



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, д.мед.н., 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)

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. Руднєва, 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-лицевої хірургії НАМН України»; спеціальність «Стоматологія» (м. Одеса, Україна)

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

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

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

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

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

Відповідальний редактор журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

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

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

Годованець О.С. – д.мед.н., доцент, доцент кафедри анестезіології та реаніматології Буковинського державного медичного університету, спеціальність «Дитяча анестезіологія», «Педіатрія», «Неонатологія» (м. Чернівці, Україна)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)
Воробйова О.В. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинів, Молдова)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпро, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Кісельова М.М. (м. Львів, Україна)
Нікуліна Л.І. (м. Київ, Україна)
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)
Ралі І.І. (м. Кишинів, Молдова)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, 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 №7 від 23 лютого 2026 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.

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

- М. Кісельова, С.-С. Якимович, І. Чайка*
СЕПСИС НОВОНАРОДЖЕНИХ ЯК ІНДИКАТОР
ІНФЕКЦІЙНОГО ТЯГАРЯ ПІД ЧАС ВІЙНИ: ДАНІ
ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ (2022-2024) 6
- О. М. Охотнікова, Т. М. Ткачова, О. І. Усова, О. В. Метленко,
В. В. Демидов*
АНАЛІЗ ДОСВІДУ ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ З НЕКРОТИЧНОЮ
ПНЕВМОНІЄЮ, ЯКІ БУЛИ ГОСПІТАЛІЗОВАНІ ДО
НДСЛ «ОХМАТДИТ» В ПОСТЕПІДЕМІЧНОМУ ПЕРІОДІ
ІНФЕКЦІЇ COVID-19 14

ДОДИПЛОМНА ТА ПІСЛЯДИПЛОМНА МЕДИЧНА ОСВІТА

- О. П. Волосовець, С. П. Кривоустов, О. Ф. Черній,
Н. В. Грищенко, С. Д. Салтанова, О. О. Кузнецов*
ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ ВИБІРКОВОЇ ДИСЦИПЛІНИ
«ОСНОВИ ДОГЛЯДУ ЗА ЗДОРОВОЮ ДИТИНОЮ»
СТУДЕНТАМ 2-ГО РОКУ НАВЧАННЯ ЗА НАПРЯМОМ
ПІДГОТОВКИ ФАХІВЦІВ ДРУГОГО (МАГІСТЕРСЬКОГО)
РІВНЯ ВИЩОЇ ОСВІТИ ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ 222 «МЕДИЦИНА» 22
- В. І. Снісарь, О. В. Кравець, О. В. Філик, Ю. А. Площенко,
О. О. Власов, С. В. Єгоров, О. Е. Варун*
ПІДГОТОВКА ДИТЯЧИХ АНЕСТЕЗІОЛОГІВ В УКРАЇНІ 31
- І. Савка, С. Савка, Н. Карвацька, В. Савка*
ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ АКАДЕМІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ
ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ В СУЧАСНИХ УМОВАХ
НАВЧАННЯ 37

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

НЕОНАТОЛОГІЯ, ПЕДІАТРІЯ

- Г. А. Павлишин, І. М. Сарапук, У. В. Сатурська*
БІОМАРКЕРИ НЕОНАТАЛЬНОГО ТА МАТЕРИНСЬКОГО
СТРЕСУ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
НОВОНАРОДЖЕНИХ 44
- В. Похилько, Ю. Чернявська, С. Цвіренко, О. Шевченко,
З. Россоха, О. Попова, Л. Фішчук*
АНАЛІЗ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ MTHFR ТА VDR І МАРКЕРІВ
ОКСИДАТИВНОГО/НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ
В РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ
З ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ: ШЛЯХИ РОЗРОБКИ
ПЕРСОНАЛІЗОВАНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ТА
ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ 52
- Д. С. Савченко, Г. О. Леженко*
БІОЛОГІЧНА РОЛЬ HUMAN VP1 В ПЕРЕБІГУ
ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ
ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ
HELICOBACTER PYLORI У ДІТЕЙ 62
- Ю. М. Волосівська, Ю. Д. Годованець*
ОЦІНКА МАРКЕРІВ ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ
КРОВІ ПРИ НЕОНАТАЛЬНИХ ЖОВТЯНИЦЯХ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ 69

ДИТЯЧА ХІРУРГІЯ

- С. А. Левицька, А. О. Боднар*
РЕЦИДИВ АДЕНОЇДНИХ ВЕГЕТАЦІЙ У ДІТЕЙ:
ЧИННИКИ РИЗИКУ 78
- С. О. Гур'єв, В. А. Кушнір, Н. І. Іскра, В. І. Гребенюк, О. С. Соловійов*
КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИВНІ РИЗИКИ ВИНИКНЕННЯ
ЛЕТАЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТУ В ДІТЕЙ УНАСЛІДОК
ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНИХ ПРИГОД 84
- Ю. З. Козобинська, Н. М. Козань, В. О. Чадиук, М. З. Юрак*
АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКІВ ТРАВМУВАННЯ
ДИТИНИ-ПАСАЖИРА ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ТРАВМИ
В СЕРЕДИНІ АВТОМОБІЛЯ 91

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

- А. В. Бойчук, Ю. Б. Якимчук, О. М. Якимчук*
ПОКАЗНИКИ Д-ДИМЕРУ ТА АНЕКСИНУ А2 У ВАГІТНИХ
ЖІНОК ІЗ ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ 99

CURRENT ISSUES IN THE ORGANIZATION OF HEALTHCARE IN UKRAINE

- M. Kiselova, S.-S. Yakymovych, I. Chaika*
NEONATAL SEPSIS AS AN INDICATOR OF INFECTIOUS
BURDEN DURING WARTIME:
DATA FROM LVIV REGION (2022-2024) 6
- O. Okhotnikova, T. Tkachova, O. Usova, O. Metlenko,
V. Demidov*
MANAGEMENT EXPERIENCE OF PEDIATRIC
NECROTIZING PNEUMONIA AT THE OKHMATDYT
NATIONAL CHILDREN'S SPECIALIZED HOSPITAL
IN THE POST-PANDEMIC COVID-19 PERIOD 14

UNDERGRADUATE AND POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION

- O. Volosovets, S. Kryvopustov, O. Chernii, N. Grishchenko,
S. Saltanova, O. Kuznetsov*
EXPERIENCE OF TEACHING THE ELECTIVE DISCIPLINE
«BASICS OF HEALTHY CHILD CARE» TO SECOND-YEAR
STUDENTS AT THE SECOND (MASTER'S) LEVEL
OF HIGHER EDUCATION IN SPECIALTY 222 «MEDICINE» 22
- V. Snisar, O. Kravets, O. Filyk, Y. Ploschenko, O. Vlasov,
S. Egorov, O. Varun*
TRAINING OF PEDIATRIC ANESTHESIOLOGISTS IN UKRAINE 31
- I. Savka, S. Savka, N. Karvatska, V. Savka*
PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF INTERNATIONAL
STUDENT ADAPTATION UNDER CURRENT
EDUCATIONAL CONDITIONS 37

DISSERTATION AND RESEARCH OUTCOMES

NEONATOLOGY, PEDIATRIC

- H. Pavlyshyn, I. Sarapuk, U. Satsurska*
BIOMARKERS OF NEONATAL
AND MATERNAL STRESS IN THE NEONATAL
INTENSIVE CARE UNIT 44
- V. Pokhylko, Yu. Cherniavska, S. Tsvirenko, O. Shevchenko,
Z. Rossokha, O. Popova, L. Fishchuk*
ANALYSIS OF MTHFR AND VDR GENE VARIANTS
AND OXIDATIVE/NITROSATIVE STRESS MARKERS IN
THE DEVELOPMENT AND COURSE OF COVID-19 IN
CHILDREN FROM THE POLTAVA REGION: APPROACHES
TO PERSONALIZED THERAPEUTIC AND PREVENTIVE
STRATEGIES 52
- D. Savchenko, H. Lezhenko*
BIOLOGICAL ROLE OF HUMAN BACTERICIDAL/
PERMEABILITY-INCREASING PROTEIN IN HELICOBACTER
PYLORI-ASSOCIATED UPPER GASTROINTESTINAL
TRACT DISEASES IN CHILDREN 62
- Yu. Volosivska, Yu. Hodovanets*
EVALUATION OF BLOOD SERUM ENZYME ACTIVITY
MARKERS IN NEONATHAL JAUNDICE IN PREMATURE
NEWBORNS 69

PEDIATRIC SURGERY

- S. Levytska, A. Bodnar*
ADENOID RECURRENCE IN CHILDREN:
RISK FACTORS 78
- S. Guryev, V. Kushnir, N. Iskra, V. Grebeniuk, O. Solovyov*
CLINICAL CONSEQUENTIAL RISKS OF FATAL
OUTCOMES IN CHILDREN INJURED IN ROAD
TRAFFIC ACCIDENTS 84
- Yu. Kotsiubynska, N. Kozan, V. Chadiuk, M. Yurak*
ALGORITHM FOR PREDICTING RISKS OF CHILD
PASSENGER INJURIES IN VARIOUS TRAUMA SCENARIOS
INSIDE AN AUTOMOBILE 91

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- A. Boychuk, Yu. Yakymchuk, O. Yakymchuk*
D-DIMER AND ANNEXIN A2 LEVELS IN PREGNANT
WOMEN WITH POST-COVID SYNDROME 99

