultural and healthcare system factors. Maternal age, obesity, multiple pregnancies and previous cesarean section represent significant predictors of elective cesarean [27]. The rising trend of maternal-request cesarean section, sometimes motivated by perceived safety or labor concerns, further increases elective rates [28]. Other sociocultural factors include higher socioeconomic status, urbanization and healthcare access, which may increase cesarean likelihood in certain populations [29].

Beyond established clinical factors, elective cesarean sections are increasingly performed due to psychological and emotional considerations. Severe childbirth anxiety (tokophobia) or adverse prior birth experiences may motivate cesarean requests in the absence of medical indications. Healthcare provider preferences, institutional protocols, and resource availability further influence procedural decision-making [30].

Contemporary cesarean rates substantially exceed WHO recommendations across most high-income nations, with the United States documenting 32.1% cesarean deliveries (2022 data) versus the recommended 10-15%

threshold [31]. Middle-income countries demonstrate parallel increases (annual growth rate 4.2%), reflecting healthcare infrastructure development. This trend has prompted concerns regarding excessive cesarean utilization without definitive medical indications, highlighting the need for enhanced clinical guidelines and optimized prenatal care strategies to minimize non-indicated procedures [32]. Several nations, particularly Scandinavian countries, maintain comparatively low cesarean section rates, attributable to strong cultural preferences for vaginal delivery.

## Discussion

To address the rising rates of cesarean delivery, several strategies have been proposed. These include the promotion of vaginal birth after cesarean (VBAC) in women with a previous cesarean section, provided that no contraindications are present. Enhanced intrapartum support, including midwifery care and individualized birth plans, may also contribute to a reduction in unnecessary cesarean deliveries. Furthermore, the implementation of antenatal education programs emphasizing the benefits of vaginal birth and addressing fear of childbirth may play a critical role in lowering the incidence of elective cesarean delivery [33]. Ensuring that healthcare providers and patients are adequately informed regarding the risks and benefits of different delivery modalities is essential to achieving a balanced and evidence-based approach.

The long-term health consequences associated with cesarean delivery represent an area of increasing concern. Evidence indicates several risks related to cesarean section, including an elevated risk of uterine rupture in subsequent pregnancies, particularly following a prior cesarean delivery. Although uterine rupture is rare, it may result in catastrophic maternal and neonatal outcomes, such as massive hemorrhage, organ injury, and the necessity for emergency surgical interventions [34]. Moreover, women with a history of cesarean delivery demonstrate a higher risk of placenta previa and placental abruption in subsequent pregnancies, both of which pose significant threats to maternal and fetal health [35].

Chronic pain and long-term pelvic sequelae, including intra-abdominal adhesions and scar tissue formation, are also frequently reported among women with a history of cesarean delivery. These complications may cause persistent pain, dyspareunia, and in some cases infertility, due to tubal occlusion or impaired ovarian function secondary to adhesion formation [36]. In addition, adverse psychological outcomes, including post-traumatic stress disorder (PTSD) following a traumatic cesarean experience, may persist long after delivery, with affected women reporting enduring emotional distress related to the birth event [37].

Neonates delivered by cesarean section are at increased risk of specific health complications compared with those born via vaginal delivery. Respiratory conditions, such as transient tachypnea of the newborn (TTN), are more frequently observed among infants born by cesarean section. This phenomenon is attributed to the absence of the physiological thoracic compression occurring during vaginal birth, which facilitates the clearance of pulmonary fluid [38]. Infants delivered by cesarean section are also at elevated risk of developing asthma and other

atopic disorders, most likely due to disruption of normal microbiota colonization at birth [39].

In addition, cesarean delivery, particularly when performed electively, is associated with delayed initiation of breastfeeding, which may adversely affect neonatal nutrition and immune system maturation. Breastfeeding provides essential immunoglobulins and commensal microorganisms that support immune development and promote overall health. Furthermore, neonates delivered by cesarean section demonstrate a higher likelihood of admission to the neonatal intensive care unit (NICU) as a consequence of complications such as respiratory distress [40].

Women with a history of cesarean section are at increased risk of complications in subsequent pregnancies. One of the most serious complications is uterine scar rupture during labor, which can result in significant maternal and perinatal morbidity and mortality [41]. This risk increases proportionally with the number of prior cesarean deliveries and must be carefully considered when evaluating the option of vaginal birth after cesarean (VBAC). While VBAC is regarded as safe in many cases, it is appropriate only in selected patients in whom the previous cesarean was performed under low-risk circumstances and who otherwise meet favorable clinical criteria [42].

Placenta accreta, characterized by abnormal trophoblastic invasion into the myometrium, is another complication strongly associated with multiple cesarean deliveries. The likelihood of placenta accreta rises with each successive cesarean procedure and may result in life-threatening maternal hemorrhage, often necessitating hysterectomy or other extensive surgical interventions [43].

From a public health perspective, the increasing prevalence of cesarean delivery imposes a substantial economic burden, as cesarean sections are more costly than vaginal births due to prolonged hospitalization, greater need for medical interventions, and higher incidence of postoperative complications. Moreover, recovery following cesarean delivery is often extended, potentially impairing maternal capacity to resume occupational and caregiving responsibilities [44]. The World Health Organization (WHO) has underscored the importance of prioritizing vaginal birth when clinically feasible in order to reduce healthcare expenditures and improve maternal and neonatal outcomes [45].

To reduce the overuse of cesarean section and improve maternal and neonatal outcomes, several strategies have been proposed. These include:

- Promoting evidence-based guidelines and protocols restrict the use of cesarean section to medically indicated situations.
- Encouraging a supportive labor environment that incorporates adequate pain management, continuous intrapartum support, and the avoidance of non-essential interventions.
- Training healthcare providers to accurately identify appropriate indications for cesarean section while ensuring that women receive counseling on the risks and benefits of both cesarean and vaginal delivery [46].
- Supporting vaginal birth after cesarean (VBAC) in eligible candidates to decrease the frequency of repeat cesarean sections.

Public health initiatives aimed at educating pregnant women about the risks and benefits of both cesarean and vaginal delivery, as well as the potential long-term consequences of cesarean birth, are also considered critical to reducing unnecessary cesarean procedures.

One of the principal obstetric complications associated with cesarean delivery is postoperative hemorrhage. This may result from rupture of blood vessels supplying the placenta or from impaired uterine contractility following the surgical incision. The severity of hemorrhage can vary from mild to massive bleeding requiring blood transfusion or additional surgical interventions. Hemorrhage following cesarean section remains one of the leading causes of postoperative maternal mortality, with an incidence of 1.5-2% among women undergoing the procedure [47].

Another major complication is postoperative infection. Surgical site infection and endometritis, defined as inflammation of the endometrial lining, represent serious sequelae of cesarean section. Studies report that postoperative infections occur in 5-15% of cases [48]. Such infections often prolong hospitalization and necessitate additional therapeutic measures.

Impaired healing of the postoperative uterine scar constitutes another important clinical concern. Repeated cesarean sections increase the risk of uterine wall weakness and subsequent rupture during later pregnancies or deliveries. Evidence indicates that the risk of uterine rupture in women undergoing a subsequent cesarean section after two previous procedures is approximately 1.5-2% [49]. Uterine rupture presents a life-threatening risk for both mother and fetus. Accordingly, careful surveillance of the postoperative uterine scar is warranted during subsequent pregnancies to mitigate the risk of rupture and associated complications.

Cesarean section is associated with an increased risk of intra-abdominal adhesion formation, which may lead to chronic abdominal pain, bowel obstruction, and other significant complications. As with any surgical intervention, cesarean delivery carries a risk of postoperative adhesions, frequently necessitating subsequent surgical management for resolution. Current evidence suggests adhesion development occurs in 15-30% of post-cesarean cases [50].

From a neonatal perspective, cesarean delivery elevates the risk of respiratory distress syndrome (RDS) due to incomplete pulmonary fluid clearance absent the physiological stresses of vaginal delivery. The incidence of RDS is 3-5% higher in neonates delivered via prelabor cesarean section compared to those born vaginally [51].

Additional neonatal risks include procedural trauma, with 0.5-1% of cesarean deliveries resulting in iatrogenic injuries such as skin lacerations or organ damage [52].

Maternal complications may include urological dysfunction secondary to intraoperative bladder injury,

along with hemorrhage attributable to surgical factors or suboptimal postpartum management.

**The prospects for further research.** Future research priorities should focus on longitudinal assessment of cesarean section outcomes, particularly regarding reproductive sequelae and pediatric health implications. Investigation of preventive strategies to optimize delivery modality selection and mitigate procedure-associated risks represents another critical research direction.

## Conclusion

Cesarean section remains an essential and potentially life-saving intervention in specific obstetric circumstances; however, its escalating global utilization presents complex challenges regarding both acute and chronic health consequences for mothers and neonates. This review demonstrates that cesarean delivery in term pregnancies correlates with multiple perinatal risks, including neonatal respiratory complications, altered immune system development, and increased maternal morbidity encompassing chronic pelvic pain, subsequent pregnancy complications, and psychological sequelae. Furthermore, cesarean delivery may negatively impact early maternal-neonatal bonding and breastfeeding initiation, processes fundamentally important for infant health.

The documented rise in cesarean rates underscores the necessity for judicious delivery planning, prioritizing reduction of non-indicated surgical interventions. Implementation of comprehensive patient education programs, facilitation of informed decision-making processes, and promotion of vaginal delivery when clinically appropriate constitute critical components of this effort. Enhanced postoperative management protocols for cesarean patients, coupled with neonatal care strategies emphasizing early breastfeeding initiation and skin-to-skin contact, may improve outcomes.

Given the profound implications for maternal and child health, future investigations should prioritize three key areas: development of evidence-based interventions to reduce unnecessary cesarean deliveries, refinement of surgical techniques to minimize complications, and elucidation of long-term health outcomes associated with operative delivery. Concurrently, healthcare systems must maintain commitment to providing equitable access to high-quality, evidence-based obstetric care that optimally supports both vaginal and cesarean delivery when medically indicated, thereby ensuring optimal outcomes for mothers and their newborns.

**Conflict of interest.** Absent.

**Consent for publication.** All authors have reviewed the manuscript and given their consent for publication.

## References:

1. World Health Organization. WHO Statement on Caesarean Section Rates [Internet]. 2015[cited 2025 May 12]. Available from: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/161442/WHO\\_RHR\\_15.02\\_eng.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_eng.pdf)
2. Dhakal-Rai S, van Teijlingen E, Regmi PR, Wood J, Dungal G, Dhakal KB. A brief history and indications for cesarean section. *J Patan Acad Health Sci.* 2021[cited 2025 Apr 3];8(3):101. DOI: <https://doi.org/10.3126/jpahs.v8i3.27657>
3. Grabarz A, Ghesquière L, Debarge V, Ramdane N, Delporte V, Bodart S, et al. Cesarean section complications according to degree of emergency during labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:320-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.047>. PMID: 33264691.
4. Jaffer D, Singh PM, Aslam A, Cahill AG, Palanisamy A, Monks DT. Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a network meta-analysis of available pharmacologic agents. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(3):347-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.060>. PMID: 34534498.

5. Vogel JP, Jung J, Lavin T, Simpson G, Kluwigant D, Abalos E, et al. Neglected medium-term and long-term consequences of labour and childbirth: a systematic analysis of the burden, recommended practices, and a way forward. *Lancet Glob Health*. 2024;12(2): e317-30. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00454-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00454-0). PMID: 38070535; PMCID: PMC10805007.
6. Kayem G, Seco A, Vendittelli F, Crenn Hebert C, Dupont C, Branger B, et al. Risk factors for placenta accreta spectrum disorders in women with any prior cesarean and a placenta previa or low lying: a prospective population-based study. *Sci Rep*. 2024;14(1):6564. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56964-9>. PMID: 38503816; PMCID: PMC10951207.
7. Orovou E, Antoniou E, Zervas I, Sarantaki A. Prevalence and correlates of postpartum PTSD following emergency cesarean sections: implications for perinatal mental health care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychol*. 2025;13(1):26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40359-025-02344-5>. PMID: 39789649; PMCID: PMC11720582.
8. Dai C, Wang X, Xu C, Bai L, Li Y. A Study on the Psychological Experience and Influential Factors of Pregnant Women Who Decided Elective Caesarean Section After Public Health Emergencies – A Cross-Sectional Survey. *Int J Womens Health*. 2023;15:1713-25. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S418959>. PMID: 37965076; PMCID: PMC10642347.
9. Yeganegi M, Bahrami R, Azizi S, Marzbanrad Z, Hajizadeh N, Mirjalili S, et al. Caesarean section and respiratory system disorders in newborns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2024;23:100336. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2024.100336>. PMID: 39253372; PMCID: PMC11382009.
10. Rada MP, Ciortea R, Malutan AM, Prundeanu I, Doumouchsis SK, Bucuri CE, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with delivery techniques for impacted fetal head at cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med*. 2022;50(4):446-56. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0572>. PMID: 35119802.
11. Korpela K. Impact of Delivery Mode on Infant Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2021;1-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000518498>. PMID: 34515049.
12. Shaterian N, Abdi F, Ghavidel N, Alidost F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. *Open Med (Wars)*. 2021;16(1):624-39. DOI: <https://doi.org/10.1515/med-2021-0270>. PMID: 33869784; PMCID: PMC8035494.
13. Thomas J, Olukade TO, Naz A, Salama H, Al-Qubaisi M, Al Rifai H, Al-Obaidly S. The neonatal respiratory morbidity associated with early term caesarean section – an emerging pandemic. *J Perinat Med*. 2021;49(7):767-72. DOI: 10.1515/jpm-2020-0402. PMID: 33962503.
14. Cohen WR, Robson MS, Bedrick AD. Disquiet concerning cesarean birth. *J Perinat Med*. 2022;51(5):591-9. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0343>. PMID: 36376060.
15. Angolile CM, Max BL, Mushemba J, Mashauri HL. Global increased cesarean section rates and public health implications: A call to action. *Health Sci Rep*. 2023;6(5): e1274. DOI: <https://doi.org/10.1002/hsr.2.1274>. PMID: 37216058; PMCID: PMC10196217.
16. Chua WC, Chen YL, Yen CF, Chen HL. Long-term health outcomes of children born by cesarean section: A nationwide population-based retrospective cohort study in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2024; S0929-6646(24)00444-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2024.09.024>. PMID: 39358115.
17. Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I, Trilli I, Guglielmo M, Mancini A, et al. The Impact of Cesarean Section Delivery on Intestinal Microbiota: Mechanisms, Consequences, and Perspectives-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1055. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25021055>. PMID: 38256127; PMCID: PMC10816971.
18. Bolte EE, Moorshead D, Aagaard KM. Maternal and early life exposures and their potential to influence development of the microbiome. *Genome Med*. 2022;14(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-021-01005-7>. PMID: 35016706; PMCID: PMC8751292.
19. Dol J, Hughes B, Bonet M, Dorey R, Dorling J, Grant A, et al. Timing of neonatal mortality and severe morbidity during the postnatal period: a systematic review. *JBIM Evid Synth*. 2023;21(1):98-199. DOI: <https://doi.org/10.1112/JBIES-21-00479>. PMID: 36300916; PMCID: PMC9794155.
20. Wilson BC, Butler EM, Grigg CP, Derraik JGB, Chiavaroli V, Walker N, et al. Oral administration of maternal vaginal microbes at birth to restore gut microbiome development in infants born by caesarean section: A pilot randomised placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2021;69:103443. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103443>. PMID: 34186487 PMCID: PMC8254083.
21. Negrini R, da Silva Ferreira RD, Guimaraes DZ. Value-based care in obstetrics: comparison between vaginal birth and caesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):333. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03798-2>. PMID: 33902486; PMCID: PMC8077850.
22. Macones GA, Caughey AB, Wood SL, Wrench IJ, Huang J, Norman M, Pettersson K, Fawcett WJ, Shalabi MM, Metcalfe A, Gramlich L, Nelson G, Wilson RD. Guidelines for postoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations (part 3). *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):247.e1-247.e9. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000661356.57542.dd>. PMID: 30995461.
23. Antoine C, Young BK. Cesarean section one hundred years 1920-2020: the Good, the Bad and the Ugly. *J Perinat Med*. 2020;49(1):5-16. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0305>. PMID: 32887190.
24. Karampelas S, Salem Wehbe G, de Landsheere L, Badr DA, Tebache L, Nisolle M. Laparoscopic Isthmoele Repair: Efficacy and Benefits before and after Subsequent Cesarean Section. *J Clin Med*. 2021;10(24):5785. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258222>. PMID: 34945080; PMCID: PMC8708618.
25. Ulfä Y, Maruyama N, Igarashi Y, Horiuchi S. Early initiation of breastfeeding up to six months among mothers after cesarean section or vaginal birth: A scoping review. *Heliyon*. 2023;9(6): e16235. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16235>. PMID: 37292274; PMCID: PMC10245156.
26. Zhang H, Yu L, Wei S, Li G. Analysis of influencing factors and establishment of prediction model for successful vaginal delivery after cesarean section. *Front Glob Womens Health*. 2025 Feb 24;6:1447569. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgwh.2025.1447569>. PMID: 40066292; PMCID: PMC11891207.
27. Bam V, Lomotey AY, Kusi-Amponsah Diji A, Budu HI, Bamfo-Ennin D, Mireku G. Factors influencing decision-making to accept elective caesarean section: A descriptive cross-sectional study. *Heliyon*. 2021;7(8): e07755. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07755>. PMID: 34430742; PMCID: PMC8365447.
28. Trahan M-J, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Cesarean delivery on maternal request in the United States from 1999 to 2015. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(3):411.e1-411.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.10.003>. PMID: 34627780.
29. Ameliyah AR, Irwandy I, Rivai F, Stang S, Arsyad M. Role of Emotional Support and Socio-Cultural Atmosphere on the Experience Caesarian Patients: A Systematic Review. *Iran J Public Health*. 2024;53(12):2632-45. PMID: 39759202; PMCID: PMC11693790.
30. Ojo TT, Adeaga OO, Gbokan TA. Cesarean section: prevalence, determinants, and socio-cultural influences on decision-making. *Int J Med Nurs Health Sci*. 2025;6(1):67-93. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14981439>
31. Greiner AL, Haeri S, Nidey NL. Preterm births and maternal-fetal medicine physician workforce location in the United States. *Am J Perinatol*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-2531-2783>. PMID: 40049592.

32. Amyx M, Philibert M, Farr A, Donati S, Smarason AK, Tica V, et al. Trends in caesarean section rates in Europe from 2015 to 2019 using Robson's Ten Group Classification System: A Euro-Peristat study. *BJOG*. 2024;131(4):444-54. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17670>. PMID: 37779035.
33. Management of Full-Term Nulliparous Individuals Without a Medical Indication for Delivery: ACOG Clinical Practice Update. *Obstet Gynecol*. 2025;145(1): e45-e50. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005783>. PMID: 39513607.
34. Spong CY, Lovkwood CJ, editor. Queenan's Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach. 7ed. 2024. 481p. Chapter 47 Landon MB. Vaginal birth after cesarean delivery. p.415-24. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119636540.ch47>
35. Shaamash AH, Al Qasem MH, Mahfouz AA, Al Ghamdi DS, Eskandar MA. Major placenta previa among patients with and without previous cesarean section: Maternal characteristics, outcomes and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;296:280-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.03.012>. PMID: 38493552.
36. Armstrong F, Mulligan K, Dermott RM, Bartels HC, Carroll S, Robson M, et al. Cesarean scar niche: An evolving concern in clinical practice. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;161(2):356-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2024.09.1003>. PMID: 36317541.
37. Grisbrook MA, Dewey D, Cuthbert C, McDonald S, Ntanda H, Giesbrecht GF, et al. Associations among Caesarean Section Birth, Post-Traumatic Stress, and Postpartum Depression Symptoms. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4900. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19084900>. PMID: 35457767; PMCID: PMC9025262.
38. Thomas J, Olukade TO, Naz A, Salama H, Al-Qubaisi M, Al Rifai H, et al. The neonatal respiratory morbidity associated with early term caesarean section – an emerging pandemic. *J Perinat Med*. 2021;49(7):767-72. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0402>. PMID: 33962503.
39. Zhong Z, Chen M, Dai S, Wang Y, Yao J, Shentu H, et al. Association of cesarean section with asthma in children/adolescents: a systematic review and meta-analysis based on cohort studies. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):571. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04396-1>. PMID: 37974127; PMCID: PMC10652517.
40. Orovou E, Eskitzis P, Mrvoljak-Theodoropoulou I, Tzitaridou-Hatzopoulou M, Dagla M, Arampatzi C, et al. The Relation between Neonatal Intensive Care Units and Postpartum Post-Traumatic Stress Disorder after Cesarean Section. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(13):1877. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare11131877>. PMID: 37444711; PMCID: PMC10340650.
41. Thisted DLA, Rasmussen SC, Krebs L. Outcome of subsequent pregnancies in women with complete uterine rupture: A population-based case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(5):506-13. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.14338>. PMID: 35233771; PMCID: PMC9564440.
42. Deshmukh U, Denoble AE, Son M. Trial of labor after cesarean, vaginal birth after cesarean, and the risk of uterine rupture: an expert review. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;230(3S): S783-S803. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.030>. PMID: 38462257.
43. Sugai S, Yamawaki K, Sekizuka T, Haino K, Yoshihara K, Nishijima K. Pathologically diagnosed placenta accreta spectrum without placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(8):101027. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101027>. PMID: 37211089.
44. Rahman M, Khan N, Rahman A, Alam M, Khan A. Long-term effects of caesarean delivery on health and behavioural outcomes of the mother and child in Bangladesh. *J Health Popul Nutr*. 2022;41(1):45. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41043-022-00326-6>. PMID: 36195965; PMCID: PMC9531390.
45. World Health Organization. Global strategy for women's, children's and adolescents' health. Report by the Director-General [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 17]. Available from: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB156/B156\\_17-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB156/B156_17-en.pdf)
46. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. 2021;6(6): e005671. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005671>. PMID: 34130991; PMCID: PMC8208001.
47. Ashwal E, Bergel Bson R, Aviram A, Hadar E, Yoge Y, Hirsch L. Risk factors for postpartum hemorrhage following cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;35(18):3626-30. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1834533>. PMID: 33508987
48. Mezemir R, Olayemi O, Dessie Y. Incidence, bacterial profile and predictors of surgical site infection after cesarean section in Ethiopia: a prospective cohort study. *Int J Womens Health*. 2023;15:1547-60. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S425632>. PMID: 37854040; PMCID: PMC10581010.
49. Verberkt C, Lemmers M, de Leeuw RA, van Mello NM, Groenman FA, Hehenkamp WJK, et al. Effectiveness, complications, and reproductive outcomes after cesarean scar pregnancy management: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol Glob Rep*. 2022;3(1):100143. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2022.100143>. PMID: 36691399; PMCID: PMC9860491.
50. Aboshama RA, Taha OT, Abdel Halim HW, Abd Elrehim EI, Kamal SHM, ElSherbiny AM, et al. Prevalence and risk factors of postoperative adhesions following repeated cesarean section: a prospective cohort study. *Int J Gynecol Obstet*. 2022;161(1):234-40. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14498>. PMID: 36200671.
51. Poerio A, Galletti S, Baldazzi M, Martini S, Rollo A, Spinedi S, et al. Lung ultrasound features predict admission to the neonatal intensive care unit in infants with transient neonatal tachypnoea or respiratory distress syndrome born by caesarean section. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):869-76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03869-4>. PMID: 32949291; PMCID: PMC7886822.
52. Auger N, Wei SQ, Ayoub A, Luu TM. Severe neonatal birth injury: Observational study of associations with operative, cesarean, and spontaneous vaginal delivery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(12):2817-24. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.15801>. PMID: 37772655.

## ПЕРИНАТАЛЬНІ АСПЕКТИ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ ПРИ ДОНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ: КОМПЛЕКСНИЙ ОГЛЯД

О. Корчинська<sup>1</sup>, С. Андрашикова<sup>2</sup>, С. Зултакова<sup>2</sup>, А. Шлоссерова<sup>2</sup>, Т. Шуміліна<sup>1,3</sup>

Ужгородський національний університет<sup>1</sup>

(м. Ужгород, Україна),

Пресовський університет<sup>2</sup>

(м. Пресгов, Словаччина),

КНП «Берегівська лікарня імені Бертолона Ліннера» Берегівської міської ради<sup>3</sup>

(м. Берегів, Україна)

### Резюме.

Кесарів розтин (КР) є однією з найпоширеніших хірургічних процедур в акушерстві, особливо при доношеній вагітності. Вплив кесаревого розтину на перинатальні результати, особливо при доношеній вагітності, є предметом постійних досліджень і дискусій.

**Мета.** Оцінити перинатальні результати, пов'язані з кесаревим розтином при доношених вагітностях, з акцентом на здоров'я матері та новонародженого. Зокрема, мета цього огляду полягає у вивченні короткострокових і довгострокових ризиків та переваг КР як для матері, так і для новонародженого, з акцентом на здоров'я та відновлення обох груп.

**Матеріали та методи:** Огляд був проведений шляхом аналізу відповідної наукової літератури, зокрема клінічних досліджень, когортних досліджень та систематичних оглядів, опублікованих за останнє десятиліття. Включені в огляд дослідження зосереджувались на доношених вагітностях (визначених як вагітності тривалістю від 37 до 42 тижнів) та результатах, пов'язаних з кесаревим розтином. Критерії включення: дослідження, що вивчали здоров'я матері та новонародженого після КР і порівнювали ці результати з пологамі через природні родові шляхи. Статті були отримані з медичних баз даних, таких як PubMed, Cochrane Library та Google Scholar. Всі дослідження оцінювались на якість методології, розмір вибірки та їх релевантність темі огляду.

**Результати.** Результати цього огляду свідчать, що кесарів розтин при доношених вагітностях пов'язаний з різноманітними ризиками для матері та новонародженого. Для матері ризики включають підвищену ймовірність післяопераційних інфекцій, кровотеч, а також тривале відновлення. Крім того, жінки, які проходять КР, мають вищу ймовірність ускладнень під час майбутніх вагітностей, таких як розрив матки, аномалії плаценти та передчасні пологи. Також існує підвищений ризик утворення спайок, що може ускладнити майбутні операції. Ризики для новонароджених включають синдром дихальних розладів, особливо у дітей, народжених через плановий КР до початку пологів. Також спостерігається вищий ризик травм під час пологів, хоча такі випадки рідкісні. Незважаючи на ці ризики, кесарів розтин залишається важливим і життєво необхідним втручанням у разі акушерських екстрених ситуацій, таких як фетальний дистрес, неправильне положення плода або плацента previa, коли вагінальні пологи можуть становити загрозу здоров'ю матері та дитини. Огляд показує, що хоча плановий КР пов'язаний з більшою неонатальною захворюваністю порівняно з вагінальними пологамі, у випадках екстрених ситуацій він може врятувати життя як матері, так і дитині.

**Висновок.** КР залишається важливою медичною операцією в акушерстві, особливо в разі акушерських екстрених ситуацій. Однак його зростаюча поширеність викликає занепокоєння щодо можливих негативних наслідків для здоров'я матері та новонародженого. Хоча КР може запобігти загрозовим для життя ускладненням, він має ризики як для матері, так і для дитини. Існує потреба у проведенні додаткових досліджень для з'ясування довгострокових наслідків КР, зокрема в аспекті здоров'я матері та майбутньої репродуктивної функції. Лікарі повинні ретельно оцінювати показання до КР, щоб забезпечити оптимальні перинатальні результати та мінімізувати необхідність у непотрібних процедурах. Профілактичні стратегії, зокрема належне ведення пологів та моніторинг здоров'я матері, можуть допомогти знизити частоту непотрібних КР і зменшити їхні супутні ризики. Оцінка основних причин зростання числа КР допоможе оптимізувати перинатальні результати і поліпшити загальний стан здоров'я матері та новонароджених.

**Ключові слова:** кесарів розтин; здоров'я матері; здоров'я новонародженого; перинатальні наслідки; респіраторний дистрес-синдром; післяпологове відновлення; акушерські ускладнення.

#### Contact Information:

**Oksana Korchynska** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, SHEI «Uzhhorod National University» (Uzhhorod, Ukraine)

**e-mail:** xena.0474@gmail.com.

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7265-4829>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57215964325>

**Štefánia Andrashchikova** – Doc.PhDr, PhD, MPH, University of Prešov (Slovak Republic)

**e-mail:** stefania.andrascikova@unipo.sk

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7960-6168>

**Silvia Žultaková** – PhDr, PhD, University of Prešov (Slovak Republic)

**e-mail:** silvia.zultakova@unipo.sk

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0964-5748>

**Alena Schlosserová** – PhDr, Mgr, PhD, University of Prešov (Slovak Republic)

**e-mail:** alena.schlosserova@unipo.sk

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1747-1429>

**Tetiana Shumilina** – Clinical Resident, Specialty «Obstetrics and Gynecology», Faculty of Postgraduate Education and Pre-university Training, SHEI «Uzhhorod National University» (Uzhhorod, Ukraine)

**e-mail:** tetyana2001t@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9423-5553>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=58884846000>

**Researcher ID:** <https://researchid.co/tetianashumilina>

#### Контактна інформація:

**Корчинська Оксана** – доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, Україна)

**e-mail:** xena.0474@gmail.com.

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7265-4829>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57215964325>

**Андрашикова Штефанія** – доцент, доктор філософії, магістр охорони здоров'я, Пряшівський університет (м. Пряшів, Словачька Республіка)

**e-mail:** stefania.andrascikova@unipo.sk

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7960-6168>

**Жултакова Сільвія** – доктор філософії, Пряшівський університет (м. Пряшів, Словачька Республіка)

**e-mail:** silvia.zultakova@unipo.sk

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0964-5748>

**Шлоссерова Алена** – доктор філософії, магістр, Пряшівський університет (м. Пряшів, Словачька Республіка)

**e-mail:** alena.schlosserova@unipo.sk

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1747-1429>

**Шуміліна Тетяна** – лікар-інтерн зі спеціальності «Акушерство та гінекологія», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, Україна)

**e-mail:** tetyana2001t@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9423-5553>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=58884846000>



Received for editorial office on 15/06/2025

Signed for printing on 25/09/2025

УДК 618.2-008.87:612.017.1-053.31

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.29

Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства  
НАМН України»  
(м. Київ, Україна)МАТЕРИНСЬКА ПЕРЕДАЧА МІКРОБІОТИ  
ТА ЇЇ РОЛЬ У ФОРМУВАННІ ІМУННОЇ  
СИСТЕМИ НЕМОВЛЯТ (ЛІТЕРАТУРНИЙ  
ОГЛЯД)**Резюме.**

Формування мікробіоти у людини розпочинається з моменту народження і тісно пов'язане з розвитком та модуляцією імунної системи в перші місяці життя. Сучасні дослідження демонструють, що початкова колонізація мікробіотою відіграє ключову роль у формуванні імунної толерантності, дозріванні слизових бар'єрів та становленні захисних механізмів організму. Результати кількох масштабних метагеномних досліджень показали, що деякі штами *Bifidobacterium* та *Bacteroides*, які передаються від матері до дитини, можуть персистувати в організмі немовляти протягом тривалого часу, формуючи базисну мікробну екосистему. Ці мікроорганізми виконують важливі функції у процесах розщеплення олігосахаридів грудного молока, синтезу коротколанцюгових жирних кислот та регуляції імунної відповіді. Утім, порушення вертикальної передачі мікробіоти, спричинене кесаревим розтином або антибіотикотерапією в перинатальному періоді, асоціюється з низькою різноманітністю мікробіоти, вищою частотою колонізації умовно-патогенними бактеріями та підвищеним ризиком розвитку імунологічних порушень, таких як алергічні захворювання, автоімунні стани та інші. У цьому огляді розглядаються ключові представники материнської мікробіоти, механізми їх передачі (через пологові шляхи, шкіру, грудне молоко), а також їхня потенційна роль у програмуванні імунної системи немовляти. Материнська передача мікроорганізмів забезпечує дитині критично важливий «стартовий набір» мікробіоти, який сприяє здоровому росту, метаболічній стабільності та стійкості до інфекцій. З огляду на це, оптимізація механізмів передачі мікробіоти від матері до дитини має розглядатися як пріоритетний напрям у неонатальній та превентивній медицині, особливо у світлі зростання частоти кесаревих розтинів та широкого використання антибіотиків у пологових стаціонарах.

**Ключові слова:** трансмісія мікробіоти; мікробіота; новонароджені; імунна система.

Людина народжується практично стерильною, однак швидко колонізується мікроорганізмами, що передаються від матері та оточуючого середовища [1]. Колонізація піонерними мікробними таксонами ініціює формування мікробіоти на різних бар'єрних поверхнях організму протягом критичного періоду раннього постнатального розвитку (<1 року). Подальший процес заселення мікроорганізмами регулюється факторами місцевого середовища, а також так званими ефектами пріоритетності, коли ранні колонізатори визначають успішність або неспроможність подальших мікробних поселенців. З часом мікробна спільнота набуває таксономічного різноманіття та функціональної зрілості, зрештою стабілізуючись у формі «комплексної екосистеми» – спільноти, стійкої до інвазії чужорідних мікроорганізмів і сприятливої для здоров'я хазяїна [2].

Цей процес заснований на здатності мікробіоти ефективно передаватися між поколіннями та стабільно колонізувати нових хазяїв, що забезпечує їй довготривалу екологічну стійкість. До фенотипів бактерій, що сприяють такій передачі, належать спороутворення, аеротолерантність та потовщені клітинні стінки. Водночас ці характеристики є властивими не всім представникам кишкової мікробіоти [3], що вказує на можливу роль альтернативних механізмів передачі або інших адаптацій.

Попри складність вивчення цього явища, розуміння екологічних та еволюційних чинників, які визначають формування мікробіоти в людини, включно зі шляхами її передачі, є надзвичайно важливим для прогнозування довгострокового стану здоров'я та розробки ефективних превентивних і терапевтичних стратегій.

Які види бактерій у кишковій мікробіоті новонародженого передаються від матері? Останні дослідження підкреслюють, що материнський організм є важливим резервуаром спеціалізованих бактерій з метою колоні-

зації організму новонародженого [4]. Для оцінки масштабів материнської передачі вже зібрані дані про бактеріальні види, які, за повідомленнями, передаються від матері до кишківника дітей, народжених вагінально, зосередившись на неонатальному періоді (перший місяць життя), і розмістили їх у філогенетичному контексті [5].

Факт передачі підтверджується за допомогою різних методів: культурологічних підходів, секвенування ампліконів 16S рРНК або метагеномного секвенування. Виявлення одного й того ж виду (або штаму) у зразках, зібраних одночасно з кількох ділянок тіла матері (наприклад, випорожнень, грудного молока, піхви), а також у фекаліях її дитини, зазвичай розглядається як доказ вертикальної передачі.

На ранніх етапах материнсько – дитячої передачі домінують бактерії із типів *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*. Серед представників типу *Actinobacteria* виявлено вісім видів роду *Bifidobacterium*. До них належать спеціалізовані для раннього життя штами, зокрема *B. breve*, *B. longum* підвид *infantis* (*B. infantis*) та *B. bifidum*, які здатні метаболізувати олігосахариди грудного молока (ОГМ) – складові грудного молока, що не можуть перетравлюватися людськими ферментами [6].

Окрім представників *Bifidobacterium*, деякі види *Bacteroides*, що також передаються від матері, такі як *Bacteroides fragilis*, *B. dorei* та *B. vulgatus*, мають подібну здатність метаболізувати олігосахариди грудного молока (ОГМ) [7]. Попри те, що *Bifidobacterium* традиційно є в центрі уваги досліджень неонатальної мікробіоти, значна кількість видів *Bacteroidetes*, зокрема п'ятнадцять представників роду *Bacteroides*, свідчить про необхідність подальшого вивчення динаміки їх передачі та ролі у формуванні мікробіоти раннього життя.

Крім того, десять із видів *Bacteroidetes*, що передаються від матері, входять до числа найдомінантні-

ших компонентів кишкової мікробіоти дорослих осіб (за даними зразків від мешканців Великобританії) як за чисельністю, так і за поширеністю [8]. Серед них – добре охарактеризовані види, такі як *Bacteroides vulgatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. dorei* та *B. uniformis* [8]. На відміну від деяких спеціалізованих неонатальних колонізаторів, як-от *B. infantis*, ці види є генералістами, здатними адаптуватися до змін у середовищі кишечника та імунному статусі організму протягом усього життя. Однією з ключових адаптацій, характерних для представників роду *Bacteroides*, є здатність розщеплювати та утилізувати складні вуглеводи за допомогою великого набору вуглеводно-активних ферментів, які кодуються в їхніх геномах [9].

Ще однією важливою адаптацією є наявність інверсійних промоторів, які забезпечують можливість регулювання транскрипції оперонів – вмикання або вимикання їхньої експресії. Багато з цих оперонів кодують білки, пов'язані з клітинною поверхнею, включаючи капсульні полісахариди [10]. Цікаво, що така фазова варіація поверхневих структур бактерій не пов'язана з мутаціями, однак гени, пов'язані з клітинною оболонкою *B. fragilis*, демонструють ознаки позитивного добору, що свідчить про адаптивну еволюцію в умовах складного кишкового середовища [11]. Таким чином, *Bacteroides* використовують різноманітні механізми модифікації клітинної поверхні, які сприяють тривалій колонізації кишківника протягом усього життя людини.

Поряд із представниками типу *Bacteroidetes*, тип *Firmicutes* також становить основну частину кишкової мікробіоти дорослої людини. Від матері до новонародженого може передаватися одинадцять видів *Firmicutes*, проте лише *Streptococcus thermophilus* і *Veillonella parvula* демонструють стійку присутність у мікробіоті (тобто виявляються після неонатального періоду, понад 1 місяць життя). Спороутворення є поширеною адаптивною рисою серед *Firmicutes*, що полегшує передачу анаеробних бактерій у кишковому середовищі [12]. Водночас серед ідентифікованих материнських трансмісивних видів спороутворювачів виявлено лише *Clostridium innocuum* (родина *Erysipelotrichaceae*), який, однак, не демонструє тривалої колонізації в організмі новонародженого [13]. Згідно з результатами інших досліджень, що вивчали становлення кишкової мікробіоти у ранньому віці, спороутворювачі хоч і присутні, але зустрічаються рідко та у невеликій кількості, особливо у порівнянні з дорослими [14]. Це свідчить про можливу відсутність необхідних умов у неонатальному кишківнику, які забезпечують успішну колонізацію таких бактерій. Такі умови можуть включати поживні або імунологічні фактори або ж ефект пріоритетності, за якого попередня колонізація іншими мікроорганізмами створює екологічну нішу, сприятливу для спороутворювачів – наприклад, через перехресне живлення [2]. Оскільки жовчні кислоти стимулюють проростання спор, а їхній склад і концентрація динамічно змінюються в перші місяці життя [15], можна припустити, що недостатній або нерегульований профіль жовчних кислот у немовлят є ще одним обмежувальним фактором для проростання спор і наступної колонізації вегетативними клітинами.

Цікавим є той факт, що заселення спороутворювачами часто асоціюється з припиненням грудного вигодовування, що, ймовірно, пов'язано зі зменшенням кількості бактерій, здатних метаболізувати ОГМ, та зростанням частки генералістичних бактерій, зокрема спороутворювачів на кшталт *C. innocuum* [16]. У подальшому віці колонізація цими бактеріями відбувається переважно через контакт із членами родини або з навколишнім середовищем, що вказує на наявність альтернативних, нематеринських шляхів передачі.

Які шляхи передачі від матері до новонародженого? На сьогодні вже ідентифіковано різні материнські джерела для новонародженої дитини – анатомічні ділянки, які виконують функцію резервуарів мікробіоти та слугують джерелом колонізації кишечника новонародженого. Найбільший внесок у видовий склад неонатальної мікробіоти походить із материнського кишківника – зафіксовано передачу 29 видів, далі йдуть шкіра (7 видів), спинка язика (5 видів), піхва (3 види) та грудне молоко (3 види). Бактерії, що походять зі шкіри, зазвичай транзиторні й не демонструють тривалої присутності у мікробіоті немовлят, тоді як єдиний вид, що зберігається у неонатальному кишківнику серед оральних бактерій – *Veillonella parvula*.

Представники роду *Veillonella* є одними з домінуючих таксонів ранньої кишкової мікробіоти [17]. Вони характеризуються здатністю споживати лактат, який утворюється в результаті метаболічної активності бактерій родів *Streptococcus* та *Lactobacillus*, і продукувати пропіонат та ацетат [18]. Це свідчить про ймовірне перехресне живлення між *Veillonella* та лактат-продукуючими мікроорганізмами, які метаболізують олігосахариди грудного молока, що, у свою чергу, може пояснювати високу частоту виявлення *Veillonella* у ранньому періоді життя.

Раніше численні мікробіомні дослідження повідомляли, що вагінальна мікробіота, зокрема представники *Lactobacillus*, є важливим джерелом колонізаторів кишківника у дітей, народжених вагінальним шляхом [19]. Однак у цьому дослідженні, що включає більшу вибірку зразків і вищу таксономічну роздільність, забезпечену метагеномним секвенуванням (на відміну від 16S рРНК секвенування), ідентифіковано лише три вагінальні види, і жоден з них не демонструє персистентності після неонатального періоду [19].

Три види бактерій – *Bifidobacterium longum*, *B. bifidum* та *B. pseudocatenulatum* (усі належать до типу *Actinobacteria*) – були ідентифіковані як ті, що передаються від матері до немовляти через грудне молоко. Їх було виявлено за допомогою селективного культивування зразків фекалій матері та немовляти, а також грудного молока, з подальшим порівнянням послідовностей гена рРНК. Ці самі види також виявлялися у фекаліях матерів, що вказує на їхнє походження з кишечника. Загалом, у грудному молоці були культивовані різні види *Bifidobacterium*, зокрема *B. breve*, *B. longum*, *B. adolescentis* і *B. bifidum* [20]. Однак певні практики, що відрізняються від еволюційно сформованого процесу грудного вигодовування, такі як зціджування молока та раннє відлучення від грудей, можуть зменшувати рівень передачі мікробіоти

порівняно з безпосереднім годуванням грудьми [20]. Водночас, варто зазначити, що такі втручання часто є необхідними, а їхній довгостроковий вплив на мікробіоту все ще залишається невивченим.

Механізми потрапляння бактерій до грудного молока досі остаточно не з'ясовані. Одна з гіпотез передбачає наявність ентеромамарного шляху, за якого імунні клітини транспортують бактерії з кишківника до молочних залоз (особливо у випадку кишкових мікроорганізмів). Іншим можливим джерелом є контамінація молока бактеріями із ротової порожнини немовляти, зокрема такими видами, як *Veillonella dispar* [20]. Однак, оскільки деякі види *Bifidobacterium*, як-от *B. infantis* і *B. breve*, рідко зустрічаються в кишковій мікробіоті дорослих, залишаються відкритими питання щодо їхніх природних резервуарів в організмі людини, а також напрямку передачі мікроорганізмів – чи від матері до дитини, чи навпаки (наприклад, зворотна передача від немовляти до матері).

На відміну від мікробіоти шкіри, вагіни та спинки язика, майже всі види, що походять із материнського кишківника, демонструють персистентність (20 з 21 видів). Більшість із них належать до типів *Bacteroidetes* (n = 14) та *Actinobacteria* (n = 4). Цей факт свідчить про те, що бактерії, отримані з кишківника матері, є високоспеціалізованими до передачі новонародженому під час або невдовзі після пологів, імовірно, через фекально-оральний механізм передачі. Оскільки джерелом цих мікроорганізмів є материнський кишковий мікробіом, вони, ймовірно, краще адаптовані до колонізації кишківника немовляти, порівняно з бактеріями, що походять з інших анатомічних зон. Таким чином, кишківник є основним материнським резервуаром мікробіоти, який забезпечує найбільший внесок у формування неонатальної кишкової мікробіоти, причому ці мікроорганізми мають високу здатність до довготривалої колонізації [13].

Мікробна колонізація раннього віку формує імунний розвиток. Материнська передача мікроорганізмів та формування кишкової мікробіоти немовляти є результатом коеволюції у людей протягом тисяч поколінь, де вагінальні пологи та грудне вигодовування виступають ключовими механізмами цього процесу. Відповідно, такі порівняно нові медичні втручання, як кесарів розтин (КР) та антибіотикотерапія, хоча і є необхідними та часто життєво важливими, водночас становлять суттєві порушення еволюційно налагоджених механізмів колонізації мікробіотою [5].

Кесарів розтин та застосування антибіотиків переривають ланцюги вертикальної передачі мікроорганізмів від матері до дитини, унеможливаючи надходження основних кишкових колонізаторів відразу після народження. Натомість кесарів розтин асоціюється з колонізацією умовно-патогенними мікроорганізмами, зокрема представниками родів *Enterococcus* та *Klebsiella* (тип *Proteobacteria*), джерелом яких найчастіше є лікарняне середовище, а не організм матері [5]. Антибіотики, у свою чергу, знижують різноманіття мікробіоти, порушують процеси материнської передачі, а також затримують дозрівання мікробіоти протягом першого року життя. Це проявляється меншою

часткою віково-типових бактеріальних видів у немовлят, які отримували антибіотики, у порівнянні з тими, хто їх не отримував [5,21]. Більше того, і кесарів розтин, і антибіотикотерапія в ранньому періоді життя пов'язані з підвищеним ризиком розвитку бронхіальної астми [21].

Таким чином, хоча бактеріальний склад мікробіоти поступово наближається до спільного «дорослого» профілю протягом кількох місяців після народження незалежно від способу пологів, відхилення від еволюційно сформованої траєкторії колонізації в перші місяці життя часто асоціюються з порушенням становлення імунної системи та зниженою резистентністю до патогенів.

Формування кишкової мікробіоти та розвиток імунної системи є тісно взаємопов'язаними процесами у ранньому періоді життя. Наприклад, колонізація кишечника мікроорганізмами асоціюється з дозріванням природних кілерів (НК-клітин) і дендритних клітин протягом перших трьох місяців після народження [22]. Ключове значення має не лише наявність мікробних стимулів, а й час їхньої взаємодії з імунною системою. Так, експериментальні дані на мишах показали, що введення мікробних антигенів у визначений ранній період життя індукуює імунну толерантність, тоді як їх подання поза межами цього періоду призводить до втрати толерантності та запуску прозапальної імунної відповіді. Хоча точні часові межі цієї критичної «імунної віконної фази» у людини ще не визначені, доступні дані вказують на її існування: саме в цей період відбуваються вирішальні взаємодії між мікробіотою та імунною системою, що сприяють нормальному імунному програмуванню [22]. Материнська передача мікроорганізмів, таким чином, відіграє критичну роль у колонізації кишківника імуномодуючими бактеріями, серед яких, згідно з проведеним аналізом, переважають види родів *Bifidobacterium* та *Bacteroides*.

Колонізація *Bifidobacterium infantis* у немовлят сприяє підтримці імунного гомеостазу, зменшуючи кількість прозапальних Th2-клітин і стимулюючи розширення популяції протизапальних регуляторних Т-клітин (Treg) [23]. Крім того, види *Bifidobacterium* (зокрема *B. infantis*) у грудному вигодовуванні продукують ароматичні молочні кислоти, які чинять імуномодулюючий ефект через активацію арилвуглеводневого рецептора (AhR) – транскрипційного фактора людини, що бере участь у регуляції імунної відповіді [24]. У моделях безмікробних мишей було показано, що *Bacteroides fragilis* (який передається від матері) сприяє розвитку лімфоїдних структур та CD4<sup>+</sup> Т-клітин (Т-хелперів) завдяки продукції полісахариду А (PSA) – складника клітинної оболонки бактерії [24].

Таким чином, колонізація мікробами родів *Bifidobacterium* та *Bacteroides* відіграє ключову роль у становленні нормальної імунної функції в ранньому дитинстві. Більше того, вважається, що ці бактерії (а також інші представники мікробіоти) синтезують широкий спектр імуномодулювальних метаболітів, які можуть впливати на нейророзвиток, активність головного мозку та регуляцію запалення [23, 24]. Розширення колекцій ізольованих культур мікроорганізмів

з повногеномним секвенуванням у поєднанні з докладними метаболомними базами даних, а також застосування експериментальних моделей *in vitro* та на тваринах, буде ключовим для виявлення таких метаболітів і розуміння їхньої ролі у біології людини [8].

Перспективи подальших досліджень. Модуляція кишкової мікробіоти в ранньому віці для відновлення втрачених або відсутніх мікроорганізмів відкриває терапевтичні можливості для корекції «порушеної траєкторії» формування мікробіоти на користь її «еволюційної траєкторії». З екологічної точки зору, мікробіота немовлят є більш піддатливою до втручань, ніж у дорослих, через її простішу структуру, менший рівень міжвидових взаємодій і нижчий ступінь функціональних залежностей.

Крім того, у ранньому віці в організмі людини присутня обмежена кількість спеціалізованих мікроорганізмів, здатних до стійкої колонізації та реалізації терапевтичного ефекту. Тому потенційні стратегії лікування або профілактики можуть включати введення консорціумів специфічних штамів як живих бактеріальних терапевтиків або додавання пребіотиків для стимуляції росту корисних видів.

Цільовими станами для таких підходів можуть бути:

- гостре або хронічне недоїдання,
- некротизуючий ентероколіт,
- патоген-асоційовані інфекції, а також профілактика алергічних захворювань та астми шляхом введення бактерій, які сприяють оптимальному розвитку імунної системи [25].

З огляду на результати аналізу, основними кандидатами для терапії є представники родів *Bifidobacterium* та *Bacteroides*. Водночас, тривалість критичного періоду імунного дозрівання у людини, як і точний часовий вплив колонізації окремих видів, залишається недостатньо вивченою.

Значним обмеженням є те, що переважна більшість доступних досліджень проведених на європейських і північноамериканських когортних вибірках. Подібні дослідження необхідно проводити серед популяцій Африки, Латинської Америки та Азії, де наразі бракує масштабної характеристики мікробіоти у різних вікових групах [26]. Це дозволить краще зрозуміти як універсальні, так і популяційно специфічні патерни вертикальної передачі мікроорганізмів та їх вплив на ріст і розвиток дітей. Не виключено, що імунна система людини ефективніше розвивається у взаємодії з локально адаптованими бактеріальними штамми, ніж із представниками мікробіоти з інших географічних регіонів. Окрім того, розширення мікробіомних

досліджень у таких регіонах сприятиме розробці більш ефективних терапевтичних втручань, наприклад, локальні бактеріальні штами можуть мати кращу ефективність завдяки адаптації до місцевого харчування та середовища [27].

Поза межами бактерій існує потреба вивчення грибів і фагів. Подальші дослідження також повинні включати оцінку ролі вертикальної передачі грибів і бактеріофагів. Відомо, що *Candida albicans* може передаватися від матері до недоношених дітей, а також що деякі бактеріофаги, асоційовані з *Bifidobacterium*, передаються разом зі своїми бактеріальними господарями [27]. Імовірно, таких прикладів набагато більше, і вони можуть суттєво впливати на формування мікробіоти кишківника новонароджених.

Отже, у цьому огляді було підкреслено широку ланку кишкових бактерій з вертикальною передачею від матері до немовляти, багато з яких залишаються в організмі людини протягом усього життя. Така ефективна передача мікробіоти є результатом тривалої коєволюції між мікроорганізмами та їх людським хазяїном, що забезпечує своєрідний «мікробіологічний стартовий набір» для новонародженого. Розуміння механізмів материнської передачі та її ролі у становленні імунної системи та мікробного складу кишківника відкриває нові можливості для розробки цілеспрямованих втручань з метою підтримки або відновлення здорової мікробіоти в критичні періоди раннього розвитку.