<i>Т. Ю. Адам, С. М. Геряк, Ю. М. Герус</i> РОЛЬ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ У ПРОГРЕСУВАННІ АТИПІЇ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЕНДОМЕТРІЮ 104	<i>T. Adam, S. Heryak, Yu. Gerus</i> THE ROLE OF CLINICAL, AND ANAMNESTIC, AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES IN THE PROGRESSION OF ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC DISEASES 104
<i>С. Р. Галич</i> РІДКІСНИЙ ВИПАДОК НЕІМУННОЇ ВОДЯНКИ ПЛОДА, УСКЛАДНЕНИЙ МАТЕРИНСЬКИМ ДЗЕРКАЛЬНИМ СИНДРОМОМ 113	<i>S. Galych</i> A RARE CASE OF NON-IMMUNE HYDROPS FETALIS COMPLICATED BY MATERNAL MIRROR SYNDROME 113
ХІРУРГІЯ	SURGERY
<i>Л. І. Грицак, М. В. Аксан, Л. С. Білянський</i> ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ АНАЛЬНОЇ ТРІЩИНИ 121	<i>L. Hrytsak, M. Aksan, L. Bilyansky</i> FACTORS AFFECTING THE RESULTS OF TREATMENT FOR CHRONIC ANAL FISSURES 121
<i>Б. Хамдамов, С. Сафаров, Н. Файзуллаєва, У. Насрітдінов, С. Давлатов</i> ІМУНОБІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОЇ СПАЙКОВОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ 128	<i>B. Khamdamov, S. Safarov, N. Fayzullaeva, U. Nasritdinov, S. Davlatov</i> IMMUNOBIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION 128
<i>Л. Р. Кендіжасєв, Ш. Т. Ураков, Н. А. Кендіжасєва, З. І. Муртазасєв</i> МУЛЬТИМОДАЛЬНІ МЕТОДИ РЕКОНСТРУКЦІЙНОЇ ТА ПЛАСТИЧНОЇ ХІРУРГІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РУБЦІВ ПІСЛЯ ОПІКІВ 135	<i>L. Kenjayev, Sh. Urakov, N. Kenjayeva, Z. Murtazayev</i> MULTIMODAL RECONSTRUCTIVE AND PLASTIC SURGERY METHODS FOR POST-BURN SCAR TREATMENT 135
<i>В. В. Нагайчук, Л. І. Фециук, С. М. Шувалов, А. О. Кушта</i> ОСОБЛИВОСТІ ПІЗЬНОЇ ВТОРИННОЇ ОБРОБКИ ВОГНЕПАЛЬНО-ОСКОЛКОВИХ РАН ОБЛИЧЧЯ ТА ШИЇ З ОБШИРНИМИ ДЕФЕКТАМИ ТКАНИН 143	<i>V. Nahaichuk, L. Feshchuk, S. Shuvalov, A. Kushta</i> CHARACTERISTICS OF DELAYED SECONDARY MANAGEMENT OF GUNSHOT AND SHRAPNEL WOUNDS OF THE FACE AND NECK WITH EXTENSIVE TISSUE DEFECTS 143
<i>Р. Наврузов, Ш. Тешасєв, Г. Юсупалієва, З. Сайдуллаєв</i> МОРФОМЕТРИЧНІ КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ МАСОВОГО ЕФЕКТУ ПРИ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНИХ УТВОРЕННЯХ, ЩО ЗАЙМАЮТЬ ПРОСТІР, НА ОСНОВІ ДАНИХ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ 150	<i>R. Navruzov, Sh. Teshayev, G. Yusupaliyeva, Z. Saydullayev</i> MORPHOMETRIC CRITERIA FOR THE ASSESSMENT OF MASS EFFECT IN INTRACRANIAL SPACE-OCCUPYING LESIONS BASED ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING DATA 150
<i>А. Хамдамов, М. Хакімов, А. Охунєв, І. Хамдамов, А. Егамбердієв</i> ПРЕДИКТОРИ РАННЬОЇ ПОВТОРНОЇ НЕКРЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З НЕКРОТИЗУЮЧИМИ ІНФЕКЦІЯМИ М'ЯКИХ ТКАНИН... 157	<i>A. Khamdamov, M. Khakimov, A. Okhunov, I. Khamdamov, A. Egamberdiyev</i> PREDICTORS OF EARLY RE-NECROSECTOMY IN DIABETIC PATIENTS WITH NECROTIZING SOFT TISSUE INFECTIONS 157
<i>К. Рахманов, Дж. Рахімов, Н. Хікматова, Н. Курбанов</i> ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВАРИКОЗНОГО РОЗШИРЕННЯ НА ОСНОВІ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ ТА ЗАСТОСУВАННЯ МІНІМАЛЬНО ІНВАЗИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ 164	<i>K. Rakhmanov, J. Rakhimov, N. Khikmatova, N. Kurbonov</i> OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT OF VARICOCELE BASED ON AN INDIVIDUALIZED APPROACH AND IMPLEMENTATION OF MINIMALLY INVASIVE TECHNOLOGIES 164
<i>У. Хамдамов, М. Абдурахманов, Н. Мірмухамедов</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОВЕНОЗНОЇ ЛАЗЕРНОЇ ОБЛІТЕРАЦІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ВЕНОЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ 173	<i>U. Khamdamov, M. Abdurakhmanov, N. Mirmukhamedov</i> EFFICACY OF ENDOVENOUS LASER ABLATION IN THE TREATMENT OF VENOUS TROPIC ULCERS 173
ПАТОЛОГІЯ	PATHOLOGY
<i>І. Г. Бірюк, Т. В. Хмара, І. В. Марценяк, В. Г. Савка, Н. В. Безкровна</i> ФЕТАЛЬНА АНАТОМІЧНА МІНЛИВІСТЬ ЧЕРВОПОДІБНИХ І МІЖКІСТКОВИХ М'ЯЗІВ 179	<i>I. Biryuk, T. Khmara, I. Marcenyak, V. Savka, N. Bezкровна</i> FETAL ANATOMICAL VARIABILITY OF THE LUMBRICAL AND INTEROSSEOUS MUSCLES 179
<i>І. О. Боднар</i> ВАРІАНТНА АНАТОМІЯ ТА ПРИКЛАДНЕ ЗНАЧЕННЯ ОРГАНІВ І СУДИННО-НЕРВОВИХ ПУЧКІВ ШИЇ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 187	<i>I. Bodnar</i> VARIANT ANATOMY AND APPLIED SIGNIFICANCE OF ORGANS AND NEUROVASCULAR BUNDLES OF THE NECK IN HUMAN FETUSES 187
<i>О. В. Цигикало, К. А. Владиченко, А. Ю. Гринкевич, В. І. Нагорний</i> ЗАКОНОМІРНОСТІ БУДОВИ ЗАМИКАЛЬНОГО АПАРАТУ ОРГАНІВ СЕЧОВОЇ І ТРАВНОЇ СИСТЕМ 194	<i>O. Tsyhykalo, K. Vladychenko, A. Grinkevych, V. Nagorny</i> STRUCTURAL REGULARITIES OF THE CLOSING APPARATUS OF THE URINARY AND DIGESTIVE SYSTEMS 194
<i>С. С. Ткачук, С. О. Кисилиця, О. В. Ткачук</i> РЕАКЦІЯ ГЕНА РАННЬОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ C-FOS У ПРЕФРОНТАЛЬНІЙ КОРІ ТА ПОЛІ ГІПОКАМПА CA1 НА НЕПОВНУ ГЛОБАЛЬНУ ІШЕМІЮ-РЕПЕРFUЗІЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ЩУРІВ ІЗ КИШЕЧНИМ ДИСБАКТЕРІОЗОМ 205	<i>S. Tkachuk, S. Kyslytsia, O. Tkachuk</i> EARLY IMMEDIATE GENE C-FOS EXPRESSION IN THE PREFRONTAL CORTEX AND HIPPOCAMPAL CA1 AREA IN RESPONSE TO INCOMPLETE GLOBAL CEREBRAL ISCHEMIA-REPERFUSION IN RATS WITH INTESTINAL DYSBIOSIS 205
<i>Н. М. Каспрук, С. О. Батрановська, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук, Т. М. Унгуєрян, А. Є. Петрюк</i> ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ НА ПОЄДНАНУ ПАТОЛОГІЮ: БРАДИКІНІН-ОПОСЕРЕДКОВАНІ РЕАКЦІЇ 213	<i>N. Kaspruk, S. Batranovska, S. Melnychuk, T. Kopchuk, T. Unhuryan, A. Petriuk</i> SPECIFIC FEATURES OF ALLERGIC REACTIONS IN PATIENTS WITH COMORBIDITIES: BRADYKININ- MEDIATED REACTIONS 213
АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ	ANALYTICAL REVIEWS
<i>А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський</i> СТЕРОЇДИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА РИЗИКИ 221	<i>A. Menshykova, D. Dobryansky</i> STEROIDS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PRETERM INFANTS: EFFECTIVENESS AND RISKS 221
<i>Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова</i> НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ: ОБГОВОРЕННЯ ГОСТРИХ ПИТАНЬ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД, ЧАСТИНА 2) 228	<i>T. Znamenska, O. Vorobiova</i> NECROTIZING ENTEROCOLITIS: DISCUSSION OF ACUTE ISSUES (LITERATURE REVIEW, PART 2) 228

<i>Н. В. Банадыга</i> СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	233	<i>N. Banadyha</i> CURRENT STATUS OF ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW).....	233
<i>Я. Пенішкевич, С. Риков, К. Гріжимальська, С. Каратєєва,</i> <i>І. Шаргородська, Н. Дідик</i> ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА НЕОБХІДНОСТІ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ У ЛІКУВАННІ ОРБИТАЛЬНОГО ЦЕЛЮЛІТУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	239	<i>Ya. Penishkevych, S. Rykov, K. Hrizhymalska, S. Karatieieva,</i> <i>I. Shargorodska, N. Didyk</i> RATIONALE FOR AN INDIVIDUALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF ORBITAL CELLULITIS IN CHILDREN: A REVIEW	239
<i>Ш. Мухамедова, Ш. Ганієва, О. Бобоева, Д. Хайотова</i> СУЧАСНІ ІМУНОЛОГІЧНІ ТА БІОМОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ	246	<i>Sh. Mukhamedova, Sh. Ganiyeva, O. Boboyeva, D. Hayotova</i> MODERN IMMUNOLOGICAL AND BIOMOLECULAR FOUNDATIONS OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN	246

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>І. І. Редько, А. Ю. Лобанов, Ю. Б. Токарева</i> ВРОДЖЕНА ГАЛАКТОЗЕМІЯ В ПРАКТИЦІ НЕОНАТОЛОГА (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК).....	255
<i>Н. І. Токарчук, Т. В. Чеботун, О. А. Моравська,</i> <i>Г. С. Гумінська, Л. П. Станіславчук, Л. С. Старинець</i> СИНДРОМ ІМУНОДИСРЕГУЛЯЦІЇ, ПОЛІЕНДОКРИНОПАТІЇ ТА ЕНТЕРОПАТІЇ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З Х-ХРОМОСОМОЮ (ІРЕХ-СИНДРОМ): ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНЕ КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ	260
<i>І. М. Несіна, І. В. Ксьонз, О. Я. Ткаченко, О. А. Пода,</i> <i>Л. М. Бубир, Т. О. Крючко</i> КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД МАНІФЕСТАЦІЇ ЕНТЕРОПАТІЇ З ВТРАТОЮ БІЛКУ У ДИТИНИ З БЕЗОАРОМ ШЛУНКУ ТА КИШЕЧНИКУ	271
ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ	277

CASE REPORTS

<i>I. Redko, A. Lobanov, Yu. Tokareva</i> CONGENITAL GALACTOSEMIA IN NEONATAL PRACTICE: A CLINICAL CASE REPORT	255
<i>N. Tokarchuk, T. Chekotun, O. Moravska, G. Guminska,</i> <i>L. Stanislavchuk, L. Starynets</i> IMMUNE DYSREGULATION, POLYENDOCRINOPATHY, AND ENTEROPATHY, X-LINKED (IPEX SYNDROME): A REVIEW OF THE LITERATURE AND AN ORIGINAL CLINICAL OBSERVATION	260
<i>I. Nesina, I. Ksenz, O. Tkachenko, O. Poda, L. Buby,</i> <i>T. Kryuchko</i> CLINICAL EXAMPLE OF MANIFESTATION OF PROTEIN-LOSING ENTEROPATHY IN A CHILD WITH GASTRIC AND INTESTINAL BEZOAR	271
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS	277

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

УДК: 616.94-02:618.7-053.31:355.1(477.83)»2022/2024»
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.1

СЕПСИС НОВОНАРОДЖЕНИХ ЯК ІНДИКАТОР ІНФЕКЦІЙНОГО ТЯГАРЯ ПІД ЧАС ВІЙНИ: ДАНІ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ (2022-2024)

М. Кісельова¹, С.-С. Якимович¹, І. Чайка²

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»¹,
Львівський обласний інформаційно – аналітичний центр медичної статистики²
(м. Львів, Україна)

Резюме.

Воєнний стан в Україні зумовив масштабні зміни у системі охорони здоров'я, зокрема в сфері перинатальної допомоги. Переміщення вагітних жінок із зон бойових дій до західних регіонів, обмеження доступу до антенатального спостереження, порушення профілактики інфекцій призвели до зростання ризиків для новонароджених, особливо у вразливих групах (недоношені, маловагові діти). Одним із ключових індикаторів цього навантаження є частота бактеріального сепсису у новонароджених, який часто має внутрішньоутробне походження.

Мета. Вивчити динаміку та статистичні взаємозв'язки частоти бактеріального сепсису у новонароджених у Львівській області протягом 2022-2024 років у контексті воєнного стану, та визначити можливі клініко-епідеміологічні чинники зростання інфекційного тягаря.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз офіційної статистичної звітності (форма № 21-а МОЗ України) за 2022-2024 роки. Оцінено абсолютну та відносну частоту випадків сепсису новонароджених (МКХ-10, код P36), розподіл за масою тіла при народженні, ранню неонатальну смертність, кількість пологів з масивною кровотечею (≥ 1000 мл), частоту кесарських розтинів. Статистичний аналіз включав описову статистику та кореляційний аналіз. Дані були представлені у вигляді абсолютних значень, відсотків та медіани з інтерквартильним розмахом. Кореляції оцінювалися за допомогою коефіцієнта Пірсона або Кендалла, залежно від ситуації. Категоріальні змінні порівнювалися за допомогою критерію хі-квадрат або точного критерію Фішера. Статистична значущість була встановлена на рівні $p < 0,05$.

Результати. Частота сепсису новонароджених зросла з 0,8% у 2022 році до 3,3% у 2024 році. У 2024 році 96% випадків траплялися серед дітей з масою < 2500 г. Виявлено сильну позитивну кореляцію між кількістю випадків сепсису та: пологами з крововтратою ≥ 1000 мл ($r = 0,96$), кількістю кесарських розтинів ($r = 0,88$), ранньою неонатальною смертністю ($r = 0,94$). Ці зв'язки свідчать про мультифакторну природу росту інфекційного ризику, в основі якого – комбінація клінічних, організаційних та соціальних факторів.

Висновки. Отримані результати свідчать про суттєве посилення інфекційного навантаження серед новонароджених в умовах війни, особливо у групі недоношених дітей. Зростання частоти бактеріального сепсису вимагає перегляду протоколів профілактики, підвищення готовності перинатальних центрів у регіонах-перевантаження, а також розширення скринінгу внутрішньоутробного інфокування у вагітних. Представлені статистичні дані можуть бути використані як доказова база для подальших клінічних досліджень та планування заходів системи громадського здоров'я.

Ключові слова: сепсис новонароджених; внутрішньоутробні інфекції; перинатальні ускладнення; війна; масова міграція; недоношеність; кровотечі; кесарський розтин; неонатальна смертність; Україна.

Вступ

Війна в Україні спричинила масштабні зміни в системі охорони здоров'я, особливо вплинувши на надання перинатальної допомоги. Бойові дії та воєнний стан призвели до руйнування медичної інфраструктури та переміщення мільйонів людей, серед яких переважають жінки і діти [1,2].

За оцінками ВООЗ, на різних етапах конфлікту в Україні одночасно перебували близько 265 тисяч вагітних жінок, при цьому фіксувалося приблизно 1000 пологів щодня [3].

В умовах обмеженого доступу до медичної допомоги ці пологи відбувалися на тлі дефіциту лікарів, медикаментів та навіть базових ресурсів (зокрема, медичного кисню) [1, 2], що створило критичні ризики для матерів і новонароджених. У ВООЗ попереджали,

що порушення антенатального спостереження та медичного забезпечення підвищують імовірність небезпечних ускладнень під час вагітності та пологів [3]. Вже до весни 2022 року міжнародні організації (ВООЗ, ЮНІСЕФ, ЮНФПА) відзначали стрімке зростання потреб у перинатальній допомозі: лише за перші два тижні війни в країні народилося понад 4 300 немовлят і очікувалося близько 80 000 нових пологів упродовж наступних трьох місяців [2,1]. Ці цифри засвідчують, що навіть у воєнний час народження дітей не припиняється, а отже, система охорони здоров'я мусить адаптуватися до нових викликів.

Перинатальні ризики в умовах війни.

Початок повномасштабного російського вторгнення та запровадження воєнного стану в Україні суттєво вплинули на перебіг вагітностей і стан новонародже-

них. За даними UNICEF, кількість народжень в Україні суттєво знизилась у 2022-2023 роках порівняно з довоєнним періодом: з 273 772 у 2021 році до 187 387 у 2023 [4]. Це частково пояснюється евакуацією вагітних за кордон у перші місяці конфлікту та загальним спадом народжуваності. Водночас у структурі пологів України під час війни спостерігається зростання частки передчасних пологів у регіонах, що зазнали найбільшого впливу бойових дій. Причинами цього вважають як фізичний і емоційний стрес, так і погіршення доступу до своєчасної допологової опіки [5]. За даними звітів у сфері громадського здоров'я, воєнний стрес і порушення доступу до медичної допомоги асоціюються зі зростанням частоти передчасних пологів [6]. Недоношені діти мають значно вищий ризик неонатальних ускладнень, зокрема дихальних розладів, інфекцій та неврологічних проблем, що потребують інтенсивної терапії [7]. Окрім того, порушення планових медичних оглядів під час вагітності призвели до несвоєчасного виявлення і лікування інфекцій у матерів. Як наслідок, за час війни відзначено зростання випадків інфекційних ускладнень вагітності: наприклад, частота сифілісу серед жінок збільшилася з 2,7 до 3,2 на 100 тис. жіночого населення, підвищилася частота анемії вагітних (з 24,8% до 26,7%), а частина вагітностей завершилася викиднями (показник невиношування збільшився з 6,2% до 6,7%). Ці факти відображають загальну тенденцію – перинатальна захворюваність і смертність мали тенденцію до зростання. За оцінками фахівців, частка дітей, що народжуються хворими або з патологіями, суттєво зросла під час воєнного стану – з ~197 до 269 на 1000 живонароджених [8].

Однією з найбільш вагомих проблем сучасної неонатології є інфекційна патологія плода та новонародженого. Частота даної патології збільшилася, що зумовлено підвищенням інфікованості жінок фертильного віку збудниками, здатними викликати внутрішньоутробні інфекції плода, та частково – за рахунок покращення лабораторної діагностики зазначених станів. Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) займають до 80% у структурі неонатальної смертності. Внутрішньоутробні інфекції обумовлюють невиношування вагітності, передчасні пологи, мертвонародження, анембріонію, вроджені вади розвитку, можуть бути причиною народження дітей-інвалідів. Клінічні прояви інфекції при народженні можуть бути неспецифічними, що в разі відсутності етіологічної діагностики значно ускладнює лікування та може визначати несприятливий прогноз для подальшого розвитку дитини [7,9,10].

Внутрішньоутробна інфекція – це інфекційний стан плода або новонародженого, що виникає внаслідок передачі збудника від матері під час вагітності (антенатально) через плаценту, інфіковані навколоплідні води або інші шляхи.

Неонатальний бактеріальний сепсис – це системна запальна відповідь організму новонародженого на бактеріальну інфекцію з наявністю мікроорганізмів у крові або тканинах, що проявляється клінічно у перші дні життя і поділяється на: ранній сепсис (перші 72 години життя) – найчастіше обумовлений вертикальною

(перинатальною або внутрішньоутробною) передачею бактерій від матері та пізній сепсис (після 72 годин) – часто пов'язаний із госпітальним інфікуванням.

Ранній неонатальний сепсис, зокрема викликаний *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* чи *Listeria monocytogenes*, у багатьох випадках є клінічним постнатальним проявом ВУІ, що виникла ще в антенатальному або інтранатальному періоді. Його наявність, особливо у недоношених або маловагових дітей, вважається індикатором неадекватної профілактики інфекцій у період вагітності та під час пологів [7].

Отже, в умовах гуманітарної кризи питання інфекційної безпеки матері та плода постало як критично важливе.

Львівщина як регіон підвищеного навантаження.