**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. Wang S, Ryan CA, Boyaval P, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Maternal Vertical Transmission Affecting Early-life Microbiota Development. Trends Microbiol. 2020;28(1):28-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.07.010>. PMID: 31492538.
2. Sprockett D, Fukami T, Relman DA. Role of priority effects in the early-life assembly of the gut microbiota. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(4):197-205. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.173. PMID: 29362469; PMCID: PMC6813786.
3. Browne HP, Almeida A, Kumar N, Vervier K, Adoum AT, Viciani E, et al. Host adaptation in gut Firmicutes is associated with sporulation loss and altered transmission cycle. Genome Biol. 2021;22(1):204. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02428-6>. PMID: 34348764; PMCID: PMC8340488.
4. Wang S, Zeng S, Egan M, Cherry P, Strain C, Morais E, et al. Metagenomic analysis of mother-infant gut microbiome reveals global distinct and shared microbial signatures. Gut Microbes. 2021;13(1):1-24. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1911571>. PMID: 33960282; PMCID: PMC8115609.

5. Li W, Tapiainen T, Brinkac L, Lorenzi HA, Moncera K, Tejesvi MV, et al. Vertical Transmission of Gut Microbiome and Antimicrobial Resistance Genes in Infants Exposed to Antibiotics at Birth. *J Infect Dis.* 2021;224(7):1236-46. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa155>. PMID: 32239170; PMCID: PMC8514186.
6. Lawson MAE, O'Neill IJ, Kujawska M, Gowrinadh Javvadi S, Wijeyesekera A, Flegg Z, et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote Bifidobacterium interactions within a single ecosystem. *ISME J.* 2020;14(2):635-48. DOI: [10.1038/s41396-019-0553-2](https://doi.org/10.1038/s41396-019-0553-2). PMID: 31740752; PMCID: PMC6976680.
7. Kijner S, Cher A, Yassour M. The Infant Gut Commensal *Bacteroides dorei* Presents a Generalized Transcriptional Response to Various Human Milk Oligosaccharides. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:854122. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.854122>. PMID: 35372092; PMCID: PMC8971754.
8. Forster SC, Kumar N, Anonye BO, Almeida A, Viciani E, Stares MD, et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nat Biotechnol.* 2019;37(2):186-92. DOI: [10.1038/s41587-018-0009-7](https://doi.org/10.1038/s41587-018-0009-7). PMID: 30718869; PMCID: PMC6785715.
9. Martens EC, Koropatkin NM, Smith TJ, Gordon JI. Complex glycan catabolism by the human gut microbiota: the Bacteroidetes Sus-like paradigm. *J Biol Chem.* 2009;284(37):24673-7. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.r109.022848>. PMID: 19553672; PMCID: PMC2757170.
10. Jiang X, Hall AB, Arthur TD, Plichta DR, Covington CT, Poyet M, et al. Invertible promoters mediate bacterial phase variation, antibiotic resistance, and host adaptation in the gut. *Science.* 2019;363(6423):181-7. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aau5238>. PMID: 30630933; PMCID: PMC6543533.
11. Zhao S, Lieberman TD, Poyet M, Kauffman KM, Gibbons SM, Groussin M, et al. Adaptive Evolution within Gut Microbiomes of Healthy People. *Cell Host Microbe.* 2019;25(5):656-67.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.03.007>. PMID: 31028005; PMCID: PMC6749991.
12. Hildebrand F, Gossmann TI, Frioux C, Ozkurt E, Myers PN, Ferretti P, et al. Dispersal strategies shape persistence and evolution of human gut bacteria. *Cell Host Microbe.* 2021;29(7):1167-1176.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.05.008>. PMID: 34111423; PMCID: PMC8288446.
13. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, Asnicar F, Gorfer V, Fedi S, et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2018;24(1):133-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>. PMID: 30001516; PMCID: PMC6716579.
14. Avershina E, Larsen MG, Aspholm M, Lindback T, Storro O, Oien T, et al. Culture dependent and independent analyses suggest a low level of sharing of endospore-forming species between mothers and their children. *Sci Rep.* 2020;10(1):1832. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58858-y>. PMID: 32020012; PMCID: PMC7000398.
15. van Best N, Rolle-Kampczyk U, Schaap FG, Basic M, Olde Damink SWM, Bleich A, et al. Bile acids drive the newborn's gut microbiota maturation. *Nat Commun.* 2020;11(1):3692. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17183-8>. PMID: 32703946; PMCID: PMC7378201.
16. Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, 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>. Erratum in: *Cell Host Microbe.* 2015;17(6):852. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.05.012>. PMID: 25974306.
17. Roswall J, Olsson LM, Kovatcheva-Datchary P, Nilsson S, Tremaroli V, Simon MC, et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):765-76.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.021>. PMID: 33794185.
18. Zhou P, Manoil D, Belibasakis GN, Kotsakis GA. Veillonellae: Beyond Bridging Species in Oral Biofilm Ecology. *Front Oral Health.* 2021;2:774115. DOI: <https://doi.org/10.3389/froh.2021.774115>. PMID: 35048073; PMCID: PMC8757872.
19. Mitchell CM, Mazzoni C, Hogstrom L, Bryant A, Bergerat A, Cher A, et al. Delivery Mode Affects Stability of Early Infant Gut Microbiota. *Cell Rep Med.* 2020;1(9):100156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100156>. PMID: 33377127; PMCID: PMC7762768.
20. Fehr K, Moossavi S, Sbihi H, Boutin RCT, Bode L, Robertson B, et al. Breastmilk Feeding Practices Are Associated with the Co-Occurrence of Bacteria in Mothers' Milk and the Infant Gut: the CHILD Cohort Study. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):285-97.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.009>. PMID: 32652062.
21. Patrick DM, Sbihi H, Dai DLY, Al Mamun A, Rasali D, Rose C, et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies. *Lancet Respir Med.* 2020;8(11):1094-105. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30052-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30052-7). PMID: 32220282.
22. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-Garcia J, Habier J, Herold M, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun.* 2018;9(1):5091. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07631-x>. PMID: 30504906; PMCID: PMC6269548.
23. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, Pou C, Henckel E, Arzoomand A, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell.* 2021;184(15):3884-98.e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.030>. PMID: 34143954.
24. Laursen MF, Sakanaka M, von Burg N, Morbe U, Andersen D, Moll JM, et al. Bifidobacterium species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut. *Nat Microbiol.* 2021;6(11):1367-82. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00970-4>. PMID: 34675385; PMCID: PMC8556157.
25. Lay C, Chu CW, Purbojati RW, Acerbi E, Drautz-Moses DI, de Sessions PF, et al. A synbiotic intervention modulates metabolomics signatures of gut redox potential and acidity in elective caesarean born infants. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):191. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02230-1>. PMID: 34172012; PMCID: PMC8229302.
26. Abdill RJ, Adamowicz EM, Blekhman R. Public human microbiome data are dominated by highly developed countries. *PLoS Biol.* 2022;20(2): e3001536. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001536>. PMID: 35167588; PMCID: PMC8846514.
27. Barratt MJ, Nuzhat S, Ahsan K, Frese SA, Arzamasov AA, Sarker SA, et al. Bifidobacterium infantis treatment promotes weight gain in Bangladeshi infants with severe acute malnutrition. *Sci Transl Med.* 2022;14(640): eabk1107. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abk1107>. PMID: 35417188; PMCID: PMC9516695.

# MATERNAL MICROBIOTA TRANSMISSION AND ITS ROLE IN THE FORMATION OF THE INFANT IMMUNE SYSTEM (LITERATURE REVIEW)

*T. Znamenska, O. Vorobiova*

SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine»  
(Kyiv, Ukraine)

## Summary.

The acquisition of the human microbiota begins at birth and is closely intertwined with the early development and functional programming of the immune system. Growing evidence demonstrates that initial microbial colonization is essential for establishing immune tolerance, promoting the maturation of epithelial and mucosal barriers, and coordinating host defense mechanisms during infancy. Large-scale metagenomic studies have revealed maternal transmission of specific microbial taxa, particularly strains of *Bifidobacterium* and *Bacteroides*, which can persist in the infant gut for extended periods. These early colonizers play a crucial role in the degradation of human milk oligosaccharides, the biosynthesis of short-chain fatty acids (SCFAs), and the modulation of immune signaling pathways. Disruption of maternal microbial transmission – most often associated with cesarean delivery or perinatal antibiotic exposure – has been linked to reduced microbial diversity, delayed colonization by beneficial commensals, increased abundance of opportunistic pathogens, and a higher risk of immune-mediated disorders, including allergic and autoimmune diseases.

This review highlights the principal bacterial species transmitted from mother to infant, the main routes of transmission (skin contact and breastfeeding), and their potential contributions to early immune development. Vertical transmission of maternal microbiota provides a foundational microbial inoculum that supports immunological education, metabolic homeostasis, and protection against pathogens. In light of current obstetric practices, including the rising prevalence of cesarean delivery and routine use of antibiotics, preserving and promoting maternal–infant microbial transfer should be regarded as a critical target for interventions in neonatal and preventive healthcare.

**Keywords:** Microbiota Transmission; Microbiota; Neonates; Immune System.

## Контактна інформація:

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», завідувача 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->

## 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: 24.07.2025 р.  
Підписано до друку: 25.09.2025 р.

УДК: 618.146-007.21-076-097

DOI: DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.30

РОЛЬ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ  
У ДІАГНОСТИЦІ ДИСПЛАЗІЇ ШИЙКИ  
МАТКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ю. Оліферук, А. Бербець

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

Дисплазія шийки матки (ДШМ) є передраковим станом, що характеризується патологічними змінами в епітеліальних клітинах. Без своєчасної діагностики та лікування ДШМ може прогресувати до інвазивного раку шийки матки (РШМ) [1]. Майже всі випадки раку шийки матки пов'язані із інфікуванням вірусом папіломи людини (ВПЛ), який передається статевим шляхом. За даними ВООЗ, рак шийки матки щорічно забирає понад 300 тисяч життів, причому більшість з них припадає на країни з низьким та середнім рівнем доходу (Індія, Нігерія, Бангладеш тощо) [2]. ВПЛ виявляється у 99% випадків раку шийки матки, зокрема підтипи ВПЛ 16 та 18, які, як вважають, викликають 70% випадків раку шийки матки [3,4]. Інтервал у 10-20 років між виникненням передракових станів шийки матки (цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, CIN) та розвитком інвазивного раку шийки матки надає великі можливості для скринінгу, діагностики та лікування передракових захворювань. За даними ВООЗ, у 2022 році у світі було зареєстровано близько 20 мільйонів нових випадків раку та майже 10 мільйонів смертей від цього захворювання. Прогнозується, що до 2050 року кількість нових випадків раку щорічно досягне 35 мільйонів, що на 77% більше порівняно з 2022 роком [5]. В умовах воєнного часу в Україні відзначається підвищення рівня захворюваності на рак шийки матки. Постійний стрес, порушення сну та шкідливі речовини у повітрі внаслідок вибухів ослаблюють імунну систему та створюють сприятливі умови для розвитку раку шийки матки [6].

ВООЗ наголошує на важливості сучасних діагностичних методів, включаючи імуногістохімію, у глобальну стратегію боротьби з раком шийки матки. Цитологічний метод (ПАП-тест) та гістологія не завжди дозволяють дати чітку відповідь щодо ступеня дисплазії шийки матки або її прогресування. Діагностика внутрішньоепітеліальних неоплазій значною мірою залежить від суб'єктивних факторів (кваліфікація лікаря, якість зразка, технічні особливості обробки матеріалу тощо), що може призвести до помилкових інтерпретацій цитологічних і гістологічних даних [3, 7].

Роль імуногістохімії у діагностиці та оцінці ризиків прогресування дисплазії шийки матки має значний клінічний, науковий і соціальний інтерес. Використання цього методу підвищує точність діагностики, допомагає персоналізувати лікування та зменшує смертність від раку шийки матки. Імуногістохімічне дослідження клітинного білка p16INK4a (інгібітор циклінзалежної кінази 4a) дозволяє виявити вогнища пухлинного процесу, межі його розповсюдження та встановити зв'язок між його експресією та вираженістю патологічних змін епітелію. Іншим таким маркером є ядерний білок Ki-67, який експресується під час активних фаз клітинного циклу, вказуючи на клітинну проліферацію [8]. Таким чином, імуногістохімія є невід'ємною частиною сучасного підходу до діагностики та боротьби з цією патологією. У цьому огляді розглянуто та висвітлено деякі з добре вивчених біомаркерів з перспективним діагностичним потенціалом щодо передракових захворювань шийки матки.

**Мета дослідження.** На основі сучасних джерел медичної інформації визначити роль імуногістохімічного дослідження у діагностиці дисплазії шийки матки, а також розкрити значення імуногістохімічних маркерів (p16, Ki-67) для диференційної діагностики ступеня дисплазії та оцінки ризиків злоякісної трансформації епітелію шийки матки.

**Висновки.** Імуногістохімічне дослідження відіграє ключову роль у діагностиці та прогнозуванні патологій шийки матки, дозволяючи визначити ступінь дисплазії та ризики її прогресування до інвазивного раку. Маркери p16 та Ki-67 забезпечують високу чутливість та специфічність у виявленні клітинних порушень, пов'язаних із персистенцією та інтеграцією вірусу папіломи людини.

**Ключові слова:** дисплазія шийки матки; вірус папіломи людини; імуногістохімічне дослідження; пухлинно-супресорні білки; p16INK4a, Ki-67.

**Вступ**

Сучасне уявлення про розвиток раку шийки матки є результатом багатоетапного процесу пухлинної трансформації на тлі персистуючої інфекції ВПЛ. Інфікування шийки матки вірусом папіломи людини (ВПЛ) є захворюванням, що передається статевим шляхом, і фактором розвитку цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії [4,9]. Такі фактори ризику, як куріння, ослаблений імунітет або ВІЛ-інфекція, ймовірно, призводять до персистенції ВПЛ-інфекції та підвищеного ризику розвитку CIN [3, 4].

Більшість ВПЛ-інфекцій є тимчасовими і усуваються завдяки імунним реакціям організму. Однак частина збудників не ліквідується, і деякі з них спри-

чиняють генітальні бородавки або/та плоскоклітинні внутрішньоепітеліальні ураження, які за умови відсутності належної діагностики та лікування, прогресують до інвазивного раку [9, 10].

Впровадження імуногістохімічних методів у діагностику є важливим кроком до покращення якості медичної допомоги. Імуногістохімія (ІГХ) відіграє важливу роль у прогнозі ризиків щодо прогресування дисплазії шийки матки завдяки здатності визначати молекулярні маркери, які можуть вказувати на високий ризик розвитку раку. Цей метод дозволяє оцінити експресію специфічних білків, що відображають ступінь атипії клітин, внаслідок вірусної інфекції (особливо ВПЛ високого онкогенного ризику), порушення регу-

ляції клітинного циклу, диференціації та схильності до злоякісної трансформації [10].

### Епідеміологія.

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є однією з найпоширеніших інфекцій, що передається статевим шляхом. ВПЛ – інфекція може виявлятися у жінок будь-якого віку, які ведуть статеве життя, проте найчастіше діагностується у молодих жінок до 30 років. Пік захворюваності припадає на вікову групу 20-24 роки [3,4]. За даними ВООЗ на 2022 р. захворюваність на рак шийки матки (РШМ) посідає 8-е місце серед усіх видів раку за кількістю нових випадків (662 301 випадок), а стандартизований за віком показник захворюваності становить 14,1 на 100 000 жінок у світі [2]. Рак шийки матки займає 9-те місце серед усіх онкологічних захворювань за кількістю смертей (348 874 випадки смерті у світі за рік), а стандартизований за віком показник смертності становить 7,1 на 100 000 жінок [2]. Про найбільшу частоту виникнення РШМ повідомляють у Східній, Південній, Центральній та Західній Африці і Меланезії, а про найменшу частоту випадків – в Австралії, Новій Зеландії та Західній Азії [4].

### Етіологія та патогенез дисплазії шийки матки.

Дисплазія шийки матки – це захворювання, при якому порушується будова, диференціація та дозрівання клітин багатошарового плоского епітелію з їх вираженою проліферативною активністю. Основною цитоморфологічною ознакою папіломавірусної інфекції, що дозволяє віддиференціювати реактивні зміни від дисплазії шийки матки чи раку, є зміни у ядрах, а саме койлоцитоз клітин, який характеризується збільшеними гіперхромними ядрами, оточеними чіткою зоною світлої цитоплазми (перинуклеарна вакуоля) [3,9]. Диспластичні зміни можуть виникати як у багатошаровому плоскому епітелії піхвової частини шийки матки, так і на ділянках плоскоклітинної метаплазії у перехідній зоні, а також у каналі шийки матки.

Канцерогенез шийки матки головним чином характеризується:

- Підвищеною експресією генів Е6 і Е7 ВПЛ високого ризику, які, як відомо, зв'язуються та інактивують пухлино-супресорні білки р53 і рRb;
- Інтеграцією вірусної ДНК в геном хазяїна;
- Молекулярними змінами ключових регуляторів клітинного циклу, які можна дослідити для прогнозування можливої неоплазії за допомогою відповідних маркерів [8,11].

Відомо, що вірус папіломи людини є тропним до незрілих клітин плоского епітелію перехідної зони. Ураження починається з базальних клітин, які контактують із вірусом через мікротравми, і поступово поширюється на всю товщу плоского епітелію. Цикл реплікації вірусу нерозривно пов'язаний з епітеліальною диференціацією (тобто дозріванням кератиноцитів від низькодиференційованих до високодиференційованих) [3]. Віріони ВПЛ, що інфікують епітелій, прикріплюються до базальної клітини за допомогою тканинно-специфічних протеогліканів гепаринсульфату. Після інфікування вірусна ДНК потрапляє в клітину через ендоцитоз, скидає білкову оболонку та інтегрується у клітинне ядро. Внаслідок цього починається експе-

сія вірусних білків Е6 та Е7, які порушують регуляцію клітинного циклу, сприяючи аномальному поділу клітин та їхній трансформації [11].

У заражених клітинах вірусний геном може існувати у 2-х формах: епісомальній та інтегрованій:

- При епісомальній формі вірусна ДНК існує поза геномом клітини-господаря, як окрема молекула у вигляді кільцевої ДНК. Вона характерна для ранніх стадій інфекції (CIN 1), коли вірус ще не порушив геном клітини. Епісомальна форма потрібна для реплікації вірусу та збірки віріонів.

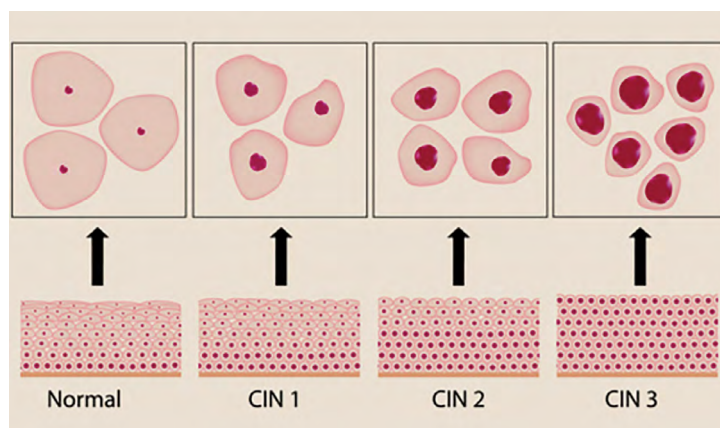
- Інтегрована форма: у цьому стані вірусна ДНК вбудовується у геном клітини-господаря. Інтеграція генетичного матеріалу вірусу в клітину епітелію шийки матки супроводжується синтезом онкобілків Е6 та Е7, які пригнічують функцію білків-супресорів пухлин р53 і Rb. Це сприяє порушенню клітинного циклу, що підвищує ризик злоякісної трансформації клітин [7,12].

Специфічні генетичні продукти виробляються на різних етапах розвитку плоских кератиноцитів. У поверхневих шарах епітелію активуються гени L1, L2 (які кодують білки вірусного капсиду) та Е4 (що сприяє руйнуванню цитоскелета клітини та вивільненню вірусних частинок). У процесі десквамації інфікованих клітин відбувається вивільнення дозрілих вірусних частинок, що забезпечує подальше поширення інфекції [7,11].

В останній класифікації ВООЗ застосовується бінарна система, що розмежовує плоскоклітинні внутрішньоєпітеліальні ураження (SIL): низького ступеня (LSIL) та високого ступеня (HSIL). [8]. Гістологічна класифікація CIN класифікує на CIN1, CIN2 і CIN3 на основі ступеня ураження епітелію (Рисунок 1). CIN1 зазвичай не є передраком і не потребує лікування. Пацієнткам з CIN2 та CIN3 можна проводити лікування для видалення аномальних клітин, щоб запобігти їх перетворенню на інвазивний рак шийки матки [1,8].

У даний час рівень захворюваності на РШМ знизився завдяки скринінгу. Віруси 16 і 18 мають високий онкогенний потенціал, і їх вплив може спричинити приховані зміни в клітинах, які важко виявити на ранніх стадіях лише за цитологічним дослідженням. Крім того, тестування на ВПЛ є більш чутливим, ніж цитологія, для прогнозування CIN2/3, але менш специфічним [10,13]. Гістологічна діагностика біоптатів шийки матки розглядається як «золотий стандарт».

Введення дворівневої класифікації плоскоклітинних внутрішньоєпітеліальних уражень (SIL) покращило відтворюваність діагностики низького та високого ступеня. Однак прагнення до більшої точності стимулювало досліджувати імуногістохімічні маркери, такі як p16 і Ki-67, що дозволяють оцінити основні механізми патогенезу та ризики прогресування передракових уражень шийки матки. Імуногістохімічне обстеження (ІГХ) є важливим доповненням до стандартних методів діагностики CIN, зокрема цитологічного та гістологічного досліджень [9,14]. Застосування молекулярно-біологічних методів дозволяє підтвердити участь онкогенних генотипів ВПЛ в процесах клітинної проліферації, ініціації дисплазії ШМ, оцінити ризик прогресії до раку шийки матки та індивідуалізувати лікування.



**Рисунок 1. Цитопатичні зміни, які починаються з базальних клітин і поширюються на всю товщу епітелію внаслідок інфікування ВПЛ [15].**

### Принципи імуногістохімічного аналізу – що це і як працює.

Імуногістохімія (ІГХ) – це метод лабораторного дослідження, що використовується для виявлення специфічних антигенів у тканинах шляхом застосування антитіл, мічених флуоресцентними барвниками, ферментами або іншими маркерами. Імуногістохімія була розроблена на початку ХХ століття завдяки працям таких вчених, як Карл Грюб і Генрі Кумбс, які заклали основу використання антитіл для виявлення специфічних молекул у тканинах. Завдяки розвитку цього методу можна виявити не тільки інфекційні агенти, але й різні білки, які відіграють важливу роль у розвитку захворювань, включаючи рак. Метод полягає у здатності специфічних антитіл зв'язуватися з антигенами у тканинах (за принципом «антиген-антитіло»). Спершу відбувається з'єднання антитіла з маркером (ферментом, барвником). Потім здійснюється взаємодія міченого антитіла з антигеном у досліджуваній тканині. Ідентифікація маркера проходить за допомогою світлового, флуоресцентного або електронного мікроскопа [16]. ІГХ дозволяє виявляти онкогенні білки ВПЛ, такі як Е6 і Е7, які порушують функцію клітинних білків-супресорів (p53 і Rb), що є важливим для прогнозу розвитку дисплазії [7].

#### Маркер p16.

**p16 (INK4a)** – це білок-супресор пухлин, який відіграє ключову роль у регуляції клітинного циклу. Він є важливим маркером у діагностиці та прогнозуванні різних патологій, включаючи цервікальну внутрішньоепітеліальну неоплазію (CIN) та рак шийки матки [8,13].

P16INK4a кодується геном CDKN2A, розташованим на 9-й хромосомі. P16INK4a інгібує циклін-залежні кінрази CDK4 і CDK6, зупиняючи клітинний цикл у фазі G1 шляхом блокування переходу в S-фазу [13].

Відомо, що клітинний цикл – це послідовність процесів, які включають ріст, синтез ДНК та поділ клітин. Він складається з інтерфази, де клітина готується до поділу та мітозу, коли відбувається сам поділ. Інтерфаза включає три етапи:

- G1-фаза, клітина росте і забезпечує запас речовин;
- S-фаза, під час якої відбувається реплікація ДНК;
- G2-фаза, коли клітина завершує підготовку до поділу, перевіряючи точність реплікації ДНК та синтезуючи необхідні білки [8].

Після цього клітина переходить до мітозу (М-фази), що складається з розділення хромосом та цитокінезу – поділу цитоплазми. Завершивши цикл, клітина повертається до фази G1 або переходить у стадію спокою (G0), якщо поділ не потрібен. Циклін-залежна кінзаза – це фермент, що контролює ключові переходи між фазами клітинного циклу, забезпечуючи правильне виконання процесів, таких як реплікація ДНК і поділ клітини [7, 8].

Клітинний цикл контролюють такі білки:

- **p53** – відповідає за виявлення пошкоджень ДНК і запускає механізми репарації або апоптозу, якщо пошкодження неможливо відновити.
- **Rb**, білок ретинобластоми – зв'язується з транскрипційним фактором E2F і блокує його, тим самим зупиняючи перехід клітини з G1 у S фазу.
- **p16** – інгібує CDK4 і CDK6, не дозволяючи інактивувати білок Rb і запустити клітинний цикл [8,12].

У нормальних умовах рівень експресії p16 у клітині залишається низьким. Проте при інфікуванні ВПЛ відбувається низка змін, зокрема під впливом вірусного генетичного матеріалу активується інтенсивний синтез онкобілків. Один з них Е6, зв'язується з білком-супресором p53, що відповідальний за контроль клітинного циклу, і викликає його деградацію, що блокує механізм апоптозу, навіть якщо ДНК пошкоджена [8,12,17]. Інший онкобілок Е7, зв'язується з вищезгаданим білком Rb, «звільняючи» транскрипційний фактор E2F, що запускає неконтрольовану проліферацію клітин. Це призводить до компенсаторного підвищення рівня p16, оскільки клітина намагається відновити контроль над поділом. Але через інактивацію Rb та p53 цей механізм стає неефективним [9,12,17]. Таким чином, білок p16 контролює клітинний поділ, запобігаючи неконтрольованій проліферації.