Особливого значення набуває моніторинг перинатальних показників у відносно безпечних регіонах України, які прийняли найбільше переміщених вагітних. За даними офіційної статистичної звітності МОЗ України (форма № 21-а), проаналізованої в межах дослідження, Львівська область стала одним із ключових центрів медичної евакуації вагітних з прифронтових територій. У 2022-2023 роках у західних регіонах України спостерігалось зростання кількості пологів, що свідчить про перерозподіл перинатального навантаження в умовах воєнного стану. Зокрема, у Львівській області за дев'ять місяців війни відбулося близько 14 000 пологів, тоді як у довоєнні періоди цей показник становив лише 1 500-2 000. Подібна ситуація спостерігалася і в сусідніх областях (Волинській, Івано-Франківській, Закарпатській), що стали тилловими для медичної евакуації вагітних. До Львова прибували жінки зі складними патологіями вагітності, які потребували спеціалізованого медичного нагляду й допомоги високого рівня. Це вимагало швидкого розширення ресурсів: відділення інтенсивної терапії новонароджених у львівських лікарнях довелося збільшувати удвічі аби забезпечити рятівну допомогу передчасно народженим та хворим немовлятам [11]. В таких умовах частота внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених стала одним з індикаторів ефективності перинатальної допомоги. Збільшення випадків ВУІ може сигналізувати про напруженість у системі: потенційно це відображає як вищий рівень інфікованості матерів (через відсутність належної профілактики чи лікування під час вагітності), так і перевантаженість неонатальних стаціонарів, де складніше забезпечити належний інфекційний контроль. Тому Львівщина, як регіон з піковим навантаженням вагітними переселенками, потребує особливо уважного епідеміологічного нагляду за здоров'ям новонароджених [12,13].

Актуальність теми для педіатрії та громадського здоров'я.

Моніторинг частоти внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених, народжених під час воєнного стану, є надзвичайно важливим з огляду на клінічну та суспільну значущість.

По-перше, для неонатології та педіатрії це дозволяє оцінити реальний вплив війни на найбільш уразливу категорію пацієнтів – новонароджених дітей. ВУІ є

причиною важких станів (неонатальний сепсис, пневмонії, менінгіти, вроджені вади розвитку при TORCH-інфекціях тощо) і значної частки ранньої неонатальної смертності [14]. Виявлення зростання частоти таких інфекцій сигналізує про необхідність корекції медичних підходів: посилення інфекційного контролю у пологових будинках і реанімаціях, впровадження скринінгових програм для вагітних (на ВІЛ, сифіліс, гепатити, стрептокок тощо) та забезпечення своєчасного лікування виявлених інфекцій [7,9]. По-друге, з точки зору громадського здоров'я України, результати такого моніторингу служать індикатором стійкості системи охорони здоров'я в умовах кризи. Якщо частота внутрішньоутробних інфекцій зростає, це вказує на прогалини в доступі до медичної допомоги, профілактики та освіти населення, які потребують негайного реагування на державному рівні. Навпаки, успішний контроль цього показника навіть під час війни свідчатиме про ефективність заходів підтримки матерів і дітей, впроваджених МОЗ за підтримки міжнародних партнерів (ВООЗ, ЮНІСЕФ тощо).

Отже, дослідження частоти ВУІ у дітей, народжених у воєнний час, є своєчасним і важливим. Воно допоможе розробити практичні рекомендації для покращення перинатальної допомоги в екстремальних умовах, що зрештою сприятиме збереженню життя і здоров'я наступного покоління українців.

Метою нашого дослідження стало вивчення та проведення порівняльного аналізу частоти внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених, народжених у Львівській області в умовах воєнного стану, з метою визначення змін інфекційного тягаря, виявлення потенційних факторів ризику та оцінки впливу воєнних умов на перинатальне здоров'я.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні використано дані статистичної звітності за формою № 21-а «Звіт про використання ліжкового фонду та роботу стаціонару» у розрізі Львівської області за 2022, 2023 та 2024 роки. Аналіз проводився на підставі таблиць № 2210, 2211, 2245 та 2250, що містять інформацію про структуру пологів, перинатальні ускладнення, народжених хворими новонароджених, захворюваність у перші дні життя, а також показники неонатальної смертності. Для стандартизації показників виконано розрахунок частоти бактеріального сепсису на 1000 живонароджених. Частота обчислювалася як відношення кількості випадків Р36 до загальної кількості живонароджених у відповідному році, помножене на 1000.

Об'єктом дослідження стали: кількість живонароджених дітей (усі вагові категорії), кількість випадків бактеріального сепсису новонароджених (код Р36 за МКХ-10) як маркер внутрішньоутробних інфекцій, кількість пологів з крововтратою ≥ 1000 мл, кількість операцій кесарського розтину, кількість новонароджених, що народилися хворими або захворіли у пологовому стаціонарі, кількість дітей, які померли у перші 0-6 діб (168 годин) життя.

Методологія дослідження включала описову статистику визначення абсолютних показників, частоти сепсису на 1000 живонароджених, частки випадків серед дітей з масою тіла < 2500 г.; проведення попарного лінійного кореляційного аналізу (Pearson's r) для оцінки статистичних зв'язків між частотою сепсису новонароджених та іншими клінічними та акушерськими показниками (зокрема, маса тіла при народженні, кількість новонароджених із патологією, смертність у перші 168 годин, кількість ускладнених пологів та оперативних втручань). А саме, у дослідженні проведено кореляційний аналіз залежностей між кількістю випадків бактеріального сепсису новонароджених (код Р36 за МКХ-10) та такими чинниками, як маса тіла при народженні (< 2500 г та ≥ 2500 г), кількість новонароджених, які народилися хворими або захворіли у перші дні життя, а також кількість померлих у перші 0-6 діб (168 годин) життя. Порогом статистичної значущості для інтерпретації кореляцій було прийнято: $r \geq 0,7$ – сильна кореляція, $r = 0,4-0,69$ – помірна, $r < 0,4$ – слабка.

Статистичний аналіз включав описову статистику та кореляційний аналіз. Дані були представлені у вигляді абсолютних значень, відсотків та медіани з інтерквартильним розмахом. Кореляції оцінювалися за допомогою коефіцієнта Пірсона або Кендалла, залежно від ситуації. Категоріальні змінні порівнювалися за допомогою критерію χ^2 -квадрат або точного критерію Фішера. Статистична значущість була встановлена на рівні $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У 2022 р. було зареєстровано 17 170 живонароджених та 13 випадків бактеріального сепсису новонароджених. У 2023 р. – 16 275 живонароджених і 22 випадки відповідно. У 2024 р. – 15 587 живонароджених та 52 випадки Р36. Отримані результати свідчать про поступове зростання частоти внутрішньоутробних інфекцій у динаміці.

Зокрема, у 2022 р. показник становив близько 0,8 на 1000 живонароджених, у 2023 р. – 1,4 на 1000, тоді як у 2024 р. він зріс до 3,3 на 1000 живонароджених. Така тенденція демонструє більш ніж чотириразове підвищення частоти бактеріального сепсису новонароджених протягом трирічного періоду.

Якщо розглядати 2022-2024 роки як період воєнного стану, то порівняльний аналіз показує, що загальна кількість пологів/живонароджених у Львівській області поступово зменшується (приблизно на 5% у 2023 році порівняно з 2022-м і приблизно на 9% у 2024-му порівняно з 2022-м). На цьому фоні абсолютна кількість випадків бактеріального сепсису новонародженого, маркера внутрішньоутробної/ранньої інфекції, зростає від 13 (2022 р.) до 22 (2023 р.) і 52 (2024 р.), тобто у 4 рази між 2022 і 2024 роками.

Частота сепсису на 1000 живонароджених зростає ще виразніше: приблизно з 0,8 до 1,4 і далі до 3,3 на 1000. Це означає, що ризик внутрішньоутробної/ранньої інфекції за три роки збільшився більш ніж утричі, незважаючи на зменшення кількості пологів.

Частка сепсису серед усіх новонароджених, які народились хворими чи захворіли (рядок «Усього дітей» у таблиці 2250), також зростає: приблизно з 0,36% у 2022 році до 0,53% у 2023-му та понад 1,2% у 2024-му. Сепсис серед усіх новонароджених, які народились хворими чи захворіли, безпосередньо залежить від маси тіла при народженні. У 2022 році $\approx 77\%$ випадків сепсису припадає на дітей з масою < 2500 г. У 2023 році – близько 68% випадків – також серед дітей з малою масою тіла при народженні. У 2024 році частка дітей < 2500 г серед випадків сепсису сягає $\approx 96\%$, тобто майже всі випадки бактеріального сепсису реєструються у групі недоношених або дітей з малою масою тіла.

Це дозволяє зробити обґрунтований висновок, що в умовах воєнного стану внутрішньоутробні інфекції, які маніфестують як ранній неонатальний сепсис, дедалі більше концентруються в групі найбільш вразливих новонароджених – недоношених та/або з дітей з малою масою тіла при народженні.

Таким чином, на підставі звітів форми № 21-а за 2022-2024 роки по Львівській області можна констатувати, що під час воєнного стану: загальна кількість

пологів і живонароджених у регіоні зменшується; при цьому абсолютна та відносна частота внутрішньоутробних інфекцій, які в даному аналізі ідентифікуються через показник «бактеріальний сепсис новонародженого (P36)», впевнено зростає.

Найбільш виражене зростання спостерігається у 2024 році, коли частота сепсису досягає приблизно 3,3 випадків на 1000 живонароджених, що більш ніж утричі перевищує показник 2022 року; переважна більшість випадків внутрішньоутробних інфекцій припадає на новонароджених з малою масою тіла при народженні, а у 2024 році цей зв'язок стає максимально вираженим. Ці дані свідчать про суттєве посилення інфекційного тягаря у найбільш вразливих новонароджених в умовах воєнного стану й можуть бути використані як статистичне обґрунтування для поглибленого клінічного аналізу причин (погіршення антенатального спостереження, міграція, стрес, переважання перинатальних центрів тощо) та планування профілактичних заходів.

На основі кореляційного аналізу захворюваності на бактеріальний сепсис серед новонароджених (2022-2024) виявлено такі ключові зв'язки (рис. 1):

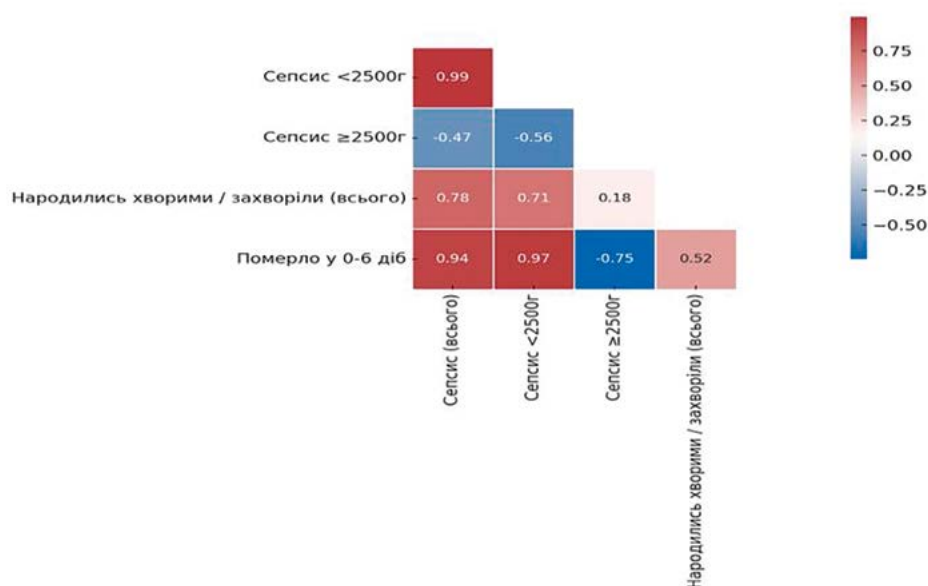


Рис. 1. Результати кореляційного аналізу за Пірсоном між випадками неонатального сепсису та смертності новонароджених у Львівській області за 2022-2024 рр. у Львівській області.

Визначалась сильна позитивна кореляція між загальною кількістю випадків сепсису та кількістю сепсису у дітей з масою < 2500 г ($r \approx 0,99$): майже всі випадки зосереджені серед недоношених або маловагових. Помірна кореляція виявлена між сепсисом і кількістю новонароджених, що народились хворими або захворіли: $r \approx 0,91$; між кількістю випадків сепсису та смертністю у перші 0-6 діб ($r \approx 0,83$): зростання випадків сепсису пов'язане з більшою ранньою смертністю. Бактерійний сепсис як прояв внутрішньоутробної інфекції у новонароджених з масою тіла ≥ 2500 г має дуже слабку або негативну кореляцію з іншими змінними, що підтверджує: більшість випадків сепсису реєструється серед дітей з низькою масою тіла при народженні.

Таким чином, бактеріальний сепсис у новонароджених тісно пов'язаний із народженням дитини з низькою масою тіла. Його частота також співвідноситься зі збільшенням випадків ранньої неонатальної смертності та загальною кількістю дітей, які народжуються хворими. Це підкреслює необхідність раннього виявлення інфекцій у групі ризику – передусім серед недоношених.

Відомо, що обтяження материнського анамнезу не тільки інфекційними чинниками перинатального ризику для новонароджених, а й розвитком станів, що призводять до гострої гіпоксії плода, може впливати на розвиток клінічних форм внутрішньоутробної інфекції [7] (рис. 2):

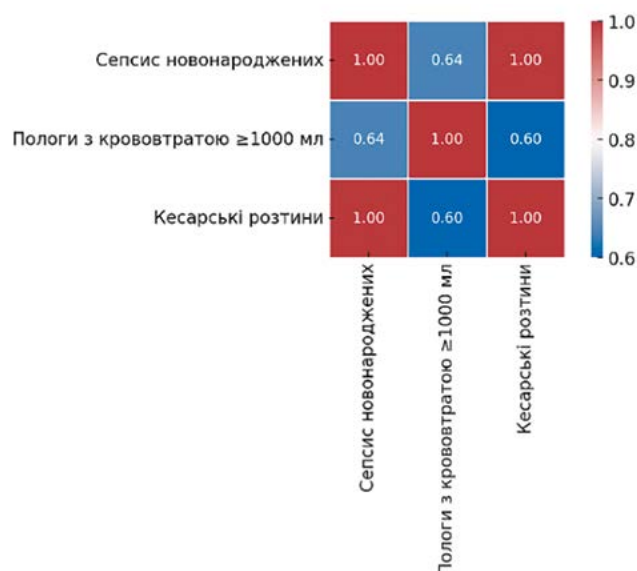


Рис. 2. Результати кореляційного аналізу за Пірсоном між випадками неонатального сепсису та крововтрати у матерів понад 1000 мл та кесарським розтином у Львівській області за 2022-2024 рр.

Результати проведеного кореляційного аналізу показали зв'язки між: кількістю випадків бактеріального сепсису новонароджених, пологами з крововтратою ≥ 1000 мл, кількістю операцій кесаревого розтину.

Таким чином, сильна позитивна кореляція між сепсисом новонароджених і кількістю пологів з кровотечею ≥ 1000 мл ($r \approx 0,96$) – це може свідчити про те, що важкі ускладнення під час пологів створюють умови для підвищеного ризику інфікування плода або новонародженого. Помірна позитивна кореляція між сепсисом і кількістю кесарських розтинів ($r \approx 0,88$) – ймовірно пов'язана з вищим рівнем інтервенцій, госпіталізацій в умовах високого ризику або недоношеності. Ці показники підтримують гіпотезу про зв'язок між ускладненими пологами (кровотечі, оперативні втручання) та збільшенням частоти внутрішньоутробних/неонатальних інфекцій.

Отримані статистичні дані переконливо свідчать про посилення інфекційного тягаря серед новонароджених у Львівській області впродовж 2022-2024 років – періоду дії воєнного стану в Україні. Найбільш яскраво це проявляється у зростанні частоти бактеріального сепсису новонароджених: з 13 випадків у 2022 році (0,8‰) до 52 випадків у 2024-му (3,3‰) – тобто понад у чотири рази. Показово, що понад 95% випадків сепсису у 2024 році припадало на новонароджених з масою тіла < 2500 г, що вказує на надзвичайну вразливість саме цієї групи дітей.

Результати кореляційного аналізу додатково підкреслюють значущість цього феномену. Було виявлено сильну позитивну кореляцію між сепсисом новонароджених та пологами з масивною крововтратою (≥ 1000 мл, $r \approx 0.96$), а також з частотою кесарських розтинів ($r \approx 0.88$). Такий зв'язок може свідчити про спільне підґрунтя ускладнень у матері й дитини, включаючи передчасні пологи, оперативні втручання, зниження антенатального контролю тощо. Крім того, спостерігалася позитивна кореляція між випадками

сепсису та ранньою неонатальною смертністю (0-6 діб, $r \approx 0.94$), що лише підсилює клінічну значущість проблеми.

Серед потенційних причин зростання інфекційного навантаження можна виділити кілька ключових факторів: погіршення антенатального спостереження під впливом військових дій, примусової евакуації, руйнування медичних закладів і нестачі фахівців, які призвели до того, що багато вагітних не проходили повноцінне допологове обстеження та лікування. Це підвищує ризик невиявлених урогенітальних інфекцій, що можуть передаватися плоду внутрішньоутробно [2].

Подібні закономірності описані в міжнародних дослідженнях, які демонструють, що збройні конфлікти асоціюються зі зростанням материнської та неонатальної смертності, а також із порушенням доступу до якісної акушерської допомоги [15,16].

Масове переміщення вагітних жінок до західних регіонів, зокрема до Львівської області, зумовила перевантаження локальних перинатальних центрів. Це не лише збільшило кількість пологів, але й спричинило труднощі у своєчасній госпіталізації, скринінгу та ізоляції груп ризику [10].

Психоемоційний стрес вагітних і породіль, обумовлений тривалими сиренами, відсутністю партнерських пологів, роз'єднанням родин і невизначеністю майбутнього, є доведеним фактором, що підвищує ризик передчасного народження дитини [15,17]. Відомо, що недоношені новонароджені мають значно вищу схильність до розвитку інфекційних ускладнень, зокрема неонатального сепсису [14]. Перевантаження неонатальних відділень, що зменшує можливість суворого дотримання протоколів антисептики, раннього виявлення інфекцій і своєчасного призначення емпіричної антибіотикотерапії [8,13].

Таким чином, отримані результати можуть бути використані як статистичне обґрунтування для погли-

бленого клінічного аналізу причин підвищення рівня неонатальних інфекцій, а також для розробки пріоритетних профілактичних заходів. Серед них доцільно виокремити: відновлення та посилення системи антенатального скринінгу у жінок із груп ризику; переоснащення перинатальних центрів у регіонах підвищеного навантаження, зокрема відділень інтенсивної терапії новонароджених [18]; впровадження обов'язкових скринінгових протоколів на ВУІ у недоношених; регулярне навчання персоналу з питань інфекційного контролю, антибіотикотерапії та менеджменту сепсису; створення регіональних реєстрів внутрішньоутробних інфекцій для покращення епідагляду.

У підсумку, виклики воєнного стану оголили слабкі місця в організації перинатальної допомоги та одночасно дали змогу сфокусуватися на найвразливішій групі – недоношених новонароджених з інфекційними ускладненнями, які потребують особливої уваги з боку державної системи охорони здоров'я [19].

Висновки

1. У ході дослідження частоти внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених, які народились у Львівській області в умовах воєнного стану, виявлено низку тривожних тенденцій: частота бактеріального сепсису новонароджених (як сурогатного маркера ВУІ) значно зросла за 2022-2024 рр. з 0,8 до 3,3 випадків на 1000 живонароджених; більшість випадків сепсису трапляється серед новонароджених з масою тіла < 2500 г, що свідчить про високий ризик інфекцій у недоношених; існує сильна кореляція між сепсисом і ускладненнями пологів у матері: кровотечі ≥ 1000 мл ($r \approx 0.96$) та кесарські розтини ($r \approx 0.88$).

2. Показано зв'язок між зростанням сепсису і ранньою неонатальною смертністю, що підкреслює клінічну значущість проблеми.

3. Отримані дані підтверджують суттєве посилення інфекційного тягаря серед найбільш вразливих новонароджених в умовах війни. Це зумовлює необхідність реорганізації підходів до антенатального спостереження, зміцнення неонатологічної інфраструктури та впровадження протиепідемічних стратегій у перинатальних закладах регіонів, які приймають евакуйованих вагітних.

Література:

1. Armitage R. War in Ukraine: the impacts on child health. Br J Gen Pract. 2022;72(719):272-3. DOI: <http://doi.org/10.3399/bjgp22X719621>
2. United Nations Population Fund. Stop attacks on health care in Ukraine. Statement [Internet]. UNFPA; 2022 [cited 2026 Jan 13]. Available from: <https://www.unfpa.org/press/stop-attacks-health-care-ukraine>
3. World Health Organization. Health situation update in Ukraine: report by the Director-General (as at 19 May 2022) [Internet]. Geneva: WHO; 2022[cited 2026 Jan 23]. Report No.: EB151/10. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_47b-en.pdf
4. United Nations Children's Fund. Ukraine Humanitarian Situation Report 2024 [Internet]. UNICEF; 2024[cited 2026 Jan 4]. Available from: <https://www.unicef.org/appeals/ukraine/situation-reports>
5. Cherepiekhina OA, Turbarova AV, Horshkova HV, Bulanov VA. Attitudes of pregnant Ukrainian women towards their child in the III trimester of pregnancy during wartime in Ukraine in relation to women's reproductive health (Podillia region). Reproduktyvne zdorov'ia zhinky. 2023;7:20-33. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292598>
6. Health Cluster Ukrainian. Public Health Situation Analysis (PHSA) – Long-form[Internet]. 2019[update 2022 Jul; cited 2026 Jan 3]. Available from: https://portal.phc.org.ua/media/who_file_additional_files_previews/PHSA_Ukraine_July2022_final.pdf
7. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Gomella's neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020. 1472 p.