Описані вище процеси створюють дисбаланс у регуляції клітинного циклу, що сприяє проліферації клітин та розвитку дисплазії. Виявлення підвищеного рівня p16 в тканині є важливим діагностичним інструментом, який підтверджує активну онкогенну дію вірусу [9,14].

Імуногістохімічне забарвлення протеїну p16INK4a проводиться за допомогою антитіл, спрямованих проти цього білка. Відомо, що у клітинах, інфікованих віру-

сом папіломи людини (ВПЛ), експресія p16 значно підвищується, особливо у разі дисплазії високого ступеня (CIN 3), [8,13]. Маркер p16 позитивно забарвлюється у 100% випадків CIN 2, CIN 3, ендцервікальної аденокарциноми in situ та інвазивної ендцервікальної патології. Цей спосіб обстеження має високу специфічність та чутливість. Позитивний результат імуногістохімічного дослідження характеризується інтенсивним коричневим забарвленням ядер клітин. Це свідчить про високу експресію p16, що є маркером для вірусноіндукованих змін [13]. Негативний результат, характерний для нормальних клітин, означає відсутність або низький рівень цього білка в клітинах.

**Коли необхідно використовувати маркер p16:**

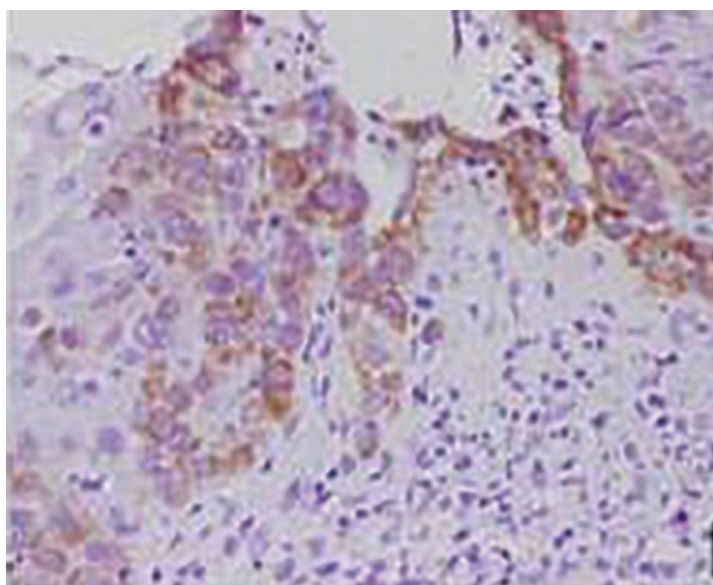
- **Морфологічна диференціація діагнозу CIN 2 та CIN 3** у випадку, коли є складнощі в диференціації між CIN 2, CIN 3 та іншими станами, які морфологічно

можуть бути схожими, наприклад, метаплазія, атрофія, реактивні зміни тощо.

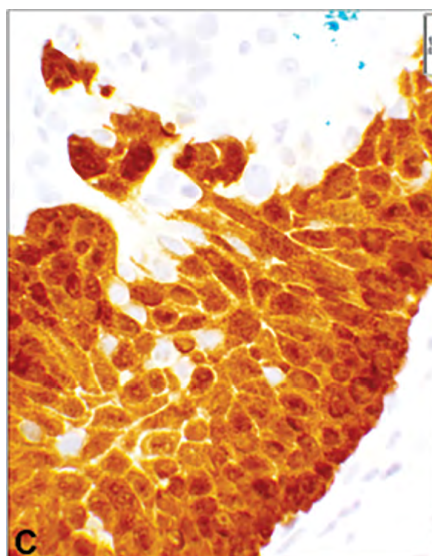
- **Диференційна діагностика між ураженнями низького та високого ступеня дисплазії:** p16 використовується для визначення, чи є зміни, пов'язані з ВПЛ, особливо коли є сумніви щодо ступеня дисплазії.

- **Невизначені результати цитології:** Якщо попередні цитологічні результати були такі, як HSIL, ASCUS (ВПЛ+), ASC-H, AGC, а при біопсії виявлено лише зміни, які відповідають CIN 1 або меншому, то використання p16 допомагає уточнити діагноз і визначити подальший план лікування [3,13,14].

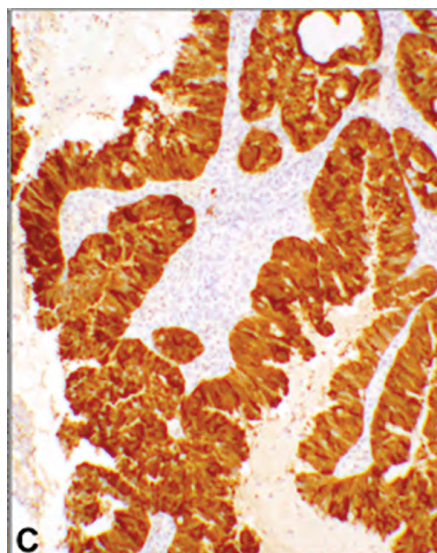
Основною метою імуногістохімії p16 є допомога в диференціації між передраковими та нормальними змінами, у верифікації раку шийки матки та підтвердження наявності ВПЛ-асоційованих змін у клітинах (Рисунок 2-4).



**Рисунок 2.** Імуногістохімічне забарвлення тканини шийки матки з використанням p16 для виявлення дисплазії середнього ступеня (HSIL, CIN 2). На ньому видно коричневе забарвлення ядер клітин, в яких підвищена концентрація даного білка [12].



**Рисунок 3.** Імуногістохімічне забарвлення тканини шийки матки, що демонструє дисплазію високого ступеня (CIN 3) з позитивним забарвленням p16 (збільшення 40x)[14].



**Рисунок 4. Імуногістохімічне забарвлення тканини, що демонструє інвазивну аденокарциному з позитивним забарвленням p16 (збільшення 40x)[14].**

#### Маркер Ki-67.

**Ki-67** – це ядерний білок, який служить маркером клітинної проліферації. Він експресується у клітинах, що активно діляться та є індикатором їхнього переходу через фази клітинного циклу [8,14].

Ki-67 присутній у клітинах під час усіх активних фаз поділу (G1, S, G2, M), але відсутній у стані спокою (фаза G0). Цей білок не бере безпосередньої участі у регуляції клітинного циклу, але його наявність свідчить про активний поділ клітини [7,12]. Білок Ki-67 сприяє правильній організації і конденсації хроматину в мітотичних хромосомах, забезпечуючи їхню структурну цілісність. Високий індекс Ki-67 (великий відсоток забарвлених клітин) свідчить про високий рівень проліферації, характерний для агресивних пухлин. Доброякісні утворення мають нижчий проліферативний індекс Ki-67 [12,13].

Ряд досліджень показав, що підвищена експресія Ki-67 корелює з більш високим ступенем CIN шийки матки і є високочутливим біомаркером для диференціації CIN1 і CIN2/3, але імуногістохімічне забарвлення Ki-67 варіабельне і в багатьох випадках менш специфічне, ніж p16 [8,13]. У поєднанні з іншими маркерами, такими як p16, Ki-67 допомагає визначити ступінь неоплазії (CIN 1, CIN 2, CIN 3). Вимірювання рівня Ki-67 використовується для прогнозування відповіді на терапію (наприклад, хіміотерапію чи радіотерапію) [8,12].

Виділяють наступні критерії, які описують системний підхід до оцінювання результатів імуногістохімічного (ІГХ) аналізу з використанням маркерів Ki-67 та p16 для діагностики та градації цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії (CIN). Оцінювання базується на ступені забарвлення клітин у найбільш диспластичних ділянках тканини (Рисунок 5).

#### Критерії оцінки Ki-67 від 0 до 3 балів:

0: Відсутнє збільшення ядерного забарвлення, забарвлюються лише клітини базального шару.

1: Ядерне забарвлення поширюється до нижньої третини епітелію.

2: Забарвлення поширюється до двох третин епітелію.

3: Забарвлення поширюється на всю товщину епітелію.

#### Критерії оцінки p16 від 0 до 3 балів:

0: Негативне або плямисте забарвлення.

1: Дифузне забарвлення обмежене нижньою третьою епітелію.

2: Дифузне забарвлення поширюється до двох третин епітелію.

3: Дифузне забарвлення охоплює всю товщину епітелію.

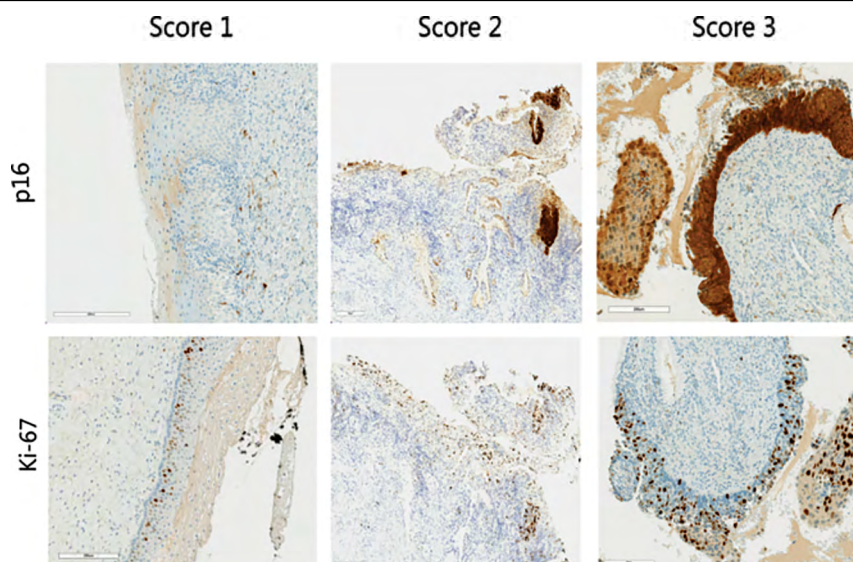
Таким чином, для кожного біопсійного зразка формується кумулятивний індекс P16/Ki-67 з використанням наведеної оцінки в балах [18]. Підсумкова оцінка визначається як сума балів для маркерів p16 і Ki-67 і використовується для інтегральної оцінки ступеня патологічних змін. Ця система оцінювання дозволяє стандартизувати діагностику CIN, забезпечуючи об'єктивні дані для визначення ступеня неоплазії [17,18].

У яких випадках необхідно визначати Ki-67:

- Для визначення ступеня активної клітинної проліферації в тканинах.
- Розмежування між доброякісними, передраковими та злоякісними ураженнями, зокрема в шийці матки (CIN 1, CIN 2, CIN 3).
- Використовується як маркер для моніторингу відповіді пухлини на терапію (хіміотерапію, променеву терапію).
- У поєднанні з p16 для інтегральної оцінки патологічних змін у тканинах шийки матки [8,17,18].

Імуногістохімічні маркери p16 та Ki-67 мають кожен свої показання до застосування, переваги та недоліки. Нижче наведена таблиця, яка підсумовує відому інформацію, що стосується цих білків.

Маркер p16 ідентифікується не тільки в диспластичних клітинах, але і в нормальних залозистих клітинах ендочервікального каналу зі плоскоклітинною метаплазією. У випадках ендочервікозу, конділом та неоплазій інтенсивність експресії поступово посилюється від слабкої до дифузної.



**Рисунок 5. Забарвлення Ki-67 і p16 показує позитивний результат переважно в нижніх третинах епітелію (оцінка 1), що найчастіше зустрічається при CIN1. Позитивний результат у нижніх двох третинах епітелію (оцінкам 2) найчастіше зустрічається при CIN2. Позитивний результат по всій товщині епітелію (оцінка 3) найчастіше зустрічається при CIN3+ [17]**

Таблиця 1

Порівняльна таблиця: p16 та Ki-67

| Параметр        | p16                                                                                                                       | Ki-67                                                                                                                            |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Призначення     | Маркер активної ВПЛ-індукованої неоплазії, який Диференціює реактивні та передракові зміни в епітелії.                    | Маркер клітинної проліферації, що вказує на активність поділу клітин.                                                            |
| Механізм дії    | Білок p16 є інгібітором циклін-залежної кінрази і відіграє роль у контролі клітинного циклу.                              | Виявляє клітини, які перебувають у фазах G1, S, G2, і мітозу клітинного циклу. Без фази спокою.                                  |
| Переваги        | Висока чутливість до уражень, асоційованих з ВПЛ. Чітке дифузне забарвлення при значних патологічних змінах.              | Вказує на активну проліферацію клітин. Може використовуватися для оцінки ступеня дисплазії.                                      |
| Недоліки        | Не завжди чутливий до ураження низького ступеня. Може давати неспецифічне забарвлення.                                    | Не виявляє зв'язок з ВПЛ-інфекцією. Може бути активним і в непатологічних станах.                                                |
| Тип забарвлення | Коричневе або червонувате дифузне забарвлення цитоплазми і ядер.                                                          | Ядерне забарвлення, що поширюється залежно від ступеня ураження. Червоне або коричневе забарвлення ядер клітин, що проліферують. |
| Застосування    | Використовується для диференційної діагностики CIN 2/3 та станам, які морфологічно можуть бути схожими.                   | Використовується для визначення ступеня проліферації тканини та уточнення CIN-діагнозу.                                          |
| Обмеження       | Може бути неінформативним при метаплазії або інших непухлинних станах, при диференційній діагностиці метаплазії та CIN 1. | Може давати хибно-позитивні результати при реактивних процесах або запаленнях.                                                   |

Імуногістохімічні дослідження показали, що реакція з антитілами до Ki-67 виявляється у всіх випадках гіперпластичних і неопластичних процесів. Зі збільшенням ступеня неоплазії кількість клітин із позитивною реакцією на цей білок значно зростає порівняно з нормою [8,13].

Таким чином, маркери проліферації p16 і Ki-67 є цінними діагностичними інструментами, що дозволяють визначати стадію вірусної інтеграції в клітини епітелію, оцінювати онкогенний потенціал і диференціювати ступінь тяжкості диспластичних змін у епітелії шийки матки. Поєднання цитологічного дослідження, тестування на ВПЛ і визначення маркерів проліферації p16 та Ki-67 є важливим для розробки своєчасної та ефективної лікувальної стратегії при дисплазії шийки матки, особливо

у жінок репродуктивного віку. Одночасне забарвлення цих маркерів в одній клітині вказує на онкогенну трансформацію в результаті інфікування ВПЛ [12,18].

Експресія p16 виявляється в 24,4% CIN1 і 87,5% CIN2/3. Маркер p16 демонструє високу чутливість (85-95%) і специфічність (80-90%) у виявленні уражень високого ступеня, таких як CIN 2 та CIN 3 [8,11]. Його експресія корелює з інтеграцією ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ) у геном клітини, що є важливим критерієм для визначення онкогенного ризику.

Маркер Ki-67, який є показником активної проліферації клітин, має чутливість у межах 80-90% і специфічність 70-85%. Відповідна експресія Ki-67 становила 35,6% CIN1 та 95,0% CIN2/3. Специфічність для

диференціації CIN1 і CIN2/3 становить 75,6% і 64,4%, для p16 і Ki-67 відповідно [6,9]. Ki-67 використовується для оцінки рівня клітинного поділу, що допомагає ідентифікувати патологічні процеси, зокрема неопластичні зміни.

## Висновок

Імуногістохімічне дослідження відіграє ключову роль у діагностиці та прогнозуванні патологій шийки матки, дозволяючи визначити ступінь дисплазії та ри-

зики її прогресування до інвазивного раку. Маркери p16 та Ki-67 забезпечують високу чутливість та специфічність у виявленні клітинних порушень, пов'язаних із персистенцією та інтеграцією вірусу папіломи людини.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

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

## Література:

1. MedLinePlus. Cervical Dysplasia. National Library of Medicine [Internet]. 2024 [update 2024 Mar 31; cited 2025 Jun 8]. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/001491.htm>
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>. PMID: 38572751.
3. StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021[update 2023 Jan 1; cited 2025 Jul 6]. Jain MA, Limaem F. Cervical intraepithelial squamous cell lesion. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559075/>.
4. European Society for Medical Oncology. What is Breast Cancer? Let us answer some of your questions. ESMO Patient Guide Series based on the ESMO Clinical Practice Guidelines [Internet]. Lugano; 2018 [cited 2025 Jul 6]. 70p. Available from: [https://dam.esmo.org/image/upload/v1742457669/EN\\_%7C\\_Breast\\_Cancer%3A\\_Guide\\_for\\_Patients.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://dam.esmo.org/image/upload/v1742457669/EN_%7C_Breast_Cancer%3A_Guide_for_Patients.pdf?utm_source=chatgpt.com)
5. World Health Organization. New report on global cancer burden in 2022 by world region and human development level. IARC [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 2]. Available from: [https://www.iarc.who.int/news-events/new-report-on-global-cancer-burden-in-2022-by-world-region-and-human-development-level/?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.iarc.who.int/news-events/new-report-on-global-cancer-burden-in-2022-by-world-region-and-human-development-level/?utm_source=chatgpt.com)
6. Ковальов ОО, Ковальов КО. Як наслідки війни можуть впливати на захворюваність на рак в Україні та країнах Євросоюзу [Інтернет]. 2023 [цитовано 2025 Тра 12]. Доступно: <https://health-ua.com/onkologiya-i-gematologiya/onkologiya/71485-yak-nasltdki-vjini-mozhut-vplivati-nazahvoryuvanst-narak-vukran-takranah-vros>
7. Гнатко ОП, Скурятіна НГ, Бережна ТА. Діагностичне значення маркерів проліферації у визначенні ступеня важкості пердракових станів шийки матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:56-61. DOI: <https://doi.org/10.11603/241164944.2018.1.8736>
8. Hosseini M S, Talayeh M, Afshar Moghaddam N, Arab M, Farzaneh F, Ashrafganjoei T. Comparison of Ki67 index and P16 expression in different grades of cervical squamous intraepithelial lesions. *Caspian J Intern Med.* 2023;14(1):69-75. DOI: <https://doi.org/10.22088/cjim.14.1.69>. PMID: 36741489; PMCID: PMC9878899.
9. StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021[update 2023 Aug 8; cited 2025 Jul 9]. Mello V, Sundstrom RK. Cervical intraepithelial Neoplasia. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544371/>.
10. Waghe T, Acharya N. Advancements in the Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2024;16(4): e58645. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.58645>. PMID: 38770508; PMCID: PMC11104479.
11. Onyango CG, Ogonda L, Guyah B, Shiluli C, Ganda G, Orang'o OE, et al. Novel biomarkers with promising benefits for diagnosis of cervical neoplasia: a systematic review. *Infect Agent Cancer.* 2020;15(1):68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00335-2>. PMID: 33292364; PMCID: PMC7670699.
12. Ghosh AMN, Padmanabha N, Kini H. Assessment of p16 and Ki67 Immunohistochemistry Expression in Squamous Intraepithelial Lesion with Cytohistomorphological Correlation. *Iran J Pathol.* 2020;15(4):268-73. DOI: <https://doi.org/10.30699/ijp.2020.112421.2208>. PMID:32944038; PMCID: PMC7477676.
13. Zhu Y, Ren C, Yang L, Zhang X, Liu L, Wang Z. Performance of p16/Ki67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS. *BMC Cancer.* 2019;19(1):271. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5492-9>. PMID: 30917784; PMCID: PMC6437959.
14. Liou S, Nilforoushan N, Kang Y, Moatamed NA. p16 is superior to Stathmin-1 and HSP27 in identifying cervical dysplasia. *Diagn Pathol.* 2021;16(1):85. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01144-w>. PMID: 34544445; PMCID: PMC8451080.
15. Дисплазія шийки матки. Клініка доктора Медведєва [Інтернет]. 2022 [цитовано 2025 Бер 19]. Доступно: <https://klinika.medvedev.ua/cervical-dysplasia-kdm/>
16. Кухарук ВР. Алгоритми генерування імуногістохімічних зображень / Algorithms for Immunohistochemical Images Generating [кваліфікаційна робота]. Тернопіль; 2020. 74 с.
17. Qiu S, Wang Q, Jiang H, Feng L. Immunohistochemistry staining of E6 and p16/Ki-67 can help improve the management of patients with cervical intraepithelial Neoplasia after cold knife conversion. *Diagn Pathol.* 2024;19(1):97. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-024-01523-z>. PMID: 38992635; PMCID: PMC11238443.
18. Xing Y, Wang C, Wu J. Expression of geminin, p16, and Ki67 in cervical intraepithelial neoplasm and normal tissues. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(26): e7302. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000007302>. PMID: 28658133; PMCID: PMC5500055.

## THE ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF CERVICAL DYSPLASIA

*Yu. Oliferuk, A. Berbets*

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

## Summary.

Immunohistochemical analysis is a pivotal diagnostic method for detecting precancerous lesions and cervical carcinoma by evaluating the expression of p16INK4a and Ki-67 biomarkers. The detection of these proteins in tissue samples enhances the accuracy

of differential diagnosis, enabling the distinction between reactive changes and dysplastic or neoplastic processes, thereby optimizing therapeutic decision-making.

**Relevance of the topic.** Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is a precancerous condition characterized by pathological alterations in epithelial cells. Without timely diagnosis and intervention, CIN may progress to invasive cervical carcinoma (ICC) [1]. Nearly all cervical cancer cases are associated with sexually transmitted human papillomavirus (HPV). According to the World Health Organization (WHO), cervical cancer accounts for over 300,000 deaths annually, with the majority occurring in low- and middle-income countries (e.g., India, Nigeria, Bangladesh) [2]. HPV is detectable in 99% of cervical cancer cases, with HPV subtypes 16 and 18 responsible for approximately 70% of these cases [3,4]. The interval of 10-20 years between the onset of precancerous cervical lesions (CIN) and the development of invasive carcinoma provides a critical opportunity for screening, diagnosis, and treatment of precancerous conditions. According to WHO estimates, 2022 saw approximately 20 million new cancer cases and nearly 10 million cancer-related deaths globally. Projections indicate that by 2050, the annual number of new cancer cases will rise to 35 million, reflecting a 77% increase compared to 2022 [5]. During wartime in Ukraine, an increase in cervical cancer incidence has been observed. Chronic stress, sleep disturbances, and exposure to airborne pollutants resulting from explosions may compromise immune function, creating favorable conditions for cervical carcinogenesis. The WHO underscores the importance of advanced diagnostic techniques, including immunohistochemistry, in the global strategy for cervical cancer prevention and control. Conventional cytological methods (Pap test) and histopathological examination do not always provide definitive conclusions regarding the grade of cervical intraepithelial neoplasia or its risk of progression. The diagnosis of intraepithelial neoplasia is highly dependent on subjective factors, including the physician's expertise, sample quality, and technical aspects of tissue processing, which may contribute to misinterpretation of cytological and histological findings. Immunohistochemistry plays a crucial role in the diagnosis and risk stratification of cervical dysplasia, holding substantial clinical, scientific, and societal relevance. This method improves diagnostic precision, facilitates personalized treatment strategies, and contributes to reducing cervical cancer-related mortality. Immunohistochemical analysis of the tumor suppressor protein p16INK4a (cyclin-dependent kinase inhibitor 4A) enables the identification of neoplastic foci, delineation of tumor margins, and correlation between its overexpression and the severity of epithelial abnormalities. Another key marker is the nuclear proliferation antigen Ki-67, which is expressed during active cell cycle phases (G1, S, G2, and M), serving as an indicator of cellular proliferation [8]. Thus, immunohistochemistry is an essential component of contemporary diagnostic and management protocols for cervical pathology. This review examines well-established biomarkers with proven diagnostic utility in cervical precancerous lesions.

**Objective:** To evaluate the role of immunohistochemical analysis in diagnosing cervical intraepithelial neoplasia, based on current medical literature, and to emphasize the diagnostic significance of immunohistochemical markers (p16 and Ki-67) in differentiating grades of dysplasia. Furthermore, this study assesses the prognostic value of these markers in predicting the risk of malignant transformation in cervical epithelial cells.

**Conclusion.** Immunohistochemical analysis is pivotal in the diagnosis and prognostic assessment of cervical pathologies, enabling accurate grading of dysplasia and estimation of its progression risk to invasive carcinoma. The p16 and Ki-67 biomarkers demonstrate high sensitivity and specificity in detecting cellular abnormalities associated with the persistence and integration of human papillomavirus.

**Keywords:** Cervical Dysplasia; Human Papillomavirus; Immunohistochemical Study; Tumour Suppressor Proteins; p16INK4a; Ki-67.

#### Контактна інформація:

**Оліферук Юлія Сергіївна** – лікар акушер-гінеколог медичного приватного центру «Панацея» (м. Чернівці, Україна)

**e-mail:** uliaoliferuk079@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0002-2770-7172>

**Бербець Андрій Миколайович** – доктор медичних наук, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** andriy.berbets@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9027-5256>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204095952>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/D-6526-2017>

#### Contact Information:

**Yuliia Oliferuk** – Obstetrician-Gynecologist at the private medical center «Panacea». (Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** uliaoliferuk079@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0002-2770-7172>

**Andrii Berbets** – Dr. Med. Sci, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** andriy.berbets@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9027-5256>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204095952>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/D-6526-2017>



Надійшло до редакції 27.03.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

## ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

UDC: 617.77-002.36-036.1-08-035-053.2

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.31

*Ya. Penishkevych<sup>1</sup>, G. Shevchuk<sup>2</sup>, S. Karatieieva<sup>1</sup>*

Bukovinian State Medical University<sup>1</sup>  
(Chernivtsi, Ukraine)  
Ophthalmologist DuPage Eye Center<sup>2</sup>  
(Shaumburg, Illinois, USA)

## SPECIFIC ASPECTS OF COMPLEX TREATMENT FOR ACUTE ORBITAL CELLULITIS IN CHILDREN (CLINICAL CASE)

### Summary.

*Orbital cellulitis represents an urgent challenge in ophthalmology, particularly in pediatric practice. An individualized approach to each patient is essential due to the severity of potential complications and treatment-related sequelae. Strict adherence to therapeutic protocols is critical during both the acute phase and long-term follow-up. This report presents a clinical case of acute orbital cellulitis in a child, managed with adjunctive intravenous immunoglobulin (IVIG) as part of complex surgical and medical treatment. While immune modulation during active infection remains debated, IVIG administration in this case proved clinically justified and pivotal.*

**Results and their discussion.** *A 1-year, 8-month-old male was admitted to the City Children's Clinical Hospital for 16 days with a diagnosis of acute orbital cellulitis. On examination, the child was in severe condition, exhibiting marked pain, hyperthermia, and tense solid edema of both upper and lower eyelids. The eyelids were cyanotic, hyperthermic on palpation, with minimal serous discharge and blepharospasm. Eyelid opening could not be achieved without anesthetic and sedative assistance. Complete examination of the globe and posterior segment structures remained unfeasible under these conditions. Additional instrumental and laboratory studies were performed, which confirmed the diagnosis. The patient underwent multidisciplinary consultations with specialists in neurology, otolaryngology, dentistry, maxillofacial surgery, and pediatrics. Concurrent diagnoses included acute sinusitis and rhinitis. No contributory allergological, genetic, or epidemiological risk factors were identified. The treatment regimen consisted of antibacterial therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), analgesics, and symptomatic management. However, the child's general condition remained severe during the first 72 hours of treatment, with no clinical improvement observed. On day 4 of hospitalization, surgical orbital drainage was performed, yielding serous exudate, and antibiotic therapy was escalated, yet the condition remained refractory. Therefore, on day 9, immunoglobulin was administered in three doses as an adjunct to the ongoing treatment. Within 24 hours, the child demonstrated resolution of fever, reduction in periorbital edema and inflammation, and normalization of inflammatory markers. By day 16 of hospitalization, the patient was discharged in satisfactory condition.*

**Conclusions.** *1. The use of immunoglobulin in the complex treatment of acute orbital cellulitis in children appears clinically justified, as it contributed to rapid clinical improvement in this refractory case. 2. The development of standardized treatment protocols incorporating immunoglobulin therapy may improve prognostic outcomes in similar cases. 3. Further research is required to elucidate the precise immunomodulatory mechanisms of immunoglobulin in the treatment of acute orbital cellulitis in pediatric patients.*

**Keywords:** Orbit; Skull; Soft Tissue; Optic Nerve; Retinal Ischemia; Inflammation; Child; Immunoglobulin; Orbital Cellulitis; Preseptal Cellulitis; Ophthalmoplegia; Proptosis (Exophthalmos); Eyelid Edema; Orbital Drainage.

### Introduction

Orbital cellulitis is defined as an infectious process affecting the orbital muscles and adipose tissue posterior to the orbital septum, while sparing the globe itself. This soft tissue infection, frequently secondary to bacterial sinusitis [1-6], is characterized by ocular dysfunction and represents a medical emergency requiring hospitalization. Potential complications include neuritis, optic nerve atrophy, exposure keratitis, central retinal artery occlusion, retinal and choroidal ischemia, subperiosteal abscess, orbital abscess, cavernous sinus thrombosis, meningitis, cerebral abscess, and septicemia [1,7-9].

The diagnostic triad of ophthalmoplegia, proptosis, and visual impairment distinguishes orbital cellulitis, with imaging confirmation via computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) being mandatory. Visual loss occurs in approximately 11% of cases [1,10]. Essential laboratory investigations include complete blood count with differential, blood cultures, and microbiological analysis of nasopharyngeal or wound swabs to identify causative pathogens and guide antibiotic therapy. While culture positivity rates range from 0% to 33% statistically, pediatric cases demonstrate higher microbiological yield than adult

counterparts [1,11-13]. Proptosis represents both a cardinal symptom and severity marker, with severe presentations necessitating immediate hospitalization. Early periorbital findings typically include eyelid edema, which may progress to chemosis, proptosis, and visual impairment [1,14].

Current evidence suggests urgent surgical intervention is warranted when orbital cellulitis coexists with frontal sinusitis due to elevated intracranial complication risks. Absolute indications for drainage include multiloculated sinus involvement, abscesses exceeding 1.0×0.4 cm dimensions, or visual compromise – particularly crucial in pediatric patients to prevent optic nerve compression. Notably, older patients frequently present with polymicrobial infections and chronic sinusitis, often demonstrating reduced responsiveness to medical management alone [1,3-7,15-17].

Given these considerations, orbital cellulitis remains a critical concern in pediatric ophthalmology due to its potentially devastating complications and long-term sequelae. Optimal management requires strict adherence to treatment protocols while maintaining individualized therapeutic approaches based on current evidence-based recommendations.

**Aim of the study:** to evaluate the therapeutic efficacy of immunoglobulin in the complex treatment of pediatric acute orbital cellulitis.

### Results and their discussion

Broad-spectrum antibiotics represent the cornerstone of orbital cellulitis treatment, with initial empirical therapy being subsequently adjusted based on culture results when available.

The evidence regarding corticosteroid use in pediatric orbital cellulitis remains limited, though recent studies suggest potential benefits of adjunctive steroid therapy. One randomized controlled trial enrolled patients aged over 10 years who had received 3-5 days of intravenous antibiotics, demonstrating comparable clinical outcomes between those continuing antibiotic therapy alone versus those receiving additional steroids [6-8].

Another investigation utilizing C-reactive protein (CRP) levels as a biomarker found that pediatric patients administered oral steroids after CRP decreased below 4 g/L experienced reduced hospitalization duration [6-8]. These findings highlight the need for further research to establish optimal timing and indications for steroid incorporation into treatment protocols.

In our case, a boy (1 year, 8 months) was hospitalized at City Children's Clinical Hospital for 16 days (from 05.06.2023 to 20.06.2023) with acute orbital cellulitis. Symptom onset was reported on 03.06.2023, beginning with rhinorrhea. Admission complaints included left orbital pain and firm swelling of both eyelids.

Clinical examination revealed severe systemic manifestations including hyperthermia (38.6 °C) and concurrent

pansinusitis. The child was conscious but inconsolable and non-interactive. Nasal breathing was impaired with evident respiratory effort. Pulmonary auscultation revealed vesicular breath sounds without adventitious noises. Cardiac examination demonstrated rhythmic heart sounds with tachycardia. The abdomen appeared normosthenic, exhibited normal respiratory movement, and was soft and non-tender on palpation.

Ophthalmic evaluation documented bilateral eyelid edema with characteristic inflammatory features: tense consistency, cyanotic discoloration, localized hyperthermia, and minimal serous discharge. Severe blepharospasm necessitated sedation for adequate examination. Magnetic resonance imaging confirmed preseptal cellulitis with concurrent pansinusitis.

Neurological consultation revealed no focal pathology, with age-appropriate psychomotor development. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain excluded intracranial hypertension, demonstrating no evidence of abscess, hematoma, or neoplastic lesions. The scan showed normal brain parenchyma without edema, well-visualized convexital spaces, and slightly dilated interhemispheric fissure with Sylvian sulcus changes suggestive of nonspecific encephalopathy. Ventricular system appeared symmetrical without compression or dilation, and choroid plexuses were unremarkable with no structural abnormalities. Otolaryngological consultation confirmed sinusitis and rhinitis. Dental and maxillofacial surgical evaluations revealed no pathology. Pediatric assessment excluded comorbid conditions. No significant allergological, genetic, or epidemiological risk factors were identified.

Inflammatory markers were confirmed through serial testing (Tables 1-4).

**Table 1**

**Complete blood count**

| №  | Indicators                                                  | 1 day                                     | 7 day                                     | 11 day                        |
|----|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|
| 1  | C-reactive protein                                          | 12 (mg/L) (qualitative, semiquantitative) | 24 (mg/L) (qualitative, semiquantitative) |                               |
| 2  | Potassium                                                   | 4.3 mmol/L                                |                                           |                               |
| 3  | Sodium                                                      | 135 mmol/L                                |                                           |                               |
| 4  | Leukocytes (WBC)                                            | 18.85                                     | 15.02                                     | $11.77 \times 10^9/L$         |
| 5  | Lymphocytes (LYM)<br>Lymphocytes (LYM%)                     | 5.29                                      | 5.35<br>35.6                              | $6.55 \times 10^9/L$<br>55.7% |
| 6  | Monocytes (MID)<br>Monocytes (MID%)                         | 2.72                                      | 1.67<br>11.1                              | $1.49 \times 10^9/L$<br>12.7% |
| 7  | Granulocytes (GRA)<br>Granulocytes (GRA%)                   | 10.84                                     | 7.99<br>53.2                              | $3.72 \times 10^9/L$<br>31.6% |
| 8  | Erythrocytes (RBC)                                          | 4.41                                      | 4.71                                      | $4.2 \times 10^9/L$           |
| 9  | Hemoglobin (HGB)                                            | 11.7                                      | 117.5                                     | 115.3 g/L                     |
| 10 | Hematocrit (HCT)                                            | 35.76                                     | 38.38                                     | 34.18%                        |
| 11 | Mean corpuscular volume (MCV)                               |                                           | 81.5                                      | 81.4 fL                       |
| 12 | Mean hemoglobin content in erythrocytes (MCH)               |                                           | 25                                        | 27.5 pg                       |
| 13 | Red blood cell size distribution width (RDWsd)              |                                           | 41.7 fL;                                  |                               |
| 14 | Red blood cell volume distribution width (RDWcv)            |                                           | 16.6%                                     |                               |
| 15 | Mean hemoglobin concentration in red blood cell mass (MCHC) |                                           |                                           | 337.3 g/L                     |
| 16 | Absolute platelet content (PLT)                             |                                           | 550                                       | $43.0 \times 10^9/L$          |
| 17 | Thrombocrit (PCT)                                           |                                           | 0.40                                      | 0.03%                         |
| 18 | Mean platelet volume (MPV)                                  |                                           | 7.3                                       | 6.9 fL                        |
| 19 | Platelet size distribution width (PDWsd)                    |                                           | 16.2                                      | 15.8 fL                       |
| 20 | Platelet volume distribution width volume (PDWcv)           |                                           | 39.6                                      | 41.8%                         |
| 21 | Absolute large platelet count (PLCC)                        |                                           | 143                                       | $11 \times 10^9/L$            |
| 22 | Percentage of large platelets                               |                                           | 25.9                                      | 24.5%                         |

Table 2

Complete blood count (+microscopy)

| No | Indicators            | 1 day                    | 7 day | 11 day  |
|----|-----------------------|--------------------------|-------|---------|
| 1  | Eosinophils           | 1                        | 1     | 4%      |
| 2  | Rodular neutrophils   | 7                        | 5     | 2%      |
| 3  | Segmented neutrophils | 56                       | 47    | 40%     |
| 4  | Lymphocytes           | 33                       | 42    | 50%     |
| 5  | Monocytes             | 3                        | 5     | 4%      |
| 6  | ESR                   | 30                       | 27    | 10 mm/h |
| 7  | Platelets             | $400 \times 10^9 / L$    |       |         |
| 8  | Erythrocytes          | $4,5 \times 10^{12} / L$ |       |         |
| 9  | Hemoglobin            | 136 g/L                  |       |         |
| 10 | Metamyelocyte(juni)   | - (%)                    |       |         |

Table 3

Coagulogram

| No | Indicators                            | 1 day    | 7 day         | 11 day        |
|----|---------------------------------------|----------|---------------|---------------|
| 1  | Prothrombin index according to Quick  | 109,1%   |               |               |
| 2  | Prothrombin time                      | 11 s     |               |               |
| 3  | Recalcification time                  | 61 s     |               |               |
| 4  | Fibrinogen A                          | 4.44 g/L |               |               |
| 5  | Activated recalcification time        | 52 s     |               |               |
| 6  | International normalized ratio (MHB)  | 0,92     |               |               |
| 7  | Hematocrit                            | 30%      |               |               |
| 8  | Coagulation time (unstabilized blood) |          | 3:00-4:00 min | 2:10-3:10 min |

Table 4

Coprogram

| No | Indicators                       | 1 day                      | 7 day            | 11 day |
|----|----------------------------------|----------------------------|------------------|--------|
| 1  | Leukocytes                       | 1-3 (in the field of view) |                  |        |
| 2  | Osmolarity                       | 280 mosmol/L               |                  |        |
| 3  | Procalcitonin                    | 0.1                        | 0.1 ng/ml        |        |
| 4  | Blood chlorides                  | 103 mosmol/L               |                  |        |
| 5  | Alanine aminotransferase (ALT)   | 31 U/L                     |                  |        |
| 6  | Aspartate aminotransferase (AST) | 27 U/L                     |                  |        |
| 7  | Calcium                          | 2.0 mmol/L                 |                  |        |
| 8  | Creatinine                       | 59.0                       | 47.3 $\mu$ mol/L |        |
| 9  | Blood urea                       | 3.73                       | 4.3 mmol/L       |        |
| 10 | Total bilirubin                  | 11.8                       | 10.2 $\mu$ mol/L |        |
| 11 | Total protein                    | 53.0                       | 63.3 g/L         |        |
| 12 | Glucose blood                    | 5.9                        | 5.6 mmol/L       |        |
| 13 | Thymol test 0                    |                            | 0.16 units       |        |

**Treatment.** The therapeutic regimen consisted of broad-spectrum aminoglycoside antibiotics administered intravenously once or twice daily, supplemented with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, analgesics, and symptomatic management. During the initial 72 hours of treatment, the child's condition remained severe, characterized by persistent high fever and extreme restlessness. The local examination revealed persistently swollen, tense, and cyanotic eyelids with notable hyperthermia upon palpation. Serous discharge and complete blepharospasm were observed, precluding examination of ocular structures.

On hospital day 4, surgical orbital drainage was performed, yielding minimal serous exudate.

By day 7, despite ongoing treatment, the clinical picture showed no improvement, with persistent pyrexia and absence of local response. Laboratory parameters similarly demonstrated no positive trends, prompting escalation to fourth-generation broad-spectrum cephalosporin antibiotics administered parenterally.

As of hospital day 9, the patient's status remained critical with sustained fever and marked irritability. Local findings

included persistent bilateral eyelid edema with cyanotic discoloration and elevated temperature, though blepharospasm showed minimal reduction allowing slight spontaneous eyelid opening. Ocular examination remained impossible. Given the lack of response to both medical and surgical interventions, a multidisciplinary consultation was convened, resulting in the decision to administer intravenous immunoglobulin at an initial dose of 50 mg as adjunctive therapy.

By hospital day 11, the patient exhibited modest clinical improvement with transition to subfebrile temperature and reduced restlessness. Local examination showed decreased upper eyelid edema while lower lid swelling persisted, with complete resolution of discharge. Blepharospasm further diminished, permitting limited independent eyelid movement though detailed ocular examination remained challenging. Concomitant laboratory investigations demonstrated positive trends (Tables 1, 2, 3), leading the treatment team to administer a second 100 mg dose of immunoglobulin following repeat consultation.

On the 12th day of inpatient treatment, the child's general condition showed improvement with normalization

of body temperature. Local examination revealed complete resolution of upper eyelid edema, while lower eyelid swelling persisted but had decreased significantly. No pathological discharge was observed. Blepharospasm had diminished sufficiently to allow independent eyelid opening, though detailed examination of ocular structures remained challenging; fundoscopic reflex was noted to be bright. Based on the recommendation of the multidisciplinary team, a third dose of immunoglobulin (100 mg) was administered.

By the 14th day of hospitalization, the child remained afebrile with complete resolution of both upper and lower eyelid edema. All signs of blepharospasm had disappeared, and eyelid function returned to normal. Examination of ocular structures demonstrated no conjunctival injection, with transparent optical media and well-preserved bright fundal reflex.

On the 16th treatment day, given the sustained positive clinical dynamics and satisfactory general condition with normal body temperature, the decision was made to discharge the patient. Final local examination showed complete absence of eyelid edema, normal palpebral function with no discharge or blepharospasm. Ocular evaluation revealed quiet anterior segments with transparent media and bright fundal reflexes. Optic nerve heads appeared pale-pink with sharp margins, retinal examination showed normal macular and paramacular reflexes. All hematological parameters had normalized at this point.

The clinical course demonstrated that despite comprehensive treatment including multiple broad-

spectrum antibiotics and surgical drainage, the child's condition remained severe through the 9th hospital day with persistent fever and no improvement. The expert council decision to introduce immunoglobulin therapy in three doses (50 mg, then two 100 mg doses) resulted in marked clinical improvement. This was evidenced by rapid defervescence, progressive resolution of local inflammation, and normalization of laboratory parameters, culminating in successful discharge on day 16.

While the role of immunomodulation in active infection remains subject to debate, this case clearly illustrates that immunoglobulin administration proved clinically decisive..

## Conclusions

1. Administration of immunoglobulin as adjunctive therapy in pediatric acute orbital cellulitis demonstrates clinical efficacy, contributing to accelerated resolution of symptoms and improved recovery outcomes.

2. Incorporation of immunoglobulin into standardized treatment protocols shows significant prognostic potential for refractory cases. 3. Further investigation is warranted to elucidate the precise immunomodulatory mechanisms of immunoglobulin in pediatric orbital cellulitis.

**Prospects for further research.** Comprehensive literature review is required to evaluate existing evidence regarding immunoglobulin efficacy in pediatric orbital cellulitis management.

## References:

1. Srivatsan S, Kersten R. Periorbital and orbital cellulitis. Straight to the point of care. *BMJ. Best practice*. 2020[update 2024 Sep 17; cited 2025 Apr 7]. 53p. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/734/pdf/734/Periorbital%20and%20orbital%20cellulitis.pdf>
2. Robinson A, Beech T, McDermott AL, Sinha A. Investigation and management of adult periorbital or orbital cellulitis. *J Laryngol Otol*. 2007;121(6):545-7. DOI: <https://doi.org/10.1017/s0022215106003434>. PMID: 17164026.
3. Ambati B, Ambati J, Azar N, Stratton L, Schmidt EV. Periorbital and orbital cellulitis before and after the advent of *Haemophilus influenzae* type B vaccination. *Ophthalmology*. 2000;107(8):1450-3. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00178-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00178-0). PMID: 10919886.
4. Powell KR. Orbital and periorbital cellulitis. *Pediatr Rev*. 1995;16(5):163-7. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.16-5-163>. PMID: 7753730.
5. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope*. 1970;80:1414-28. DOI: <https://doi.org/10.1288/00005537-197009000-00007>. PMID: 5470225.
6. Kloek CE, Rubin PA. Role of inflammation in orbital cellulitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46(2):57-68. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004397-200604620-00007>. PMID: 16770154.
7. Swift AC, Charlton G. Sinusitis and the acute orbit in children. *J Laryngol Otol*. 1990;104(3):213-6. DOI: <https://doi.org/10.1017/s0022215100112319>. PMID: 2187942.
8. Howe L, Jones NS. Guidelines for the management of periorbital cellulitis/abscess. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004;29(6):725-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.2004.00889.x>. PMID: 15533168.
9. Moloney JR, Badham NJ, McRae A. The acute orbit: preseptal (periorbital) cellulitis, subperiosteal abscess and orbital cellulitis due to sinusitis. *J Laryngol Otol Suppl*. 1987;12:1-18. PMID: 3471826.
10. Ryan JT, Preciado DA, Bauman N, Pena M, Bose S, Zalzal GH, et al. Management of pediatric orbital cellulitis in patients with radiographic findings of subperiosteal abscess. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(6): 907-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.02.014>. PMID: 19467413.
11. Oxford LE, McClay J. Medical and surgical management of subperiosteal orbital abscess secondary to acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(11):1853-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.05.012>. PMID: 16905200.
12. Harris GJ. Subperiosteal abscess of the orbit. Age as a factor in the bacteriology and response to treatment. *Ophthalmology*. 1994;101(3):585-95. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(94\)31297-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(94)31297-8). PMID: 8127580.
13. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025[cited 2025 May 3]. Bae C, Bourget D. Periorbital Cellulitis. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470408> PMID: 29261970; Bookshelf ID: NBK470408.
14. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023[cited 2025 Apr 23]. Danishyar A, Sergeant SR. Orbital Cellulitis. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507901>. PMID: 29939678; Bookshelf ID: NBK507901.
15. Kingsley J, Mehra P, Lawrence LE, Henry E, Duffy E, Cammarata SK, et al. A randomized, double-blind, Phase 2 study to evaluate subjective and objective outcomes in patients with acute bacterial skin and skin structure infections treated with delafloxacin, linezolid or vancomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(3):821-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv411>. PMID: 26679243 PMCID: PMC4743703.
16. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2180-90. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1310422>. PMID: 24897083.
17. Lan SH, Lin WT, Chang SP, Lu LC, Chao CM, Lai CC, et al. Tedizolid Versus Linezolid for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(3):137. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030137>. PMID: 31487837; PMCID: PMC6784229.

## ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ОРБІТАЛЬНОГО ЦЕЛЮЛІТУ У ДІТЕЙ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Я. Пенішкевич<sup>1</sup>, Г. Шевчук<sup>2</sup>, С. Каратєєва<sup>1</sup>

Буковинський державний медичний університет<sup>1</sup>  
(Чернівці, Україна)

Лікар-офтальмолог офтальмологічного центру ДюПейдж<sup>2</sup>  
(Шаумбург, Іллінойс, США)

### Резюме.

Орбітальний целюліт є актуальною проблемою офтальмології, особливо дитячої. Індивідуальний підхід щодо конкретного пацієнта зумовлений серйозністю ускладнень і наслідків лікування. Як гострий період захворювання, так і віддаленні результати потребують чіткого виконання протоколів лікування. З цією метою ми висвітлюємо окремих клінічний випадок гострого орбітального целюліту у дитини із застосуванням імуноглобуліну в комплексному хірургічному лікуванні. Хоча потенціал імуносупресії за наявності інфекції викликає суперечки, проте у нашому випадку призначення імуноглобуліну в комплексному лікуванні орбітального целюліту у дитини було доречним і визначальним.

Результати та їх обговорення. На стаціонарному лікуванні у КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» впродовж 16-ти днів перебував хлопчик (1 рік, 8 місяців) з діагнозом «Гостре запалення очної ямки». При огляді стан дитини важкий. У пацієнта значний больовий синдром, гіпертермія, локально інтенсивний солідний набряк обидвох повік (верхня і нижня). Останні синюшного кольору, гарячі на дотик, виділення незначні серозні, блефароспазм. Відкрити повіки не вдається без анестезії та седатії. Огляд очного яблука та глибших структур неможливий. Виконано додаткові інструментальні та лабораторні дослідження, що підтвердили діагноз. Також, дитина проконсультована невропатологом, лор-спеціалістом, стоматологом, щелепно-лицевим хірургом та педіатром. У дитини явища гострого синуситу та риніту. Алергологічний, генетичний та епідеміологічний анамнез не обтяжені. Хоча потенціал імуносупресії за наявності інфекції викликає суперечки, проте у нашому випадку призначення імуноглобуліну було доречним і визначальним. Лікування включало антибіотикотерапію, нестероїдні протизапальні, знеболюючі засоби і симптоматичне лікування. Проте протягом перших трьох днів загальний стан дитини залишався важким без позитивної динаміки. На 4-ту добу стаціонарного лікування виконано дренування орбіти (отримано серозний ексудат) та призначено інший антибіотик. Однак, стан залишався без змін. Тому на 9-ту добу додатково до призначеного консервативного лікування було додано імуноглобулін (три дози). Позитивну динаміку (зниження температури тіла, покращення загального та локального статусу, а також покращення показників лабораторних досліджень) відмічено на наступну добу після призначення препарату. На 16-ту добу перебування в стаціонарі дитина в задовільному стані виписана додому.

**Висновки.** 1. Застосування імуноглобуліну в комплексному лікуванні гострого орбітального целюліту у дітей є доцільним, це сприяє позитивній динаміці та одужанню. 2. Розробка алгоритмів лікування з корекцією імуноглобуліном є обіцяючим щодо прогнозу захворювання. 3. Вивчення механізму впливу імуноглобуліну при лікуванні гострого орбітального целюліту у дітей є актуальним та потребує подальшого вивчення.

**Ключові слова:** орбіта, м'які тканини, зоровий нерв, ішемія сітківки, запалення, дитина, імуноглобулін, орбітальний целюліт, пресептальний целюліт, офтальмоплегія, проптоз (екзофтальм), набряк повік, дренування орбіти.

### Contact Information:

**Yaroslav Penishkevich** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Paediatric Surgery, Otolaryngology and Ophthalmology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** yarypen@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2690-1352>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57219417482>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/E-1432-2017>

**Hanna Shevchuk** – Ophthalmologist DuPage Eye Center, 1001 Ogden Ave, Downers Grove, IL 60515 (Shaumburg, Illinois, USA)

**e-mail:** shevganna@gmail.com

**Svitlana Karatieieva** – PhD, Associate Professor, Department of anatomy, clinical anatomy and operative surgery, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

**e-mail:** Karatsveta@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1836-8375>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57193719979>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/D-1140-2017>

### Контактна інформація:

**Пенішкевич Ярослав** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

**e-mail:** yarypen@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2690-1352>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57219417482>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/E-1432-2017>

**Шевчук Ганна** – лікар-офтальмолог офтальмологічного центру ДюПейдж, 1001 Огден Авеню, Даунерс Гроув, Іллінойс 60515 (Шаумбург, Іллінойс, США)

**e-mail:** shevganna@gmail.com

**Каратєєва Світлана** – к.мед.н., доцент, доцент кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

**e-mail:** Karatsveta@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1836-8375>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57193719979>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/D-1140-2017>



Надійшло до редакції 04.06.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

УДК: 616.831.322-004:616.36]-056.7-053.3  
DOI: 0.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.32

## СПАДКОВА ХВОРОБА ВІЛЬСОНА В ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА ТА СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ (КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ)

Л. М. Боярська, І. І. Редько

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет  
(м. Запоріжжя, Україна)

### Резюме.

Актуальність проблеми полягає у високому ступені можливого летального наслідку та інвалідизації у дітей з хворобою Вільсона.