Перспективи подальших досліджень

З огляду на отримані результати, доцільними напрямками майбутніх досліджень доцільно вважати наступні: поглиблений клінічний аналіз профілів ВУІ у новонароджених з ідентифікацією провідних збудників, шляхів інфікування та ефективності емпіричної терапії; вивчення факторів ризику ВУІ у вагітних в умовах міграції, стресу та перерваного медичного супроводу, оцінка ефективності антенатального скринінгу та його відповідності реальним клінічним потребам у регіонах з високим потоком переселенців; моніторинг впливу військового стану на зниження народжуваності та неонатальну летальність у розрізі інфекційної патології; удосконалення системи реєстрації та аналізу внутрішньоутробних інфекцій на національному рівні для підсилення складових епідагляду і профілактики. Такі дослідження дозволять не лише зрозуміти масштаби інфекційного навантаження в період війни, а й сформувати доказову базу для реформування практик охорони материнського й дитячого здоров'я в Україні.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті. Марія Кісельова – координація наукової роботи, організація процесу підготовки статті, первинне наукове та стилістичне редагування рукопису; Софія-Соломія Якимович – автор ідеї дослідження, систематизація зібраних даних, проведення статистичного аналізу, інтерпретація результатів, формування висновків; Ірина Чайка – експертний аналіз достовірності статистичних результатів, оцінка коректності їх трактування, верифікація наукових висновків.

Усі автори брали участь у підготовці остаточної версії рукопису, ознайомилися з його змістом та схвалили подання статті до публікації.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність реального або потенційного конфлікту інтересів, який міг би вплинути на результати дослідження, їх інтерпретацію або публікацію.

Джерела фінансування. Фінансування на проведення дослідження та підготовку рукопису не залучалося. Стаття не є замовною та виконана з ініціативи авторського колективу.

8. Antypkin YuH, Marushko RV, Dudina OO, Bondarenko NIu, Polians'ka LO. Kharakterystyka perynatal'noi dopomohy v Ukraini pid chas voiennoho stanu [Characteristics of perinatal care in Ukraine during martial law]. *Ukrains'kyi zhurnal Perynatolohiia ta Pediatriya*. 2024;4(100):12-8. DOI: [http://doi.org/10.15574/PP.2024.4\(100\).1221](http://doi.org/10.15574/PP.2024.4(100).1221) (in Ukrainian)
9. Dudnyk VM, Furman VH, Kutsak OV, Pasik VIu. Osoblyvosti klinichnykh proiaviv vnutrishn'outrobnoi infektsii u novonarodzhennykh (klinichnyi vypadok) [Features of clinical manifestations of intrauterine infection in newborns. Clinical case]. *Problems of clinical pediatrics*. 2023;1:46-52. DOI: <http://doi.org/10.24144/1998-6475.2023.59.46-52> (in Ukrainian)
10. Mogilevkina I, Khadzhynova N. War in Ukraine: Challenges for women's and perinatal health. *Sex Reprod Healthc*. 2022;32:100735. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.srhc.2022.100735>. PMID: 35605367.
11. Vezhnovets' TA, Korotkyi OV, Orabina TM, Hur'ianov VH, Herevykh NV, Hovsieiev DO, et al. Osoblyvosti orhanizatsii perynatal'noi dopomohy v Ukraini v umovakh voiennoho stanu [Features of the organization of perinatal care in Ukraine under the conditions of the state of martial]. *Reproductive Health of Woman*. 2024;8:9-16. DOI: <http://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2024.320071> (in Ukrainian)
12. Assessment Capacities Project. Ukraine: impact of the conflict on the healthcare system [Internet]. ACAPS; 2023 [cited 2026 Jan 18]. 13p. Available from: <https://www.acaps.org/en/countries/archives/detail/ukraine-impact-of-the-conflict-on-the-healthcare-system>
13. World Health Organization. Emergency in Ukraine: external situation report № 6, published 7 April 2022: reporting period: 31 March –6 April 2022. WHO; 2022[cited 2025 Dec 28]. 12p. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-5152-44915-64177>
14. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4). PMID: 28434651.
15. Bendavid E, Boerma T, Akseer N, Langer A, Malembaka EB, Okiro EA, et al. The effects of armed conflict on the health of women and children. *Lancet*. 2021;397(10273):522-32. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00131-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00131-8) PMID: 33503456; PMCID: PMC7612212.
16. Kotsadam A, Ostby G. Armed conflict and maternal mortality: A micro-level analysis of sub-Saharan Africa, 1989-2013. *Soc Sci Med*. 2019;239:112526. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.112526>. PMID: 31520880.
17. Riquelme-Gallego B, Ramos-Soberbio L, Leno-Duran E, Martínez-Vázquez S, Caparros-Gonzalez RA. Adverse fetal and neonatal impact of war conflicts during pregnancy: A systematic review. *IUBMB Life*. 2025;77(2): e70006. DOI: <http://doi.org/10.1002/iub.70006>. PMID: 39981676.
18. World Health Organization. WHO response to the Ukraine crisis: January 2023 bulletin [Internet]. WHO Regional Office for Europe; 2023[cited 2026 Jan 8]. 13p. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2023-6172-45937-68525>
19. Sennersten F, Frogh S, Pahlsson S, Wladis A, Alvinus A, Backstrom D. The Russo-Ukrainian War's toll on paediatric health during the first two years and future research directions: a scoping review. *Commun Med (Lond)*. 2025;5(1):431. DOI: <http://doi.org/10.1038/s43856-025-01190-1>. PMID: 41131347; PMCID: PMC12549923.

NEONATAL SEPSIS AS AN INDICATOR OF INFECTIOUS BURDEN DURING WARTIME: DATA FROM LVIV REGION (2022-2024),

M. Kiselova¹, S.-S. Yakymovych¹, I. Chaika²

**Danylo Halytsky Lviv National Medical University¹,
Lviv Regional Information and Analytical Center of Medical Statistics²
(Lviv, Ukraine)**

Summary.

Martial law in Ukraine has led to substantial modifications in the health care system, with particular impact on perinatal services. Relocation of pregnant women from combat zones to western regions, reduced access to antenatal care, and interruptions in infection control practices have heightened risks for neonates, most notably in preterm and low-birth-weight infants. Bacterial neonatal sepsis, frequently of intrauterine origin, represents a principal marker of this elevated infectious burden.

Objective. To analyse temporal trends and statistical relationships in the incidence of bacterial neonatal sepsis in Lviv Region from 2022 to 2024 under conditions of martial law, and to determine potential clinical and epidemiological contributors to the observed increase in infectious burden.

Materials and Methods. A retrospective review was conducted of official statistical reports issued by the Ministry of Health of Ukraine (Form No. 21-a) covering the years 2022-2024. Incidence rates (absolute and relative) of neonatal sepsis (ICD-10 code P36), distribution according to birth weight, early neonatal mortality, frequency of deliveries complicated by massive haemorrhage (≥ 1000 mL), and caesarean section rates were examined. Descriptive statistics were calculated, and pairwise correlation analysis (Pearson r) was performed. Results were presented graphically. Data management and analysis were carried out using Python 3.10, with pandas employed for data organisation and initial processing, and seaborn and matplotlib used for visualisation. A correlation matrix was generated and displayed as a heatmap. The analytical outcomes were applied to evaluate the hypothesis that wartime conditions have contributed to rising rates of infectious morbidity among newborns in a region subject to increased perinatal load.

Results. The incidence of neonatal sepsis increased from 0.8‰ in 2022 to 3.3‰ in 2024. In 2024, 96% of cases were recorded in infants with birth weight < 2500 g. Strong positive correlations were found between the number of neonatal sepsis cases and the number of deliveries with blood loss ≥ 1000 mL ($r = 0.96$), the number of caesarean sections ($r = 0.88$), and early neonatal mortality ($r = 0.94$). These relationships indicate a multifactorial elevation of infectious risk resulting from the interplay of clinical, organisational, and social determinants.

Conclusions. The results demonstrate a pronounced escalation of infectious burden among neonates during wartime, with particular prominence among preterm infants. The documented rise in bacterial neonatal sepsis incidence underscores the requirement for updated prevention strategies, strengthened readiness of perinatal facilities in heavily affected regions, and broadened antenatal screening for intrauterine infections. The reported data may serve as supporting evidence for subsequent clinical studies and public health policy development.

Keywords: Neonatal Sepsis; Intrauterine Infections; Perinatal Complications; War; Mass Migration; Prematurity; Hemorrhage; Cesarean Section; Neonatal Mortality; Ukraine.

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: maria.kiselova@hotmail.com

ORCID: <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>

Якимович Софія-Соломія Назарівна – асистент кафедри педіатрії і неонатології ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (м. Львів, Україна)

e-mail: sofayakymovych@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7401-9750>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/PKF-7534-2026>

Чайка Ірина Володимирівна – заступник директора з медичної роботи КНП «Львівський обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики» Львівської обласної ради (м. Львів, Україна)

e-mail: lvivphc.zast@gmail.com

Contact Information:

Mariia Kiselova – 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: maria.kiselova@hotmail.com

ORCID: <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>

Sofia-Solomiia Yakymovych – Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology, FPGE (faculty of postgraduate education), Danylo Halytskyi Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

e-mail: sofayakymovych@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7401-9750>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/PKF-7534-2026>

Iryna Chaika – Deputy Director for Medical Work at the Lviv Regional Council's Lviv Regional Information and Analytical Centre for Medical Statistics (Lviv, Ukraine)

e-mail: lvivphc.zast@gmail.com

Поступило до редакції: 6 січня 2026 р.
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
Опубліковано: 27 березня 2026 р.