**Мета роботи** – на власному клінічному досліді спостереження дітей з хворобою Вільсона продемонструвати сучасний стан даної проблеми в умовах обмеженого досвіду роботи лікарів-педіатрів та сімейних лікарів з подібними рідкісними патологіями у дітей.

**Матеріал та методи дослідження.** В основу дослідження покладено обстеження та лікування дітей з хворобою Вільсона. Комплекс діагностичних заходів включав: клінічні, біохімічні дослідження, ультразвукові дослідження, доплерографію, гістологічні дослідження.

**Результати дослідження.** У статті представлено 2 клінічних випадки хвороби Вільсона з різним клінічним перебігом. Перший клінічний випадок спостерігали у пацієнтки 14 років при надходженні в стаціонар у тяжкому стані внаслідок білірубінової інтоксикації, набряково-асцитичного синдрому. Попри комплексну терапію, у відділенні інтенсивної терапії спостерігали негативну динаміку внаслідок наростання синдрому поліорганної недостатності, ДВЗ-синдрому, гемодинамічних порушень. На 10-у добу перебування в реанімації констатована біологічна смерть внаслідок гострої печінково-ниркової недостатності. Хвороба Вільсона у цьому випадку також була підтверджена на підставі патологоанатомічного дослідження.

Другий клінічний випадок хвороби Вільсона був запідозрений у дівчинки 5,5 років в амбулаторних умовах, коли батьки звернулися за консультацією з приводу функціонального порушення органів травлення. При біохімічному обстеженні крові виявлено підвищення печінкових трансамінз, зниження рівня церулоплазміну, інфекційні маркери були негативні. Дитина була направлена на комплексне обстеження в центр дитячої гепатології ДУ «ІПАГ НАМНУ», де була діагностована хвороба Вільсона. Печінкова форма. Пацієнтка отримує медикаментозне лікування хелатором міді (D-пеніциліамін) протягом останніх 6 років та дотримується спеціальної дієти з униканням споживання продуктів з високим вмістом міді. Спостерігається позитивна динаміка хвороби без прогресування, що впливає на якісне життя дитини.

**Висновки.** Несвоєчасна діагностика хвороби Вільсона та відсутність медикаментозного лікування зазвичай призводить до смертельного результату в різні вікові періоди внаслідок печінково-ниркової недостатності та інших ускладнень.

**Ключові слова:** хвороба Вільсона; спадкова хвороба; діагностика; клінічні прояви; печінкова форма; лікування.

### Вступ

Хвороба Вільсона (також звана *гепатолентикулярною дегенерацією, гепатоцеребральною дистрофією*) – це генетичне захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, яке виникає внаслідок порушення метаболізму міді, що призводить до накопичення міді в печінці та інших тканинах, включаючи мозок. Хвороба Вільсона поширена в усьому світі та становить 1 випадок на 30000 живонароджених у більшості популяцій. Значна поширеність хвороби відзначається в регіонах, де існують шлюби з високим рівнем кровної спорідненості (Іран, Ємен, Ірландія, Індія, Південні регіони Італії). Чоловіки та жінки однаково страждають на зазначену хворобу, хоча у жінок частіше розвивається гостра печінкова недостатність [1, 2].

Хвороба Вільсона спричинена дефектом гена АТР7В на хромосомі 13, що кодує білок транспорту міді – АТФ-фазний протеїн Р-типу. Зв'язок хвороби з мутацією гена підтверджено у 1980-1990 рр. У пацієнтів з хворобою Вільсона виявлено понад 500 різних мутацій гена АТР7В. Мутації гену призводять до зниження транспортування міді з печінки у жовч, що призводить до надлишку міді в печінці. Підвищений вміст міді в печінці у поєднанні з пошкодженням гепатоцитів спричиняє вивільнення міді в кров, де вона зв'язується з альбуміном. У крові підвищується концентрація «вільної» міді (мідь, яка не пов'язана з церулоплазміном – цей білок синтезується

в гепатоцитах, у молекулах якого міститься 7 атомів міді. Збільшення нецерулоплазмінозв'язаної міді у сироватці крові є причиною відкладення міді та пошкодження інших органів, головним чином ЦНС [2, 3].

Характерним є варіабельність початку хвороби у віці, що відображає відмінності у мутаціях та впливу факторів навколишнього середовища, включаючи дієту. У більшості пацієнтів симптоми розвиваються у віці від 3 до 55 років. Спектр проявів коливається від безсимптомних пацієнтів до пацієнтів із симптомами, пов'язаними з порушеннями функцій печінки, неврологічними та/або психіатричними захворюваннями. Печінка – це перший орган, який пошкоджується при хворобі Вільсона. Клінічні прояви ураження печінки коливаються від безсимптомного підвищення біохімічних показників печінки до її гострого ураження з розвитком хронічного гепатиту та цирозу. Клінічні ознаки змінюються залежно від ступеня ураження печінки: біль у животі, жовтяниця, гепатомегалія, асцит, кровотеча з верхніх відділів ШКТ внаслідок варикозу або портальної гіпертензивної гастропатії, зміни психічного стану внаслідок печінкової енцефалопатії. Більшість дітей із симптомами (віком до 18 років) мають лише захворювання печінки, але хвороба печінки прогресує «тихо», часто до підліткового віку та пізніше, коли може розвинути гостра печінкова недостатність або ускладнення – цироз [1-3].

У більшості пацієнтів неврологічні ураження з'являються при відсутності лікування, частіше у віці 19-20 років. Серед неврологічних уражень спостерігається принаймні одну з наступних ознак: дизартрія, мозочкова атаксія, дистонія, тремор, паркінсонізм, хорея/атетоз (частіше спостерігається у молодших пацієнтів віком  $\leq 16$  років), когнітивні порушення, судоми, дизавтономія. Психіатричні симптоми – можуть виникати окремо або в поєднанні з печінковими та/або неврологічними проявами. Симптоми неспецифічні: депресія, психози, порушення сну, дратівливість, імпульсивність [3, 6].

Характерною ознакою для хвороби Вільсона є формування жовто-коричневого кільця на краю рогівки ока (кільце Кайзера-Флейшера – дрібні пігментовані зернисті відкладення міді на периферії рогівки), яке виявляється майже у всіх пацієнтів із неврологічними захворюваннями та у 50% пацієнтів із захворюваннями печінки [7, 8].

При хворобі Вільсона може бути ураження інших органів: аномалії нирок – синдром Фанконі; ревматологічні – включають міопатію проксимальних м'язів кінцівок і артропатію з передчасним артритом; серце – кардіоміопатія; ендокринні органи – гіпопаратиреоз; гігантизм; жіноче безпліддя та/або повторна втрата вагітності; чоловіча сексуальна дисфункція; дерматологічні – блакитні півмісяці, чорний акантоз, претибіальна гіперпигментація [1, 2].

Початкова діагностика хвороби Вільсона включає: добову екскрецію міді з сечею – підвищена (норма  $<30-40$  мкг/добу); рівень церулоплазміну в сироватці крові – знижений (в нормі –  $20$  мг/дл;  $125-281$  мкмоль/л); обстеження очей – на щільній лампі або оптична томографія переднього сегменту. Біопсія печінки не завжди необхідна, оскільки діагноз можна встановити за допомогою огляду очей та неінвазивного обстеження (ультразвукова еластографія печінки, показники обміну міді). Якщо діагноз залишається невизначеним на основі початкового обстеження, проводять біопсію печінки та/або молекулярно-генетичне тестування [4, 5, 9, 10].

Лікування пацієнтів із хворобою Вільсона проводиться немедикаментозними та медикаментозними методами. Корекція дієти включає уникання споживання продуктів із високим вмістом міді: м'ясні продукти, морепродукти, горіхи, гриби, шоколад. Проте, дієта не є єдиною терапією хвороби. Медикаментозне лікування проводиться протягом усього життя. Препарат вибору в лікуванні – D-пеніциламін є хелатором міді, який посилює екскрецію із сечею надлишку міді, нормалізуючи її вміст у тканинах [1, 5].

Загальна виживаність для пацієнтів, які отримують медикаментозну терапію та досягають детоксикації міді до розвитку цирозу печінки, зберігаючи нормальний баланс міді, не відрізняється від загальної популяції. Очікувана тривалість життя нелікованих пацієнтів невідома, але без лікування захворювання призводить до смертельного результату (приблизно у віці 30 років) внаслідок печінкової, ниркової недостатності, а також внаслідок кровотеч [3, 6].

## Клінічний випадок 1.

Хвора О., 14 років, поступила до КНП «МДЛ № 5» ЗМР до нефрологічного відділення зі скаргами на: головний біль, набряклість ніг, біль у ділянці нирок. Попередній діагноз: Гломерулонефрит? Інфекція сечовивідних шляхів?

З анамнезу життя: дитина від 1-ї вагітності та 1-х пологів, які перебігали без ускладнень; вага  $3250$  г, довжина  $49$  см; перенесені захворювання: ГРВІ (не часто), гайморит, дисметаболічна нефропатія. У віці 3 років – стаціонарне лікування з приводу гострого бронхіту. При обстеженні – підвищення АЛТ у 2 рази від норми, перед випискою показник АЛТ знизився, але надалі контроль не проводився.

З анамнезу захворювання: за 6 місяців до потрапляння у стаціонар з метою зменшення маси тіла дівчинка дотримувалася низькокалорійної дієти, приймала трав'яні чаї та схудла за 3 місяці приблизно на  $10$  кг. За 2 тижні до потрапляння в стаціонар турбували болі в животі, рідкі випорожнення до 4 раз на добу; самолікування ніфуроксазидом; на 6-у добу – відзначалося погіршення стану – підвищення температури тіла до  $37,6$  С, біль в епігастрії, здуття живота, набряки на нижніх кінцівках, зменшення діурезу. При первинному огляді та обстеженні в стаціонарі: шкірні покриви та видимі слизові оболонки іктеричні; набряки гомілок та стоп; при аускультації легень – дихання везикулярне, хрипів немає; тони серця ясні, ритмічні, систолічні; живіт м'який, здутий, набряклість передньої черевної стінки; печінка збільшена на  $2,0$  см; сечовипускання вільне, безболісне, рідкісне, симптом Пастернацького «+» з двох сторін. Рівень загального білірубіну –  $236$  мкмоль/л; АЛТ –  $180$  Од/л; при УЗД черевної порожнини та нирок виявлені дифузні зміни печінки, гепатомегалія, асцит, а також дифузні зміни нирок.

Було проведено комплексне лабораторне та інструментальне обстеження з використанням інфекційних маркерів: AntiHAVIgM (–); AntiHCVIgM + JgG (–); HBsAg (–); РНГА з ієрсиніозним діагностикомом ОЗ(–); обстеження на лептоспіроз РМА (–); аутоімунні маркери: антинуклеарні IgG  $1.59$  Е/мл ( $N < 1,0$  S/CO); АТ до мітохондрій IgG  $5.65$  Е/мл ( $N < 20$  МО/мл); метаболічні маркери: мідь –  $21.50$  мкмоль/л ( $N 12,6-24,3$ ), церулоплазмін –  $44$  мг/л ( $N > 200$  мг/л). УЗД серця – систолічна дисфункція лівого шлуночка, гідроперикард. ПМК із мітральною регургітацією 1 ст. ЕКГ серця – вольтаж знижений, синусова аритмія, електрична вісь відхилена, дисметаболічні зміни у міокарді. Рентгенографія органів грудної клітки – лівобічна пневмонія S8 в стадії гіперемії. Рентген – ознаки реактивного плевриту зліва.

На другий день з моменту надходження у стаціонар стан дитини погіршився, відзначена негативна динаміка: явища олігоурії, гіпербілірубінемії; наростання набрякового синдрому, що дозволило припустити діагноз декомпенсованого цирозу. Переведена у ВАІТ – стан важкий за рахунок білірубінової інтоксикації, набряково-асцитичного синдрому: виражена іктеричність шкіри та слизових, набряклість передньої черевної стінки та нижніх кінцівок, збільшення кола

живота, симптом флюктуації, гепатоспленомегалія (печінка + 2 см, селезінка +3 см). Рівень загального білірубину – 374 мкмоль/л, прямого – 216 мкмоль/л.

Дитина була консультована вузькими спеціалістами, зокрема гастроентерологом, окулістом, неврологом, гематологом та інфекціоністом. Консилиумом спеціалістів було виставлено клінічний діагноз: основний: Хвороба Вільсона; ускладнення основного: Цироз печінки на стадії декомпенсації. Портальна гіпертензія. Асцит. Токсична енцефалопатія. Гепаторенальний синдром. Ліво-стороння пневмонія S8, гнійний ендобронхіт, спленомегалія, гіперспленізм. ДВС-синдром, набряково-асцитний синдром, гідроперикард, гідроторакс. Супутній: Анемія змішаного генезу (зокрема гемолітична).

Проведене лікування: антибактеріальна терапія, інфузійна терапія, хелат міді – Д-пеніциламін, гормонотерапія, діуретики, плазмаферез, гемотрансфузія (еритроцитарна маса, свіжозаморожена плазма, альбумін 10%, тромбоконцентрат), лапароцентез. У стані дитини відзначалася негативна динаміка внаслідок наростання

синдрому поліорганної недостатності, ДВЗ-синдрому, гемодинамічних порушень. Терапія, що проводилась, була безуспішною. На 10-ту добу перебування у стаціонарі констатована біологічна смерть внаслідок гострої печінково-ниркової недостатності. Враховуючи стадію хвороби, з якою дитина звернулася за медичною допомогою у стаціонар, смерть на даному етапі була не запобіжна.

Патологоанатомічний діагноз: *Основний:* Хвороба Вільсона (Гепатолентикулярна дегенерація). *Ускладнення:* Мікронодулярний цироз печінки. Гепатоспленомегалія (маса печінки – 1277 г при нормі 1140 г, селезінки – 600 г при нормі 110 г). Асцит (850 мл). Гідроторакс (у лівій плевральній порожнині – 300 мл, у правій – 150 мл). Інтерстиціально-альвеолярний серозно-геморагічний набряк легень. Набряк-набухання головного мозку. Дистрофічні зміни головного мозку у вигляді гліозу строми та осередкової проліферації астроцитів у підкіркових ядрах. Паренхіматозна дистрофія серця, нирок (Рис. 1, 2).

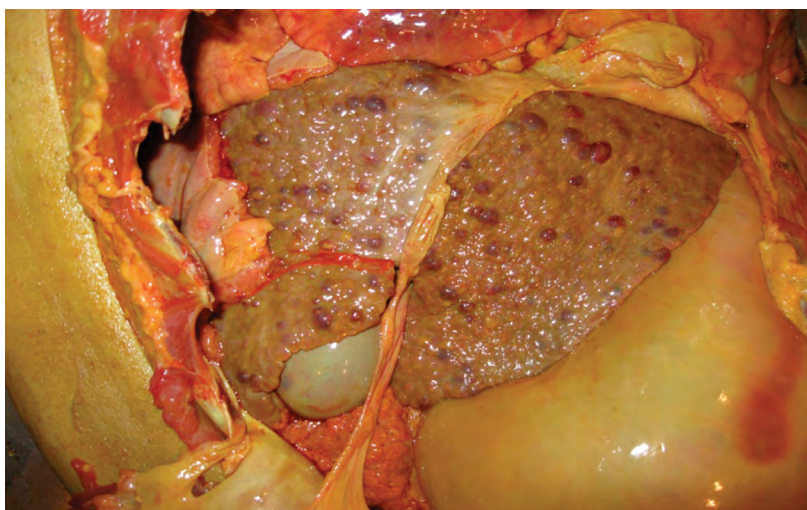
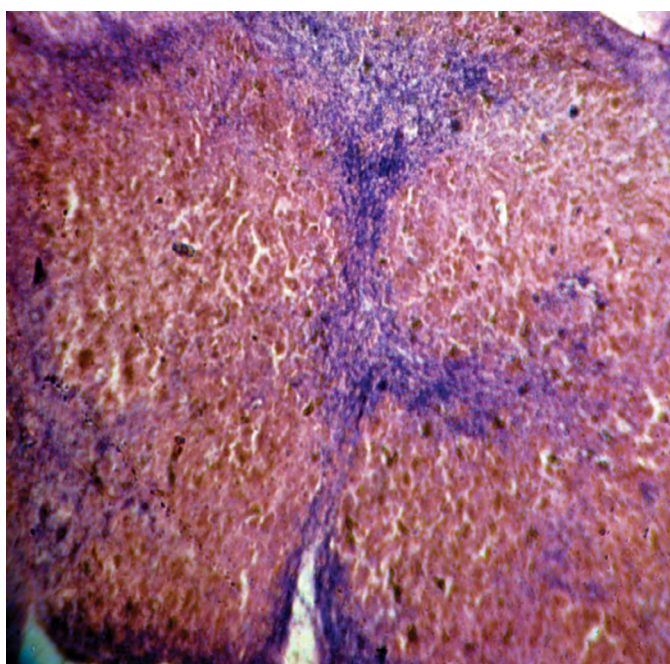
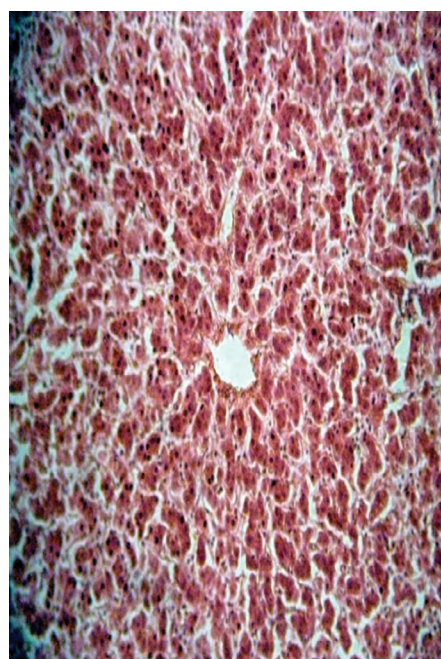


Рис. 1. Макропрепарат печінки.



а)



б)

Рис. 2. Гістологічний препарат печінки: а) пацієнта; б) гістологія в нормі.

## Клінічний випадок 2.

Дівчинка 2014 року народження. У віці дитини 5 років 6 місяців мати звернулася за консультацією на кафедру дитячих хвороб. Скарги: закрепи протягом останніх 2-х місяців (інтервали між дефекаціями 3-4 дні, порушення акту дефекації), збачення апетиту, драгівливисть.

Анамнез життя: дитина від 1-ї вагітності без ускладнень, перших пологів природним шляхом; вага – 3500 г, довжина – 51 см. Після народження діагностовано кефалогематому. Спостерігалася зтяжна неонатальна жовтяниця. Особливості нутритивного статусу: з моменту введення прикормів в раціоні вкрай недостатньо м'ясних продуктів (м'ясо 2-3 рази на тиждень, взагалі не вживає печінку), у харчуванні надлишок молока. З 2 років дитина їсть крейду у великій кількості, але до лікарів батьки не зверталися, дитина не обстежувалася. Перенесені захворювання: ГРВІ (не часто), дитсадок не відвідувала. У віці 4 років лікувалася амбулаторно з діагнозом: функціональне порушення органів травлення. При обстеженні: загальний аналіз крові – гемоглобін 90 г/л; УЗД органів черевної порожнини: збільшення мезентеріальних лімфовузлів. Подальшого обстеження та лікування не проводилось. Спадковість в сім'ї не обтяжена.

Після консультації було проведено обстеження – загальний аналіз крові: лейкоцити – 8,4 x 10<sup>9</sup>/л, гемоглобін – 86,1 г/л, еритроцити – 5,48 x 10<sup>12</sup>/л, гематокрит – 0,29 (N – 0,32-0,42), MCV – 53 (N – 75-89), MCH – 15,7 (N – 25-33, MCHC – 293 (N – 323-368, тромбоцити – 559 (N – 180-500); феритин сироватки крові – 41, 2 нг/мл (N – більше 10-12 нг/мл. АЛТ – 312,5 од/л (N – 13,0-45,0 од/л), АСТ – 218,9 од/л (N – 15,0-60,0 од/л), амілаза панкреатична – 10,6 (N – менше 31); кров на інфекції: гепатит В, С, токсоплазмоз – негативні; антитіла до раннього антигену ВЕБ – негативні; УЗД органів черевної порожнини – збільшення печінки та підшлункової залози. Була направлена на консультацію до лікаря-інфекціоніста гепатоцентру областної інфекційної лікарні м. Запоріжжя. Додаткове обстеження крові показало зниження на рівні церулоплазміну, на основі чого запідозрено хворобу Вільсона. Для уточнення діагнозу дитина направлена в центр дитячої гепатології ДУ «ІПАГ НАМНУ», де проведено поглиблене обстеження. Перша госпіталізація терміном з 23.09.2019 р. по 04.10.2019 р. При додатковому обстеженні виявлено: рівень гемоглобіну у загальному аналізі крові – 95 г/л; вміст міді у сечі – 0,30 мг/л (при нормі 0,01-0,05 мг/л); добова екскреція міді із сечею мг/л 0,24 мг на добу (при нормі 0,012-0,08 мг); рівень церулоплазміну крові – 15,44 мг/дл (при нормі – 22,0-61,0 мг/дл); імунограма: IgG – 10 г/л; IgA – 0,94 г/л; IgM – 2,7 г/л; концентрація вітаміну Д (25ОН) – 110 нмоль/л (норма); вміст кальцію – 2,61 ммоль/л, фосфору – 1,65 ммоль/л (норма). Ліпідограма (норма): рівень загального холестерину – 3,93 ммоль/л; тригліцеридів – 0,79 ммоль/л; ЛПВЩ – 1,3 ммоль/л; ЛПНЩ – 1,96 ммоль/л; ЛПДНЩ – 0,36 ммоль/л; індекс атерогенності – 2,0. Показники гормонів щитовидної залози (норма): ТТГ – 1,23 ммоль/л, Т4-12,86 ммоль/л. За результатами

ЕКГ – синдром скороченого Р-Q. За показниками ультразвукової еластографії середній показник жорсткості печінки – 9,6 кПа (при нормі – 2-7 кПа), що відповідає фіброзу печінки F3.

Виставлено клінічний діагноз – хвороба Вільсона, печінкова форма. Залізодефіцитна анемія. Проведене лікування: дієта – стіл № 5, D-пеніциламін 125 мг/добу, гепатопротектори, препарати заліза. Рекомендації при виписці: дієта індивідуальна з обмеженням продуктів, які містять мідь; D-пеніциламін; препарати цинку; піридоксин; урсодезоксихолева кислота; антраль; вітамін Е; вітамін Д; ферменти; пробіотик; повторна госпіталізація через 1 місяць.

Контрольне обстеження (через 4 місяці від початку лікування): рівень церулоплазміну підвищився, але залишався зниженим – 0,134 (норма 0,16-0,45); рівень активності печінкових трансамінз дещо знизився, але залишається підвищеним: АЛТ – 180,5 Од/л (норма – до 39 Од/л); АСТ – 107,3 Од/л (норма < 52 Од/л). Обстеження через 1 рік від початку лікування: рівень церулоплазміну – 0,190 (норма); АЛТ – 39,6 Од/л; АСТ – 45,1 Од/л (норма).

При повторній госпіталізації у відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ НАМНУ» у 2022 році: загальний аналіз крові та біохімічні показники – у межах норми, включаючи АЛТ та АСТ; гормони щитовидної залози – без відхилень; залишається підвищеною добова екскреція міді з сечі – 621 мкг (норма < 50 мкг); знижений рівень вітаміну Д – 21,0 нг/мл (норма – 30,0-60,0 нг/мл). У лікуванні продовжена індивідуальна дієта, D-пеніциламін – 500 мг/добу, піридоксин 20 мг/добу, урсодезоксихолева кислота 250 мг/добу – 1 рік, лікувальна доза вітаміну Д – 4000 МО/день – 3 місяці, потім 2000 ОД/день тривало.

Повторна консультація у відділенні дитячої гепатології ДУ «ІПАГ НАМНУ» у жовтні 2024 р.: загальний аналіз крові, показники АЛТ, АСТ – в нормі; УЗД черевної порожнини та нирок – дифузні зміни паренхіми печінки, дисхолія, реактивні зміни тканин підшлункової залози; залишається підвищеною добова екскреція міді з сечі > 600 мкг (норма < 50 мкг). На фоні продовженого лікування D-пеніциламіном відмічена позитивна динаміка за даними еластографії: стадія фіброзу печінки F2, ремісія. Рекомендовано: дієта; D-пеніциламін – 500 мг/добу постійно; піридоксин – 25 мг/добу постійно; урсодезоксихолева кислота – 500 мг/добу – 1 рік; вітамін Д – 2000 МО.

При контрольному обстеженні (травень 2025 р.): загальний аналіз крові, показники АЛТ – 23,1 Од/л, АСТ – 26,4 Од/л (в нормі); залишається підвищеною добова екскреція міді з сечею – 307 мкг, що пов'язано з неповним дотриманням дитиною спеціальної дієти, але відмічається зниження показника у 2 рази за останній рік.

Батьки дітей надали інформовану згоду щодо публікації даних клінічних випадків.

## Висновки

1. У клінічному випадку 1 початок хвороби Вільсона можна припустити у віці 4 років, що мало безсимптомний перебіг та незначне підвищення АЛТ. Хвороба «тихо»

прогресувала до 14 років, коли розвинувся цироз печінки на стадії декомпенсації з незворотним летальним виходом.

2. У клінічному випадку 2 хвороба Вільсона була запідозрена випадково при обстеженні дитини з діагнозом: Функціональне порушення органів травлення. Функціональний закрп. Підвищення печінкових трансаміназ (у 4-7 разів від норми) без клінічних симптомів ураження печінки та подальше комплексне обстеження дитини з включенням показника церулоплазміну у крові надало можливість запідозрити хворобу Вільсона, яка була підтверджена на підставі лабораторних показників порушення обміну міді та результатів ультразвукової еластографії. Своєчасне призначення медикаментозного лікування та спеціальної дієти дозволило

попередити прогресування хвороби та стабілізувати функції печінки.

3. Запідозрити хворобу Вільсона у дітей можна при незрозумілих біохімічних порушеннях печінки, особливо при підвищенні рівня печінкових трансаміназ, при низьких рівнях церулоплазміну у крові. Своєчасне призначення медикаментозного лікування та спеціальної дієти дозволяє стабілізувати функції печінки та певною мірою попередити прогресування хвороби.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Джерела фінансування:** самофінансування.

## Література:

1. European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. J Hepatol. 2025; S0168-8278(24)02706-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.11.007>. PMID: 40089450.
2. Ferenci P, Stremmel W, Czlonkowska A, Szalay F, Viveiros A, Stattermayer AF, et al. Age and sex but not ATP7B genotype effectively influence the clinical phenotype of Wilson disease. Hepatology. 2019;69(4):1464-76. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.30280>. PMID: 30232804.
3. Tinaz S, Arora J, Nalamada K, Vives-Rodriguez A, Sezgin M, Robakis D, et al. Structural and functional brain changes in hepatic and neurological Wilson disease. Brain Imaging Behav. 2021;15(5):2269-82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00420-5>. PMID: 33244627.
4. Wiernicka A, Dadalski M, Janczyk W, Kamińska D, Naorniakowska M, Husing-Kabar A, et al. Early onset of Wilson disease: diagnostic challenges. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(5):555-60. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001700>. PMID: 28753182.
5. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2023;77(5):1428-55. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.32805>. PMID: 36152019.
6. Smolinski L, Ziemssen T, Akgun K, Antos A, Skowronska M, Kurkowska-Jastrzębska I, et al. Brain atrophy is substantially accelerated in neurological Wilson's disease: a longitudinal study. Mov Disord. 2022;37(12):2446-51. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.29229>. PMID: 36165286.
7. Ormeci AC, Bayraktar S, Isik AO, Cavus B, Akas R, Istemihan Z, et al. Is anterior segment OCT superior to slit-lamp biomicroscopic examination for Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(14):5178-85. DOI: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202207\\_29306](https://doi.org/10.26355/eurrev_202207_29306). PMID: 35916815.
8. Broniek-Kowalik K, Dziezyc K, Litwin T, Szaflik JP. Anterior segment optical coherence tomography (ASOCT) as a new method of detecting copper deposits forming the Kayser-Fleischer ring in patients with Wilson disease. Acta Ophthalmol. 2019;97(5):e757-e760. DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.14009>. PMID: 30635971.
9. Wiethoff H, Mohr I, Fichtner A, Merle U, Schirmacher P, Weiss KH, et al. Metallothionein: a game changer in histopathological diagnosis of Wilson disease. Histopathology. 2023;83(6):936-48. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.15041>. PMID: 37661783.
10. Dusek P, Smolinski L, Redzia-Ogrodnik B, Golebiowski M, Skowronska M, Poujois A, et al. Semiquantitative scale for assessing brain MRI abnormalities in Wilson disease: a validation study. Mov Disord. 2020;35(6):994-1001. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.28018>. PMID: 32181965.

## HERITAGEFUL WILSON'S DISEASE IN THE PRACTICE OF PEDIATRICIANS AND FAMILY PHYSICIANS (CLINICAL CASES)

*L. Boyarska, I. Redko*

**Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University  
(Zaporizhzhia, Ukraine)**

### Summary.

The relevance of this issue stems from the high risk of mortality and disability in pediatric patients with Wilson's disease.

**The purpose of the work** is to analyze the current challenges in diagnosing and managing this condition, particularly given the limited experience of pediatricians and family physicians with rare pediatric pathologies, based on our clinical observations of children with Wilson's disease.

**Material and methods of the study.** The investigation was based on clinical observation of children with confirmed Wilson's disease. Diagnostic evaluation included comprehensive clinical assessment, biochemical testing, ultrasonographic examination, and histopathological analysis when indicated.

**Results of the study.** We present two clinical cases of Wilson's disease with distinct disease progression. The first clinical case involved a 14-year-old patient admitted in critical condition with manifestations of severe liver dysfunction including marked hyperbilirubinemia and ascites. Despite intensive care measures in the ICU, the patient's condition progressively deteriorated with development of progressive multiorgan failure, disseminated intravascular coagulation (DIC), and hemodynamic instability. On day 10 of hospitalization, the patient succumbed to acute hepatorenal failure. Postmortem examination confirmed Wilson's disease.

The second case concerned a 5.5-year-old girl initially evaluated in outpatient settings for nonspecific digestive complaints. Biochemical testing revealed elevated hepatic transaminases, reduced ceruloplasmin levels, and negative infectious markers. The patient was referred to the Pediatric Hepatology Center at the State Institution «IPAG NAMSU,» where Wilson's disease (hepatic phenotype) was confirmed. Over the past six years, she has been treated with the copper chelator D-penicillamine and maintained a low-copper diet. Her condition remains stable, with no disease progression and preserved quality of life.

**Conclusions.** These clinical observations demonstrate that delayed diagnosis of Wilson's disease inevitably leads to mortality, while early intervention enables favorable prognosis. Our experience emphasizes the importance of considering Wilson's disease in pediatric patients with hepatic abnormalities and the critical need for specialist referral in such cases.

**Keywords:** Wilson's Disease Hereditary Disease; Diagnosis; Clinical Manifestations; Hepatic Form; Treatment.

**Контактна інформація:**

**Боярська Людмила Миколаївна** – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м.Запоріжжя, Україна)

**e-mail:** kaf.pediatric.fpo@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2297-7635>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55310726500>

**Редько Ірина Іванівна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, Україна)

**e-mail:** redkoirina61@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

**Contact information:**

**Liudmila Boiarska** – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Children's Diseases of the Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhia, Ukraine).

**e-mail:** kaf.pediatric.fpo@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2297-7635>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55310726500>

**Iryna Redko** – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Children's Diseases of the Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhia, Ukraine).

**e-mail:** redkoirina61@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8165-7036>



Надійшло до редакції 27.06.2025 р.

Підписано до друку 25.09.2025 р.

УДК: 618. 11-006.2-036-07-08-053.6  
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.33

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ КІСТИ ЯЄЧНИКА ГІГАНТСЬКИХ РОЗМІРІВ У ДІВЧИНКИ-ПІДЛІТКА

**Н. Вереснюк<sup>1,2</sup>, М. Малачинська<sup>1,2</sup>,  
І. Нігуца<sup>1</sup>, О. Короташи<sup>1</sup>, Ю. Кравчишин<sup>1</sup>**

Львівський перинатальний центр<sup>1</sup>,  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького<sup>2</sup>,  
(м. Львів, Україна)

### Резюме.

Об'ємні утворення яєчників у дітей – досить рідкісне явище. Вони становлять менше як 2,0% випадків серед усіх пухлин у дівчаток віком до 16 років. Клінічна картина доброякісних новоутворень яєчників у дівчат-підлітків дуже варіабельна і може коливатися від безсимптомного перебігу до порушення менструального циклу, тазового болю, нудоти, блювоти, підвищення температури тіла тощо. Методи візуалізації відіграють важливу роль у діагностиці кіст яєчників. Методом діагностики першої лінії вважається ультрасонографія, яка дозволяє віддиференціювати кісти яєчників від інших патологічних станів та визначити тип кісти. Однак, якщо ультразвукова діагностика не дає можливості чітко верифікувати діагноз, тоді необхідно провести комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію. Лікування новоутворень яєчників у дітей та підлітків повинно ґрунтуватися на малоінвазивному органозберігаючому підході зі збереженням фертильності.

**Клінічний випадок.** У статті презентовано клінічний випадок 15-річної дівчинки, у якої було виявлено кісту лівого яєчника гігантських розмірів, яка спричинила двобічний гідронефроз та надалі була успішно прооперована лапароскопічним доступом завдяки злагодженій роботі мультидисциплінарної команди. Пацієнтка поступила зі скаргами на збільшення маси тіла та швидкий ріст живота в об'ємі протягом останнього місяця. При проведенні ультразвукового обстеження було виявлено, що всю порожнину малого тазу та черевну порожнину вповнює двокамерний рідинний, тонкостінний утвір без пристінкових об'ємних включень, без ознак васкуляризації (ймовірно цистаденома лівого яєчника гігантських розмірів), який досягає мечоподібного відростка. Магнітно-резонансна томографія органів малого тазу та черевної порожнини підтвердила наявність у пацієнтки гігантського тазово-абдомінального локального кістозного утворення без ознак контрастного підсилення стінок та виявила двобічний гідронефроз. Під ендотрахеальним наркозом дівчинці було проведено лапароскопію з використанням 3D-технології. Під час операції було спунктовано капсулу кісти – аспіровано близько 6800 мл прозорої серозної рідини, після чого було виявлено перекрут ніжки кісти лівого яєчника. Проведено деторсію яєчника, лівобічну цистектомію з максимальним збереженням яєчкової тканини. Жодних інтраопераційних та післяопераційних ускладнень не було. До операції вага пацієнтки становила 41,1 кг, а обвід живота – 81 см, після операції маса тіла – 33,3 кг, а обвід живота – 68 см. Таким чином, після видалення гігантської кісти лівого яєчника, вага пацієнтки зменшилась на 8 кг, об'єм талії – на 13 см. На другу добу післяопераційного періоду пацієнтка у задовільному стані була виписана додому під спостереження педіатра та дитячого гінеколога. Результат гістологічного дослідження підтвердив клінічний діагноз: серозна цистаденома яєчника. Через один місяць після оперативного лікування пацієнтці було проведено УЗД нирок, ознак гідронефрозу не виявлено.

**Висновки.** Рання діагностика кіст яєчників у дівчат-підлітків дасть змогу обрати персоналізовану тактику ведення пацієнтки та запобігти виникненню серйозних гінекологічних та урологічних ускладнень. У діагностиці даної патології визначальну роль відіграє використання експертного ультразвукового обстеження. У випадку великих розмірів кісти та діагностичних сумнівів ультразвукову діагностику слід доповнити комп'ютерною або магнітно-резонансною томографією, а також визначенням онкомаркерів яєчника. Успішний результат у тактиці ведення дівчат-підлітків із кістами яєчників гігантських розмірів забезпечує злагоджена робота мультидисциплінарної команди із залученням дитячого гінеколога, уролога, спеціаліста ультразвукової діагностики та анестезіолога. У випадку необхідності проведення оперативного втручання у дівчат-підлітків з кістами яєчників великих розмірів за відсутності ознак малигнізації перевагу слід віддати лапароскопічному доступу, за можливості, з використанням 3D технології.

**Ключові слова:** кіста яєчника; лапароскопія; цистектомія, оофоректомія.

### Вступ

Об'ємні утворення яєчників у дітей – досить рідкісне явище. Вони становлять менше ніж 2,0% випадків серед усіх пухлин у дівчаток віком до 16 років [1]. У підлітковому віці яєчники можуть містити значну кількість фолікулів на різних стадіях розвитку. Більшість кіст яєчників у підлітків є фолікулярними і виникають внаслідок порушення дозрівання фолікула до овуляції та його інволюції. У частині випадків зустрічаються кісти жовтого тіла, які виникають після овуляції.

Клінічна картина доброякісних новоутворень яєчників у дівчат-підлітків дуже варіабельна і може коливатися від безсимптомного перебігу до порушення менструального циклу, тазового болю, нудоти, блювоти, підви-

щення температури тіла тощо [2]. Кісти великих розмірів можуть спричинити почастішання сечовипускання, закрепи, відчуття тиску в нижніх відділах живота [3].

Доброякісні новоутворення яєчників характеризуються різними клінічними проявами та потребують встановлення типу, терміну і доцільності оперативного лікування для запобігання таких потенційних ускладнень, як перекрут яєчника, розрив капсули кісти, внутрішньочеревної кровотечі та безпліддя у майбутньому [4].

Клінічне обстеження дівчат-підлітків, які мають кісти яєчників, повинно включати детальний анамнез щодо менструальної та сексуальної функції, зокрема оцінку дисменореї та прийому комбінованих оральних контрацептивів, а також об'єктивне обстеження.

Лабораторні дослідження включають визначення онкомаркерів та  $\beta$ -хоріонічного гонадотропіну з метою виключення вагітності.

Методи візуалізації відіграють важливу роль у діагностиці гінекологічних захворювань, зокрема й кіст яєчників у дівчат-підлітків, оскільки часто симптоми і клінічне обстеження не є специфічними. Методом візуалізації першої лінії вважається ультразвукова діагностика, яка дозволяє віддиференціювати кісти яєчників від інших патологічних станів та визначити тип кісти [1, 5]. Однак, якщо ультрасонографія не дає можливості чітко верифікувати діагноз, тоді з метою диференційної діагностики необхідно провести комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію [1, 5].

Диференційна діагностика кіст яєчників у дівчат-підлітків включає паратубарні та параоваріальні кісти; обструктивні аномалії розвитку жіночих статевих органів; пухлини яєчників; ектопічну вагітність; гідро- та піосальпінкс; апендикулярний абсцес [5, 6, 7].

Ультразвукові критерії кісти яєчника (розмір кісти, її вміст, внутрішня поверхня, наявність пристінкових включень тощо) і пов'язані з нею клінічні прояви є важливими факторами при виборі оптимальної тактики ведення пацієнтки.

Лікування новоутворень яєчників у дітей повинно ґрунтуватися на малоінвазивному органозберігаючому підході зі збереженням фертильності [9, 10]. У підлітків слід віддавати перевагу консервативному лікуванню, оперативному лікуванню підлягають лише кісти розміром понад 6 см, які не розсмоктуються за допомогою гормональної терапії протягом 6 місяців [2]. При цьому овариєктомія проводиться лише у разі крайньої потреби [7].

Хірургічне лікування утворень яєчників у дівчаток залишається складним завданням.

Деякі науковці стверджують, що при кістах яєчників великих розмірів не слід виконувати лапароскопію, оскільки такий підхід обмежує операційне поле і пов'язаний з високим ризиком інтраперитонеального вилиття вмісту кісти, що порушує принцип абластики [11, 12, 13]. Тому лапароскопію слід проводити при доброякісних ураженнях яєчників та/або при наявності перекруту [13, 14, 15]. Інші ж дослідники стверджують, що лапароскопічна хірургія є безпечною та ефективною для лікування патологій яєчників, а при пухлинах з високим ризиком малігнізації лапароскопію можна виконувати для встановлення чіткого макроскопічного діагнозу, стадіювання захворювання та резекції невеликих пухлин. У разі діагностичних сумнівів щодо злоякісності процесу показаний перехід до відкритого (лапаротомного) хірургічного втручання [13].

Ми погоджуємося з думкою тієї частини науковців, які вважають, що проведення оперативного втручання лапароскопічним доступом при кістах великих розмірів досвідченими хірургами є безпечним методом лікування за умови постійної та адекватної візуалізації [12, 15]. Крім того, лапароскопічний підхід може зменшити кількість післяопераційних зростів, що має вагомими переваги, включаючи зменшення тазового болю, покращення фертильності, поліпшення якості життя, а також косметичний результат, що дуже важливо для дівчаток-підлітків.

У випадку двосторонніх кіст яєчників, які підлягають оперативному лікуванню, при прогнозуванні у післяопераційному періоді оваріальної недостатності, пацієнткам та їхнім родинам доцільно запропонувати кріоконсервування яєчничкової тканини або ооцитів з метою реалізації репродуктивної функції у майбутньому [9].

Одним із небезпечних ускладнень кісти яєчника є перекрут, частота якого складає 4,9 випадків на 100 000 осіб жіночої статі віком від 1 до 20 років. Новоутворення яєчника, пов'язані з перекрутом зазвичай є доброякісними. Будь-яка пацієнтка з кістою яєчника, у якої з'явився біль в нижніх відділах живота та нудота/блювота, повинна бути в ургентному порядку обстежена на предмет перекруту труби і/або яєчника. Оперативне лікування даної патології у дівчат-підлітків зазвичай виконують дитячі хірурги в об'ємі оофоректомії (сальпінгоофоректомії) або деторсії яєчника [16, 17]. На жаль, донедавна при перекруті яєчника дитячі хірурги частіше виконували оофоректомію, однак в останні роки в світі прослідковується тенденція до збільшення частоти виконання органозберігаючих операцій зі збереженням додатків [4, 18, 19].

Вчасна діагностика та оперативне лікування при кістах яєчників великих розмірів є вкрай важливими для уникнення потенційних ускладнень.

Ми презентуємо клінічний випадок 15-річної дівчинки із кістою лівого яєчника гігантських розмірів, яка спричинила двобічний гідронефроз та надалі була успішно прооперована лапароскопічним доступом, завдяки злагодженій роботі мультидисциплінарної команди.

#### Клінічний випадок.

Пацієнтка Х., 15 років, жителька м. Тернопіль, була скерована в гінекологічне відділення Львівського перинатального центру зі скаргами на збільшення маси тіла та швидкий ріст живота в об'ємі протягом останнього місяця. Соматичний анамнез пацієнтки не обтяжений, захворювань сечовидільної системи, травм та операцій не було. Менструації відсутні (фізіологічна аменорея).

Дівчинка народилась від першої доношеної вагітності, яка протікала без особливостей та ускладнень. Дитина росла і розвивалась нормально, у психомоторному розвитку не відставала. На момент обстеження її ріст був 147 см, вага 41 кг, індекс маси тіла становив 19,0 кг/м<sup>2</sup>. При об'єктивному обстеженні гемодинамічні показники були в межах норми. Загальний стан дитини був задовільний, шкіра та видимі слизові блідо-рожевого кольору, чисті, язик вологий, не обкладений. Серцеві тони чисті, ритмічні. Дихання над легеньми везикулярне. Привертав увагу рівномірно збільшений в розмірах живіт, м'який, не болючий при пальпації. Симптоми подразнення очеревини були від'ємні. Набряки на ногах помірні. Симптом Пастернацького – негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення в нормі. У загальному аналізі крові та загальному аналізі сечі пацієнтки суттєвих змін виявлено не було, коагулограма та біохімічні показники були в межах норми. Онкомаркер яєчників СА-125-8,78 МО/мл (референтні значення 0-35 МО/мл), ранній онкомаркер яєчників HE-4-66,9 пмоль/л (референтні значення 0-140 пмоль/л), індекс ROMA – 13,47%, лактатдегідрогеназа – 405,9 Од/л (референтні значення 230-460 Од/л), раково-ембріональний антиген 1,12 нг/мл (референтні значення менш ніж 2,5).

При проведенні ультразвукового обстеження органів малого тазу за місцем проживання виявлено: матка у вигляді тяжа, в малому тазу візуалізується двокамерний кістозний утвір з чіткими контурами неправильної форми розмірами 289х235х297 мм з рідинним незначно дисперсним вмістом. Лівий яєчник розмірами 64х51 мм, маткові труби не розширені, вільної рідини не виявлено.

Під час УЗД печінки, жовчного міхура, підшлункової залози та селезінки патології не виявлено. При ультрасонографії сечовидільної системи було діагновано гідронефроз I-II ступеня з обох боків, сечовий міхур без особливостей. При езофагогастродуоденоскопії – нормальна ендоскопічна картина. При проведенні МРТ: МР-картина гігантського тазово-абдомінального локулярного кістозного утворення без ознак контрастного підсилення стінок (найімовірніше велика серозна цистаденома лівого яєчника, без явних ознак перекруту). Двобічний гідронефроз.

При проведенні ультразвукового обстеження органів малого тазу на ультразвуковому апараті експертного класу (GE Voluson E8 EXPERT, США) з використанням трансабдомінального датчика було діагновано: всю порожнину малого тазу та черевну порожнину виповнює двокамерний рідинний тонкостінний утвір без пристінкових об'ємних включень, без ознак васкуляризації (ймовірно цистаденома лівого яєчника гігантських розмірів), який досягає мечоподібного відростка (рис. 1). Даних за злоякісний процес в лівому яєчнику знайдено не було.

Після проведених обстежень, попри гігантські розміри кисти, консиліумом лікарів було прийнято рішення під ендотрахеальним наркозом провести оперативне втручання лапароскопічним доступом, використовуючи 3D-технологію (рис. 2), для кращої візуалізації, зменшення травматизації тканин та швидкої реабілітації пацієнтки.

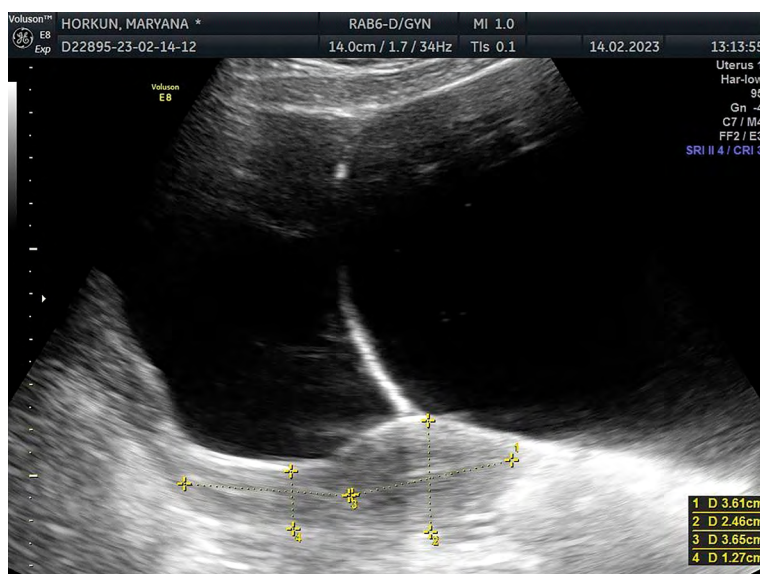


Рис. 1. Ультразвукова картина гігантської двокамерної кисти лівого яєчника



Рис. 2. 3D-лапароскопія (вигляд зображення на екрані монітора через 3D окуляри)

Під час операції було спунктовано капсулу кісти – аспіровано близько 6800 мл прозорої, серозної рідини, після чого було виявлено перекрут ніжки кісти лівого яєчника (рис. 3). Проведено деторсію яєчника, лівобічну цистектомію з максимальним збереженням яєчничкової тканини. Матка була звичайних розмірів та будови, додатки

справа – без особливостей. Жодних інтраопераційних ускладнень не було. Тривалість операції склала 1 годину 25 хвилин. Антибіотикопрофілактика не проводилась.

Видалений матеріал було скеровано на патогістологічне дослідження (рис. 4). Внутрішня поверхня капсули кісти була гладкою, без пристінкових включень.

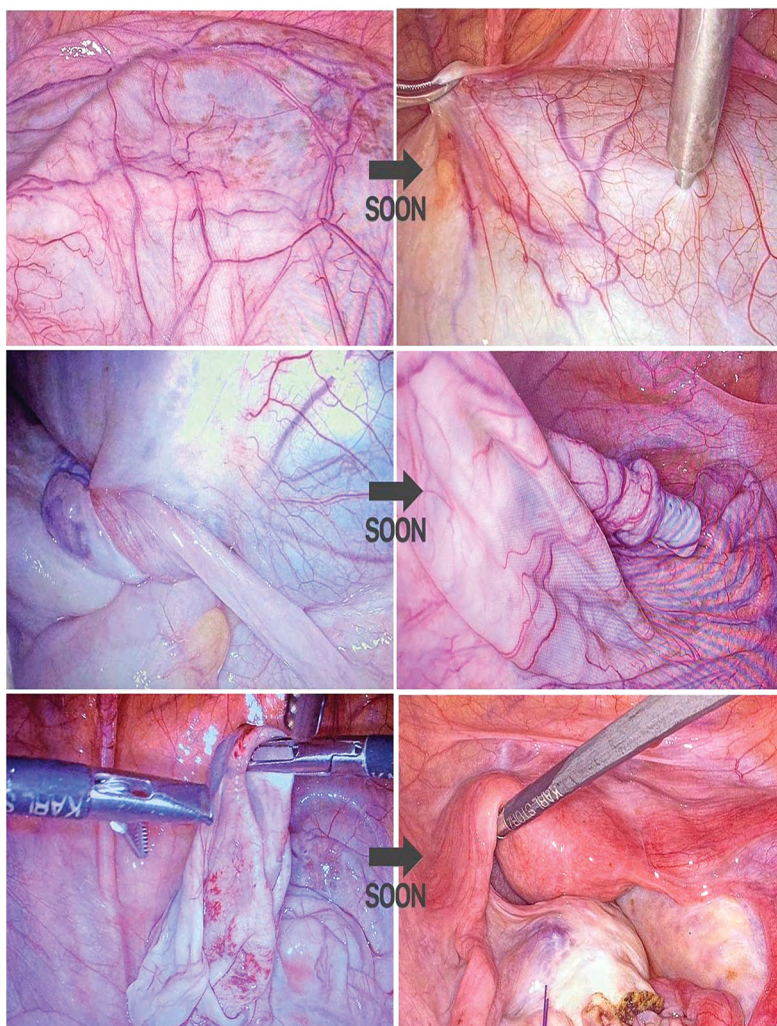


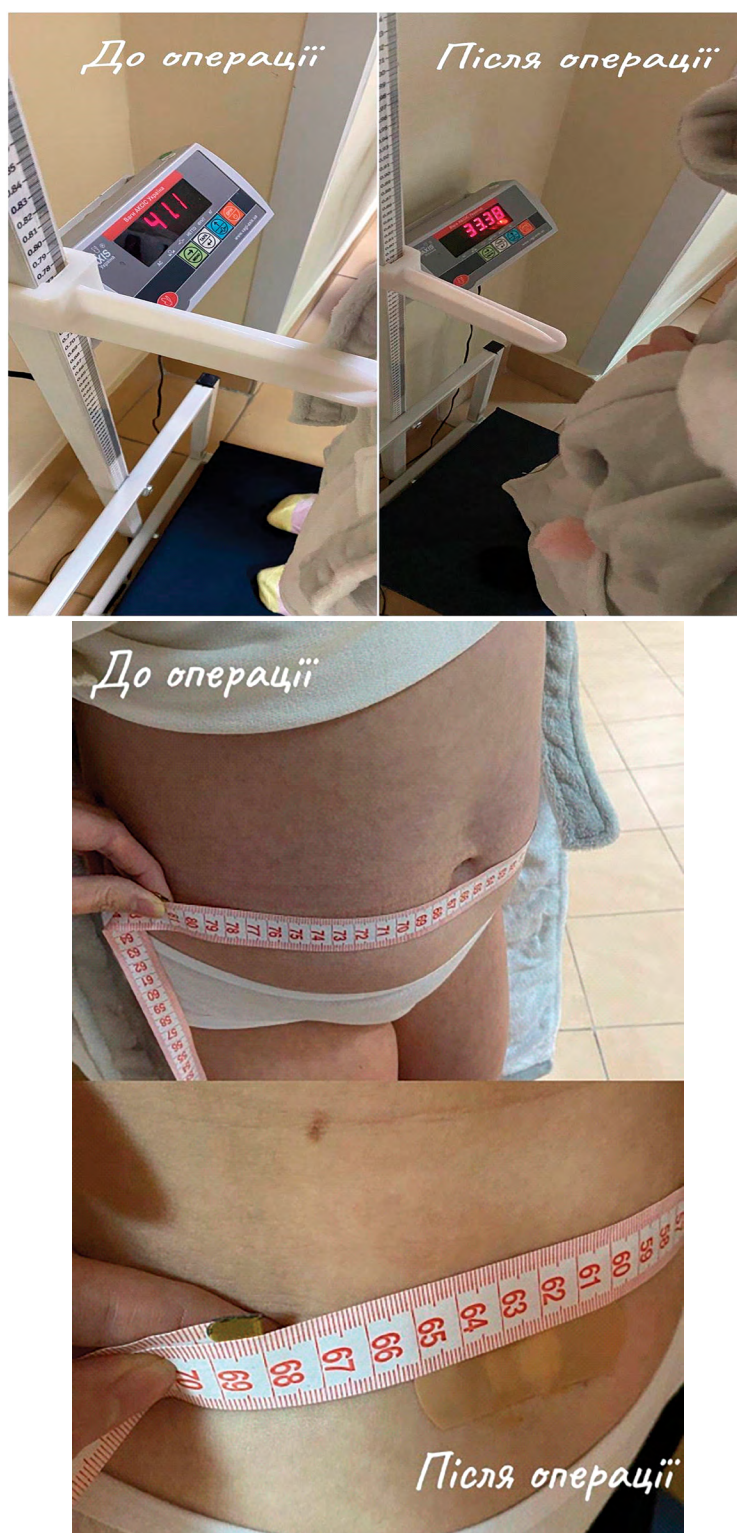
Рис. 3. Основні етапи операції на лівому яєчнику лапароскопічним доступом



Рис. 4. Капсула видаленої кісти лівого яєчника

Післяопераційний період протікав без ускладнень. До операції вага пацієнтки становила 41.1 кг, а об'єм живота – 81 см, після операції маса тіла – 33,3 кг,

а окружність живота – 68 см. Таким чином після видалення гігантської кісти лівого яєчника, вага пацієнтки зменшилась на 8 кг, об'єм талії – на 13 см (рис. 5).