УДК: 616.24-002.4-08-053.2-06:[616.9:578.834

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.2

О. М. Охотнікова¹, Т. М. Ткачова¹,
О. І. Усова¹, О. В. Метленко², В. В. Демидов²

Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України¹
Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит»
МОЗ України²
(м. Київ, Україна)

АНАЛІЗ ДОСВІДУ ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ З НЕКРОТИЧНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ, ЯКІ БУЛИ ГОСПІТАЛІЗОВАНІ ДО НДСЛ «ОХМАТДИТ» В ПОСТЕПІДЕМІЧНОМУ ПЕРІОДІ ІНФЕКЦІЇ COVID-19

Резюме.

У статті проведений аналіз випадків госпіталізації дітей з позалікарняною пневмонією (ПП) та з їх ускладненими формами – некротичними пневмоніями (НП) в НДСЛ «Охматдит» у постепідемічний період інфекції COVID-19. Виявлено підвищення числа госпіталізацій з приводу ПП майже в 3 рази.

Мета роботи: проаналізувати дані світового і результати власного досвіду ведення дітей з НП, які були госпіталізовані до НДСЛ «Охматдит» з початку 2023 року по середину 2024 року, з метою визначення ранніх ознак ускладненого перебігу ПП та покращення результатів лікування ПП і НП.

Результати: Був проведений огляд іноземної літератури, а також ретроспективний аналіз 19 історій хвороб. Встановлено, що групу високого ризику щодо розвитку НП складають діти дошкільного та молодшого шкільного віку. Ускладнення НП спостерігалися у 89,5% (17 з 19) дітей: абсцес легені (10,5%), кіста легені (10,5%), ексудативний плеврит (21,1%), пневмогідроторакс (21,1%), піопневмоторакс (31,6%). Останні поєднувалися з бронхоплевральними норицями (52,6%). Усі випадки були успішно проліковані. Виходами лікування НП були: консолідації (15,8%), фіброателектази (36,8%), бульозно-кістозні зміни (10,5%), повне відновлення структури паренхіми легені (31,5%). Одній дитині проведено лобектомію через наявність множинних нориць. Запропоновано медичні заходи, які могли б зменшити тяжкість ускладнень ПП та тривалість лікування хворих в стаціонарі.

Ключові слова: діти; позалікарняна пневмонія; некротична пневмонія; вірусні інфекції; групи ризику; ускладнений перебіг некротичних пневмоній; спостереження; лікування.

Вступ

Некротична пневмонія (НП) у дітей (МКХ-10: J85.0) є тяжким захворюванням, для якого характерні тяжкі деструктивні зміни у паренхімі легень (гангрена частки, абсцес, бронхоплевральні нориці з подальшим розвитком пневмотораксу) та ускладнення, що пов'язані із залученням у запальний процес плеври (плеврит, емпієма плеври, пневмоторакс або піопневмоторакс). Гістологічна картина НП відповідає запаленню легень з консолідацією (ущільненням), некрозом і множинними дрібними порожнинами у легеневій паренхімі [15]. Недостатня перфузія в осередку запалення ускладнює доставку антибіотиків за допомогою кровотоку, що призводить до розвитку неконтрольованого перебігу інфекції та розвитку сепсису [17]. Запідозрити НП слід у разі швидкого погіршення стану хворої дитини з розвитком симптоматики дихальної недостатності II-III ступенів, септичного шоку, при збереженні лихоманки $>38^{\circ}\text{C}$ та наростанні клінічних симптомів після, як мінімум, 72-х годин антибіотикотерапії, або при підозрі на кавітацію (утворення порожнин) на рентгенографічному зображенні легень [7, 10].

Ведення хворих на некротичну пневмонію є складним завданням, оскільки немає чітких рекомендацій щодо обстеження, лікування та спостереження за цими пацієнтами. Є невелика кількість повідомлень про ведення хворих на НП та аналіз ретроспективних досліджень з цього приводу [6, 16, 19].

У роботі N Chatha, D Fortin, KJ Bosma «Management of necrotizing pneumonia and pulmonary gangrene: A case series and review of the literature» (2014) [6] розглядають різні ускладнення тяжкого перебігу пневмонії, зокрема

абсцес легені, бронхоплевральні нориці, некротичну пневмонію з формуванням множинних мікроабсцесів та гангрену легені.

При абсцесах легені збудником зазвичай є анаеробні бактерії з ясенних щілин, тоді як при інших формах (некротичній пневмонії та легеневій гангрені) вони також можуть бути присутніми, хоча і не вважаються первинними збудниками і найчастіше викликаються *S. pneumoniae* і *S. aureus*, які можуть бути як чутливими до метициліну, так і резистентними до нього (MRSA – метицилін-резистентний *S. aureus*) та рідше штамми *Klebsiella pneumoniae* і *S. haemophilus*, *Ps. aeruginosa* [6]. Особливе занепокоєння викликає поява позалікарняного штаму MRSA, який продукує лейкоцидин Пантона-Валентайна-токсин, що призводить до ускладненого перебігу ПП – некротичної пневмонії зі швидким розповсюдженням запального процесу, аж до шоку і з високим рівнем смертності [3, 12]. Легенева гангрена частіше обумовлена грамнегативними мікроорганізмами, особливо *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*, але може виникати і внаслідок агресивної дії *S. pneumoniae* [6].

Простий абсцес [6, 18] легені формується протягом 7-14 днів прогресування НП. У пацієнтів зазвичай спостерігається млявий перебіг хвороби з тривалими продуктивним кашлем і лихоманкою, незважаючи на звичайні курси антибіотикотерапії. Рентгенологічне дослідження демонструє порожнину з повітряно-рідинним рівнем. Абсцес, як правило, спонтанно дрениється через найближчий бронх і розсмоктується протягом 6 тижнів при призначенні антибіотиків з анаеробним і полімікробним покриттям. Коли ж тривалий курс адекватної антибі-

отикотерапії є неефективним, тоді може бути проведено черезшкірне дренивання одинарного абсцесу легені. Однак частіше формуються бронхоплевральні нориці, які призводять до розвитку пневмопотораксу, і тоді дренивання гною відбувається у плевральну порожнину і виникає необхідність постановки плеврального дренажу.

Некротична пневмонія (НП) [6] рентгенологічно (комп'ютерна томографія (КТ) легень з контрастуванням) класифікується як осередкове запалення з відсутністю перфузії (відсутністю поглинання контрасту паренхімою) і формуванням мікроабсцесів. Протягом продовження некрозу легеневої тканини множинні дрібні абсцеси можуть зливатися, утворюючи більші за розмірами порожнини. При успішному антибактеріальному лікуванні НП на місці абсцесів залишаються порожнини в паренхімі легені, які у разі з'єднання з бронхом починають збільшуватися в розмірах і формувати кісти, що потребує подальшого хірургічного втручання.

У разі неефективності антибактеріальної терапії некротичний процес може прогресувати аж до гангрені. **Легенева гангрена** є найтяжчим варіантом деструкції паренхіми. Хоча некротична пневмонія та легенева гангрена співіснують в одній площині перебігу запального процесу, деякі автори [6, 19] проводять різницю між цими двома категоріями ускладнень на підставі ступеня некрозу і наявності тромбозу великих судин, який відіграє значну роль у патогенезі гангрені легені. Гангрена може бути визначена рентгенологічно як відсутність перфузії з центральним некрозом, що вражає більш ніж 50% частки. При гістологічному дослідженні можна побачити мікроорганізми у периваскулярній ділянці НП, тоді як при гангрені легені периваскулярна область позбавлена мікроорганізмів, але виявляється тромбоз як великих, так і дрібних легеневоїх артерій. Бронхіальні артерії можуть бути облітеровані, тромбовані або зруйновані [6].

Хоча рентгенологічно не завжди можливо відрізнити НП від гангрені легені, саме діагностика останньої полегшує прийняття рішення щодо хірургічного втручання. Загальновизнаним лікуванням гангрені легені є відповідна антимікробна терапія та хірургічне видалення ураженої частки легені [6].

Черезшкірне дренивання порожнини абсцесу часто описане в літературі [6, 19] як альтернатива лобектомії у разі неефективності лікування абсцесу консервативними методами. Проте черезшкірне дренивання не рекомендоване при НП з кількох причин. По-перше, черезшкірно введений катетер може дренивати локалізоване скопчення гною, але не видалить некротизовану паренхіматозну тканину, яка є відповідальною за системну запальну реакцію у хворих. Крім того, дренажі можуть закупорюватися некротичними масами. Нарешті, в цьому випадку існує підвищений ризик виникнення бронхоплевральних нориць і стійких пневмопотораксів. Тому у випадках НП, яка не піддається медикаментозній терапії, або у разі багаточасткової гангрені легені, необхідне видалення мертвих тканин.

Показаннями до хірургічної резекції паренхіми легені при гострих некротичних легеневоїх інфекціях є масивне кровохаркання та легенева гангрена [13]. НП, яка не піддається антибіотикотерапії, є додатковим потенційним показанням до хірургічного втручання.

Зростання рівня госпіталізації дітей з діагнозом «Позалікарняна пневмонія» та частки її ускладнених форм за даними статистичного відділу лікарні «Охматдит» за останні 10 років майже в 3 рази (ПП – з 27 випадків протягом 2014 року до 74 – у 2023 році; НП – з 5 до 17 випадків відповідно (за 2023 рік у відділенні торакальної хірургії проліковано 12 дітей, у відділенні гнійної хірургії – 5 хворих)) підштовхнуло авторів до вивчення міжнародного досвіду та аналізу власного досвіду ведення хворих з НП.

Мета дослідження: проаналізувати дані світового і результати власного досвіду ведення (терапевтичного і хірургічного лікування) дітей з НП, які були госпіталізовані до НДСЛ «Охматдит» з початку 2023 року по середину 2024 року, з метою визначення ранніх ознак ускладненого перебігу ПП у дітей та покращення результатів лікування ПП і НП.

Матеріали і методи.

Для вирішення поставлених завдань був проведений огляд іноземної літератури, а також ретроспективний аналіз історій хвороб за 2023 рік і першого півріччя 2024 року. Враховувалися стать, вік дітей, анамнез життя, анамнез хвороби: термін від перших симптомів до моменту госпіталізації, результати лабораторного обстеження, ведення хворої дитини на різних етапах надання медичної допомоги, результати інструментального обстеження (ультразвукового дослідження (УЗД), рентгенографії і КТ ОГК, бронхоскопія в динаміці), медикаментозна терапія, варіанти ускладнень, методи хірургічного втручання, кінцеві результати хвороби.