**Рис. 5.** Динаміка зміни параметрів ваги та об'єму талії пацієнтки до та після операції

На другу добу післяопераційного періоду пацієнтка в задовільному стані була виписана додому під спостереження педіатра та дитячого гінеколога.

Результат гістологічного дослідження підтвердив клінічний діагноз: серозна цистаденома яєчника. Через один місяць після оперативного лікування пацієнтці проведено УЗД нирок: ознак гідронефрозу не виявлено.

#### Висновки

- Рання діагностика кіст яєчників у дівчат-підлітків дасть змогу обрати персоналізовану тактику ведення пацієнтки та запобігти виникненню серйозних гінекологічних та урологічних ускладнень.
- У діагностиці даної патології визначальну роль відіграє використання експертного ультразвукового

обстеження. У випадку великих розмірів кісти та діагностичних сумнівів ультразвукову діагностику слід доповнити комп'ютерною або магнітно-резонансною томографією, а також визначенням онкомаркерів яєчника.

• Успішний результат у тактиці ведення дівчат-підлітків із кістами яєчників гігантських розмірів забезпечує злагоджена робота мультидисциплінарної команди із залученням дитячого гінеколога, уролога, спеціаліста ультразвукової діагностики та анестезіолога.

• У випадку необхідності проведення оперативного втручання у дівчат-підлітків з кістами яєчників великих розмірів за відсутності ознак малігнізації перевагу слід віддати лапароскопічному доступу і, по можливості, з використанням 3D технології.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження дадуть змогу покращити своєчасну діагностику та якість життя пацієнток з кістами яєчників різної морфології, а також запобігати можливим ускладненням.

## Література:

1. Sri Paran T, Mortell A, Devaney D, Pinter A, Puri P. Mucinous cystadenoma of the ovary in perimenarchal girls. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(3):224-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-005-1624-1>. PMID: 16416281.
2. Tessitore P, Guana R, Mussa A, Lonati L, Sberveglieri M, Ferrero L, Canavese F. When to operate on ovarian cysts in children? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(5-6):427-33. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0049>. PMID: 22876534.
3. Alobaid AS. Mucinous cystadenoma of the ovary in a 12-year-old girl. *Saudi Med J.* 2008;29(1):126-8. PMID: 18176687.
4. Dasgupta R, Renaud E, Goldin AB, Baird R, Cameron DB, Arnold MA, et al. Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2018;53(7):1387-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.10.053>. PMID: 29153467.
5. Ibrah Y, Okada M, Ibrah R, Azama K, Yamashiro T, Tsubakimoto M, et al. CT and MR Imaging of Gynecologic Emergencies. *Radiographics.* 2017;37(5):1569-86. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.2017160170>. PMID: 28753380.
6. Magistrado L, Dorland J, Sangi-Haghpeykar H, Patil N, Dietrich JE. Paratubal Cyst Recurrence in Children and Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33(6):649-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2020.07.008>. PMID: 32712189.
7. Idris S, Daud S, Ahmad Sani N, Tee Mei Li S. A Case of Twisted Ovarian Cyst in a Young Patient and Review of the Literature. *Am J Case Rep.* 2021;22: e933438. DOI: <https://doi.org/10.12659/ajcr.933438>. PMID: 34785630; PMCID: PMC8607030.
8. Frediani S, Bertocchini A, Inserra A. Minimally invasive surgery in giant ovarian cyst in children: a safe approach. *Ann R Coll Surg Engl.* 2022;104(5):389-90. doi: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2021.0191>. PMID: 34939842; PMCID: PMC10335027.
9. Sarnacki S, Brisse H. Surgery of ovarian tumors in children. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(3):220-4. DOI: <https://doi.org/10.1159/000322829>. PMID: 21160172.
10. Lee SR. Fast Leak-Proof, Intraumbilical, Single-Incision Laparoscopic Ovarian Cystectomy for Huge Ovarian Masses: «Hybrid Cystectomy and Reimplantation» Method. *Medicina.* 2021; 57(7):680. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57070680>. PMID: 34356961 PMCID: PMC8305641.
11. Kodikara H, McBride CA, Wanaguru D. Massive, benign, cystic ovarian tumors: A technical modification for minimally invasive resection. *J Pediatr Surg.* 2021;56(2):417-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.08.021>. PMID: 32958288.
12. Pecorelli S, Tonegatti UG, Stern MV, Bulotta AL, Laffranchi F, Stegher C, et al. Management of Large Pediatric and Adolescent Ovarian Neoplasms with a Leak-Proof Extracorporeal Drainage Technique: Our Experience Using a Hybrid Minimally Invasive Approach. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021;34(3):394-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2020.08.009>. PMID: 32828966.
13. El Haissoufi K, Lehn A, Chevalier I, Moog R, Becmeur F, Talon I. Surgical management of ovarian masses in children and adolescents: experience of an academic institution in France. *Pediatr Surg Int.* 2024;40(1):151. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-024-05734-9>. PMID: 38842682.
14. Baradwan S, Sendy F, Sendy S. Complete Laparoscopic Extirpation of a Giant Ovarian Cyst in an Adolescent. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2017;2017:7632989. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/7632989>. PMID: 28840047; PMCID: PMC5559909.
15. Light-Olson H, Niec JA, Zwaschka TA, Wong G, Ragheb D, Oros J, et al. Minimally invasive adnexa-sparing surgery for benign ovarian and paratubal masses in children. *J Pediatr Surg.* 2023;58(4):702-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.12.021>. PMID: 36670003.
16. Amies Oelschlager AM, Sawin R. Teratomas and ovarian lesions in children. *Surg Clin North Am.* 2012;92(3):599-613, viii. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2012.03.005>. PMID: 22595711.
17. Stankovic Z. Ovarian Cysts and Tumors in Adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2024;51(4):695-710. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2024.08.006>. PMID: 39510739.
18. Alberto EC, Tashiro J, Zheng Y, Sandler A, Kane T, Gomez-Lobo V, et al. Variations in the management of adolescent adnexal torsion at a single institution and the creation of a unified care pathway. *Pediatr Surg Int.* 2021;37(1):129-135. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04782-1>. PMID: 33242170.
19. Dasgupta R, Renaud E, Goldin AB, Baird R, Cameron DB, Arnold MA, et al. Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2018;53(7):1387-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.10.053>. PMID: 29153467.

## CLINICAL CASE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GIANT OVARIAN CYST IN A TEENAGE GIRL

N. Veresnyuk<sup>1,2</sup>, M. Malachynska<sup>1,2</sup>, I. Nihutsa<sup>1</sup>, O. Korotash<sup>1</sup>, Y. Kravchishyn<sup>1</sup>

Lviv Perinatal Center<sup>1</sup>,  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University<sup>2</sup>  
(Lviv, Ukraine)

## Summary.

Ovarian masses in pediatric patients constitute a rare clinical entity, representing less than 2% of all tumors in females under 16 years of age. Benign ovarian neoplasms in adolescents may present with diverse clinical manifestations ranging from asymptomatic findings to menstrual disturbances, pelvic discomfort, nausea, vomiting, and febrile episodes. Ultrasonography serves as the primary diagnostic modality for differentiating ovarian cysts from other pelvic pathologies. In cases of diagnostic uncertainty, advanced imaging techniques

including computed tomography or magnetic resonance imaging are indicated. The management of ovarian neoplasms in pediatric populations should emphasize minimally invasive, organ-preserving approaches with particular attention to fertility conservation.

**Clinical case.** We describe the case of a 15-year-old female patient who presented with rapid abdominal enlargement and weight gain over a one-month period. Diagnostic evaluation revealed a giant left ovarian cyst causing bilateral hydronephrosis. Ultrasonographic examination demonstrated a thin-walled, bilocular cystic lesion occupying the entire abdominopelvic cavity, extending to the xiphoid process without evidence of vascularization, suggestive of cystadenoma. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) confirmed the presence of a massive cystic structure without contrast enhancement and identified secondary bilateral hydronephrosis. The patient underwent 3D laparoscopic intervention under endotracheal general anesthesia. The surgical procedure included aspiration of approximately 6800 mL of clear serous fluid from the cystic cavity, identification and correction of left ovarian torsion, and subsequent cystectomy with maximal preservation of ovarian parenchyma. The intraoperative and postoperative courses were uncomplicated. Notable clinical parameters demonstrated significant changes following the procedure: preoperative measurements included a body weight of 41.1 kg and abdominal circumference of 81 cm, while postoperative values decreased to 33.3 kg and 68 cm respectively, reflecting a reduction of 7.8 kg in weight and 13 cm in abdominal girth. On the postoperative day 2, the patient was discharged home in a satisfactory condition under the supervision of a pediatrician and a pediatric gynecologist. Histopathological examination confirmed the diagnosis of serous cystadenoma. Follow-up renal ultrasonography performed one month postoperatively showed complete resolution of the previously noted hydronephrosis.

**Conclusions.** Early diagnosis of ovarian cysts in adolescent girls will allow to choose a personalized tactic of patient management and prevent the occurrence of serious gynecological and urological complications. Early diagnosis of ovarian cysts in adolescent patients enables the selection of personalized management strategies and prevents potential gynecological and urological complications. Expert ultrasonography serves as the cornerstone diagnostic modality for this pathology. When evaluating large cysts or cases with diagnostic uncertainty, supplementary imaging with computed tomography or magnetic resonance imaging combined with assessment of ovarian tumor markers is recommended. Optimal management of giant ovarian cysts in adolescent patients requires a specialized multidisciplinary approach involving pediatric gynecologists, pediatric urologists, radiologists with expertise in adolescent ultrasonography, and anesthesiologists experienced with teenage patients. For surgical cases in adolescent girls without malignant features, laparoscopic intervention utilizing three-dimensional visualization technology represents the preferred approach when available, with particular attention to preserving future reproductive potential in this young patient population.

**Keywords:** Ovarian Cyst; Laparoscopy; Cystectomy; Ultrasonography.

#### Контактна інформація:

**Вереснюк Наталія Сергіївна** – заступник директора з якості медичної діяльності Львівського перинатального центру; доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)  
**e-mail:** veresniuk@ukr.net

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5233-7105>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/rid/Y-8949-2018>.

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57217244457>

**Малачинська Марія Йосипівна** – директор Львівського перинатального центру; кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

**e-mail:** malaschynska@ukr.net

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2895-3666>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57433879800>

**Нігуца Ігор Павлович** – директор медичного центру Esperanto MED, лікар акушер-гінеколог вищої категорії, лікар гінеколог-онколог, кандидат медичних наук, магістр державного управління (м. Львів, Україна)

**e-mail:** guga190474@gmail.com

**Короташ Оксана Богданівна** – лікар ультразвукової діагностики першої категорії Львівського перинатального центру (м. Львів, Україна)

**e-mail:** oxanakorotash1507@gmail.com

**Кравчишин Юлія Богданівна** – лікар-акушер-гінеколог, лікар-методист Львівського перинатального центру (м. Львів, Україна)

**e-mail:** y.kravchyshyn\_lrcpc@ukr.net

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0000-9824-6970>

#### Contact Information:

**Natalia Veresniuk** – Deputy Director for Medical Quality of the Lviv Perinatal Center; Doctor of Medicine, MD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

**e-mail:** veresniuk@ukr.net

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5233-7105>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/rid/Y-8949-2018>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57217244457>

**Mariya Malachynska** – Director of the Lviv Perinatal Center; PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

**e-mail:** malaschynska@ukr.net

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2895-3666>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57433879800>

**Ihor Nihutsa** – director of the Esperanto MED Medical Center, Obstetrician-Gynecologist of the Highest Category, Gynecologist-Oncologist, Candidate of Medical Sciences, Master of Public Administration (Lviv, Ukraine)

**e-mail:** guga190474@gmail.com

**Oksana Korotash** – Ultrasound Diagnostics Doctor of the First Category at the Lviv Perinatal Center (Lviv, Ukraine)

**e-mail:** oxanakorotash1507@gmail.com

**Yuliia Kravchyshyn** – Obstetrician-Gynecologist, Medical Methodologist at the Lviv Perinatal Center (Lviv, Ukraine)

**e-mail:** y.kravchyshyn\_lrcpc@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0000-9824-6970>



Надійшло до редакції 01.04.2025 р.  
Підписано до друку 25.09.2025 р.

---

---

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ  
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ  
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»  
2025 рік**

**Розділи журналу:**

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково-дослідних робіт:
  - Неонатологія;
  - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених;
  - Неонатальна хірургія;
  - Перинатальна медицина;
  - Педіатрія;
  - Медична генетика;
  - Клінічна фармакологія;
  - Фізіологія і патофізіологія;
  - Морфологія і патоморфологія;
  - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
- Післядипломна освіта.
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові статті – до 15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище. Не рекомендується автоматично переносити слова в текстовому редакторі.

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

**До статті додаються:**

- Рукопис статті та реферату статті в роздрукованому вигляді.
- Електронний варіант статті та реферату статті.
- Відомості про автора (співавторів) статті (українською та англійською мовами)
  - Прізвище, Ім'я, По-батькові
  - наукова ступінь, вчене звання
  - місце роботи, посада
  - контактні дані: поштова адреса, контактний номер телефону, e-mail
  - уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID <http://orcid.org/>
  - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
  - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus) (за наявності)
  - електронне фото автора/авторів статті.
- Офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою.
- Висновок з біоетичної експертизи;
- Декларація про відсутність / наявність конфлікту інтересів.
- Декларація про відсутність плагіату.
- Два екземпляри Договору на передачу невиключного майнового права на використання наукового твору, підписані автором (співавторами).

Форми для заповнення у форматі PDF представлені на офіційному web-сайті журналу <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Структура статті**

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийняту назву організації, де виконана робота.

2. Розширене резюме: українською, англійською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

**Важливо!** Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується у верхньому правому куті; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу, зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (SI). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 30. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015. URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Бібліографічні списки (References) для міжнародних бібліографічних та наукометричних баз даних / систем цитування (Scopus, Web of Science) подаються включаючи всі джерела літератури, при цьому вони повинні бути представлені не тільки мовою оригіналу, але і в латиниці (романським алфавітом).

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

<http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: <http://www.translit.ru>.

При складанні пристатейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним із світових стандартів:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://themecraft.net/www/sourceaid.com>

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані автором для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни 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 мову англomовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

#### **Положення про авторські права**

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі;
- пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

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

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

**Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:**

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto: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](mailto: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: <sup>1</sup>.**

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, Джонс<sup>1</sup>

**Наприклад:**

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження.<sup>2</sup>

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".<sup>1(c23)</sup>

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 <sup>1,5-7</sup> 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<sup>21</sup>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup)

україномовні: [http://dndims.com/upload/files/DSTU\\_3582\\_2013.pdf](http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf)

|                                          | СХЕМА                                                                                                                                                                                                                                                             | ПРИКЛАД                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стаття з журналу<br>(1-6 авторів)        | Прізвище1 Ініціали1,<br>Прізвище2 Ініціали2,<br>Прізвище3 Ініціали3,<br>Прізвище4 Ініціали4,<br>Прізвище5 Ініціали5,<br>Прізвище6 Ініціали6.<br>Назва статті.<br>Назва журналу.<br>Дата публікації;<br>Номер тому(Номер випуску):<br>Сторінковий інтервал.        | Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6.<br><br>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<br>(7 і більше авторів) | Прізвище1 Ініціали1,<br>Прізвище2 Ініціали2,<br>Прізвище3 Ініціали3,<br>Прізвище4 Ініціали4,<br>Прізвище5 Ініціали5,<br>Прізвище6 Ініціали6, та ін.<br>Назва статті.<br>Назва журналу.<br>Дата публікації;<br>Номер тому(Номер випуску):<br>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.<br><br>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.<br><br>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.<br>Назва статті.<br>Назва журналу [Інтернет].<br>Дата публікації [Дата цитування];<br>Номер тому(Номер випуску):<br>Сторінковий інтервал.<br>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: <a href="http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255">http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255</a><br><br>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.<br>Доступно: <a href="http://radio.kpi.ua/article/view">http://radio.kpi.ua/article/view</a><br><br>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: <a href="http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872">http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872</a> DOI: 10.1177/0363546512458223<br><br>Польщиков КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: <a href="http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029">http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029</a> DOI 10.1109/25.966585 |
| Книга                                    | Прізвище Ініціали.<br>Назва книги.<br>Номер видання*.<br>Місце видання:<br>Видавець; Рік видання.<br>Кількість сторінок.<br><br>*якщо не перше                                                                                                                    | Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.<br><br>Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с.<br><br>Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politehnika; 1992. 552 s.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**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.

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Книга за редакцією                                   | Прізвище редактора Ініціали, редактор.<br>Назва книги.<br>Номер видання*.<br>Місце видання: Видавець;<br>Рік видання.<br>Кількість сторінок.<br><br>*якщо не перше                                                                                                                                                                                                                                             | O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change.<br>Dordrecht: Springer; 2012. 348 p.<br><br>Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Частина книги                                        | Прізвище Ініціали.<br>Назва книги.<br>Номер видання.<br>Місце видання: Видавець;<br>Рік видання.<br>Номер розділу, Назва розділу;<br>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.<br><br>Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Електронна книга                                     | Прізвище Ініціали.<br>Назва веб-сторінки [Інтернет].<br>Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець;<br>Рік видання [дата цитування].<br>Кількість сторінок.<br>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: <a href="http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&amp;template=#toc">http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&amp;template=#toc</a> DOI: 10.1036/0737302658<br><br>Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: <a href="http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820">http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Автореферат або дисертація                           | Прізвище Ініціали.<br>Назва роботи [тип роботи].<br>Місце видання:<br>Установа, в якій надруковано роботу;<br>Рік видання.<br>Кількість сторінок.                                                                                                                                                                                                                                                              | O'BRIEN KA. THE PHILOSOPHICAL AND EMPIRICAL INTERSECTIONS OF CHINESE MEDICINE AND WESTERN MEDICINE [DISSERTATION]. MELBOURNE, AU; MONASH UNIVERSITY; 2006. 439 p.<br><br>ШВАЧКА МТ. ВЛАСТИВОСТІ РОЗВ'ЯЗКІВ СТОХАСТИЧНИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РІВНЯНЬ З НЕСКІНЧЕННОЮ ПІСЛЯДІЄЮ [ДИСЕРТАЦІЯ]. ЧЕРНІВЦІ: ЧЕРНІВ. НАЦ. УН-Т; 2014. 68 с.<br><br>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].<br>Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата].<br>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: <a href="http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0">http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0</a><br><br>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: <a href="http://www.disslib.org/analitichni-ta-statystichni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html">http://www.disslib.org/analitichni-ta-statystichni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html</a>                                                                                                                                                                                    |
| 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.<br><br>або<br><br>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.<br>Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50.<br><br>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.<br><br>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.<br><br>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):       | <p>Прізвище ініціали.<br/>Назва матеріалу.<br/>В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції.<br/>Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал.<br/>Доступно: URL або Назва БД.</p> <p>або</p> <p>Прізвище редактора ініціали, редактор.<br/>Назва видання [Інтернет].<br/>Матеріали конференції<br/>Назва; Дата конференції; Місце конференції.<br/>Місце видання: Видавець; [цитовано Дата].<br/>Доступно: URL або Назва БД.</p> | <p>Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: <a href="http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA">http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA</a></p> <p>Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ.<br/>Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20.<br/>Доступно: <a href="http://sit.nuou.org.ua/article/view/3721">http://sit.nuou.org.ua/article/view/3721</a> 0</p> <p>Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: <a href="http://www.abms.org/publications.asp">http://www.abms.org/publications.asp</a></p> <p>Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: <a href="http://icatt.org.ua/proc/">http://icatt.org.ua/proc/</a></p> |
| електронний ресурс (веб-сайт)             | <p>Прізвище ініціали або Назва організації.<br/>Назва сторінки [Інтернет].<br/>Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата].<br/>Доступно: URL</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: <a href="http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/">http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/</a></p> <p>Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: <a href="http://journals.urau.ua/">http://journals.urau.ua/</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Урядові та технічні звіти (друк)          | <p>Прізвище ініціали.<br/>Назва звіту.<br/>Місце видання:<br/>Видавець;<br/>Дата видання.<br/>Кількість сторінок.<br/>Номер звіту.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4.</p> <p>Нелін ЄН. Високочастотні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п.</p> <p>Nelin YeN. Vysokovyribni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Урядові та технічні звіти роботи (онлайн) | <p>Прізвище ініціали.<br/>Назва звіту [Інтернет].<br/>Місце видання:<br/>Видавець;<br/>Дата видання [цитовано Дата].<br/>Кількість сторінок.<br/>Номер звіту.<br/>Доступно: URL DOI</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: <a href="http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376">http://aihw.gov.au/publication-detail?id=60129542376</a></p> <p>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: <a href="http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753">http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Патент                                    | <p>Прізвище винахідника ініціали, винахідник;<br/>Назва патентовласника, патентовласник.<br/>Назва винаходу.<br/>Номер патенту*.<br/>Дата публікації.</p> <p>*вказати країну</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&amp;D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1.</p> <p>Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10.</p> <p>Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsk botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

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.slovnky.ua/services/translit.php>, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval – 1,5; margins – 2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian scientific-educational telecommunication network "URAN" offering access for international search engine.

3. Key words: in English, Ukrainian (separation mark ";").

---

4. The text of the article should contain the following parts:  
when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (SI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

References are printed on a separate sheet of paper with 1,0 interval in order of their citing in the text.

Number of publications cited in the original papers should not exceed 30 sources, in review articles – 60, lectures and other materials - no more than 30. The bibliography should contain, in addition to major works, the publication of the last 5 years.

The list of bibliographic sources is supplied according to (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

References for international bibliographic and scientometric data bases/ citing systems (Scopus, Web of Science) are presented including all the literary sources, and they should be written both in original language and Latin (Roman alphabet).

The following structure of references is used for Ukrainian/Russian sources in Roman alphabet: author (transliteration), title of the article (transliteration) and translation of a book or article in English (in square brackets), the name of the source (transliteration), initial data in digital format, indication of the language the article is written in brackets (in Ukrainian, in Russian).

Transliteration is a mechanical presentation of the text and separate words written by means of one graphic system by means of another graphic system, when sound intelligibility is of minor importance, that is, one script is presented by the symbols of another one.

The system of automatic transliteration of sources in the Ukrainian language is found on the site: <http://www.slovnkyk.ua/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](mailto: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](mailto: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 – Терещук В. О.  
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 \_\_. \_\_. 2025 р.

Формат 64Х90/9.

Папір офсетний Гарнітура Times New Roman.  
Друк офсетний. Ум-друк. арк. 28,0 Тираж 500 пр.  
Вартість журналу 55 грн.  
Віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА».  
03142, м. Київ, вул. Академіка Кржижановського, 4  
тел.: (044) 456-19-82  
факс.: (044) 456-19-86