Результати досліджень та їх обговорення.

У 2023 році було госпіталізовано до відділення торакальної хірургії 12 дітей, серед них 8 хлопчиків та 4 дівчинки, віком від 1 року до 6 років. Середній вік становив 3 роки і 2 місяці. Залежно від сезону року розподіл госпіталізованих дітей склав: взимку – 1 дитина, навесні – 1 дитина, влітку – 3 дитини, восени – початок зими – 8 дітей. Пік частоти госпіталізацій відбувся у жовтні-листопаді, що збігалось з початком роботи наочно дитячих садків та шкіл, і зростанням захворюваності в осінній період епідсезону 2023-24 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 рр., (19 дітей) середній вік госпіталізованих дітей становив 4 роки і 5 місяців. Найчастіше хворіли хлопчики: співвідношення хлопчиків до дівчаток склало 12:7. Лише одна дитина мала супутню патологію центральної нервової системи (ЦНС).

Клінічна симптоматика протягом початкового періоду хвороби відповідала проявам гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ): гіпертермія, нежить, сухий кашель. Температурна крива частіше мала двофазний підйом і утримувалася до 10-14 діб. Другий підйом температури спостерігався, ймовірно, при залученні до запального процесу паренхіми легень та/або плеври,

і тримався ще кілька днів (3-5) після початку антибіотикотерапії та хірургічних маніпуляцій.

Епідеміологічний анамнез хворих дітей був обтяжений: в 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 (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.

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. У дітей при вступі до лікарні був проведений швидкий тест на виявлення SARS-CoV-2 антигену. У всіх випадках він був негативний. Більшість дітей (16 із 19, 88%) вступали до відділення торакальної хірургії НДСЛ «Охматдит» після стартового лікування в Обласних лікарнях чи приватній лікувально-діагностичній лікарні «Добробут» м. Києва. Термін загального перебування у стаціонарі становив від 17 до 117 днів, у середньому – $67,8 \pm 9,6$ днів.

При вступі до стаціонару НДСЛ «Охматдит» стан дітей був тяжкий за рахунок інтоксикаційного синдрому, дихальної недостатності (ДН) 2-3 ступеня і частіше наявності анемії 1-2 ступеня. 9 дітей з 19 (47,4%) були киснево-залежними. ДН була обумовлена полісегментарною або вогнищезовозливною деструктивною пневмонією, ускладненням якої були абсцес легень, плеврит, пневмо- або піопневмоторакс, які були обумовлені формуванням бронхоплевральних нориць.

На початку хвороби 9 дітей мали двобічний запальний процес легень, що є більш характерним для вірусних пневмоній. Найчастіше деструкція легеневої тканини спостерігалася у лівому гемитораксі (у 14 з 19 дітей – 73,9%).

При вступі до обласних лікарень у гемограмі хворих спостерігався помірний лейкоцитоз – $14,5 \pm 3 \times 10^9/\text{л}$ з помірним зсувом формули ліворуч: рівень паличкоядерних лейкоцитів дорівнював в середньому – 9,7%, сегментоядерних лейкоцитів – 59,5%, лімфоцитів – 25,3%, ШОЕ – $34,6 \pm 5,3$ мм/год, С-реактивний білок (С-РБ) – $72,3 \pm 8,9$ мг/л. Тільки у 12 дітей визначено рівень прокальцитоніну у плазмі крові, середній рівень якого склав $1,8 \pm 0,19$ нг/мл. У всіх дітей спостерігався гіпертромбоцитоз уже на початку хвороби і збільшувався в динаміці спостереження, при цьому кількість тромбо-

цитів коливалася від $355 \times 10^6/\text{л}$ до $1300 \times 10^6/\text{л}$ із середнім рівнем $725,3 \pm 78,7 \times 10^6/\text{л}$. У 15 дітей з 19 проаналізовані результати коагулограми. У 1/3 хворих відзначено незначне подовження АЧТВ і в 13 – підвищення рівня Д-димеру: від 1,3 мг/л до 21,3 мг/л із середнім рівнем $8,7 \pm 2,3$ мг/л, що свідчить про активацію і превалювання тромботичних процесів в системі гемостазу.

Первинна діагностика пневмонії та її ускладнень у 100% дітей була здійснена за допомогою рентгенографії ОГК, що доводить ефективність цього методу візуалізації у ранній діагностиці некротичної пневмонії. Для динамічного спостереження за станом запального процесу застосовували УЗД (від 1 до 4 разів в однієї дитини протягом періоду госпіталізації) та Т ОГК (від 1 до 3 разів в однієї дитини протягом періоду госпіталізації). Рентгенографія ОГК проводили також з метою контролю за станом дренажів. За наявності ознак пневмотораксу застосовували бронхоскопію з метою визначення наявності бронхоплевральних нориць, які були виявлені у 50% дітей, і лікування даних станів (бронхосанація, постановка оклюдерів).

Ускладнення НП спостерігалися у 89,5% (17 з 19) дітей: абсцес легені (2 випадки – 10,5%), кіста легені (2 випадки – 10,5%, один випадок у поєднанні з пневмотораксом), пневмогідроторакс (4 випадки – 21,1%), піопневмоторакс (6 випадків – 31,6%), ексудативний плеврит (4 випадки – 21,1%). Пневмогідроторакс і піопневмоторакс поєднувалися з бронхоплевральними норицями (10 випадків – 52,6%) (рис. 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Ще на першому стаціонарному етапі, а також під час лікування в НДСЛ «Охматдит» проводилося бактеріальне дослідження бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) та плеврального випоту. Звертало на себе увагу те, що на ранніх етапах лікування у більшості дітей в плевральній рідині аеробних мікроорганізмів не було виявлено, потім в процесі інструментального втручання спостерігалася обсіменіння – *Steno maltophilia* (2 випадки), *S. aureus* (1 випадок), *Ps. auruginosa* (2 випадки), всього позитивних проб – 5 із 17 дітей (29,4%), у яких був поставлений плевральний дренаж. Така ж тенденція відзначалася і стосовно БАЛ – на ранніх етапах лікування аеробних мікроорганізмів не було виявлено у 12 дітей із 19 (63,2%), у 7 висівалася звичайна флора – *S. viridans* (38,6%), у процесі лікування ідентифіковано: *Str. haemophilus* (1 дитина), *Kl. pneumoniae* (2 дітей), *Enterobacter faecalis* (1 дитина), гриби *Candida albicans* (1 дитина).



Рис. 6. Рентгенографія ОГК: «Лівобічний плеврит»



Рис. 7. Рентгенографія ОГК: «Абсцес правої легені»



Рис. 8. КТ-зріз: «Абсцес лівої легені»



Рис. 9. КТ-зріз: «Пневмоторакс правої легені»



Рис. 10. Рентгенографія: «Пневмогідроторакс лівої легені»



Рис. 11. КТ-зріз: «Кіста правої легені»

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).

Отримані результати можуть свідчити про вплив стартової антибіотикотерапії на амбулаторному етапі та можливу роль анаеробних мікроорганізмів та вірусів в розвитку запального процесу.

У лікуванні поєднували консервативні та хірургічні методи. Обов'язково застосовували антибактеріальну терапію (2 довенні антибіотики у поєднанні з протигрибковими засобами (переважно флюконазол), яка в процесі лікування змінювалася згідно отриманих даних антибіотикограми. На амбулаторному етапі застосовували пероральні форми захищених пеніцилінів (аугментин) і цефалоспоринов (сорцеф, гепацеф). Вже на рівні обласних лікарень використовували комбінації довенних препаратів, найчастіше цефалоспоринов з аміноглікозидами (цефтазидин/цефатаксим/цефопім + амікацин), рідше – карбапенеми (іміпінем/меронем) з глікопептидами (ванкоміцин) або левофлоксацин. В НДСЛ «Охматдит» або продовжували лікування терапевтично ефективними комбінаціями антибіотиків або проводили їх заміну. Найчастішими комбінаціями були меронем+ванкоміцин (50%) або меронем+лінезолід, меронем+колістин або

меронем+тазпен чи левофлоксацин. У більш тяжких випадках (при септичному стані у 2 дітей) призначалися комбінації з 3-х антибіотиків: меронем+лінезолід+завіцефта або меронем+ванкоміцин+колістин.

З фізіотерапевтичних методів використовували інгаляції з протинабряковим розчином після проведення бронхоскопії і надалі з гіпертонічним (3%) розчином хлориду натрію (Лорде-гіаль), рідше з лазолваном або інгамістом – у випадках недостатньо продуктивного кашлю у дітей без застосування оклюдера, оскільки остання ситуація вимагає блокування кашлю задля уникнення зміщення оклюдера. У періоді одужування призначали масаж грудної клітки.

З хірургічних методів лікування найчастіше (89,5%) виконували плевроцентез з подальшою постановкою активної системи аспірації (система Pleurovac за наявності бронхоплевральних нориць і значних обсягів повітря та ексудату) або системи пасивної аспірації (система Бюлау). В 2 випадках проводили дренування абсцесу, в одному – кісти, в інших 14 дітей – дренування плевральної порожнини. З них у 3 дітей встановлювали по 2 дренажі: один в область ексудату в нижню частину плевральної порожнини, другий – у верхню частину, в область скупчення повітря або для покращення ефекту промивання плевральної порожнини. Через дренажі 1-2 раз на день промивали плевральну

порожнину дезінфікуючими розчинами (діоксидином) за наявності гнійного випоту або фізіологічним розчином. Тривалість дренування плевральної порожнини залежала від тяжкості процесу, в даному дослідженні цей термін складав 7-21 день, в одному випадку 1,5 місяці. Видаляли їх за відсутності ексудату/повітря або незначної його кількості на підставі даних УЗД або рентгенографії, поліпшення клінічного стану дитини і позитивної динаміки лабораторних показників.

Бронхоскопічне дослідження (від 1-4 раз у однієї дитини протягом спостереження) як з діагностичною, так і лікувальною метою проведено у всіх дітей. У 52,6% клінічних випадків застосовували бронхоскопію для пошуку нориць, санації трахеобронхіального дерева та постановки/видалення оклюдера. Норицю виявляли по витіканню з певного бронху фізіологічного розчину, який вводили в плевральну порожнину через плевральний дренаж. Оклюдер встановлювався в сегментарний бронх (рідше в частковий), з якого відбувався витік повітря в плевральну порожнину, терміном на 10-14 днів з метою закриття вхідного отвору нориці. Для obturaції вихідного отвору нориці встановлювали дренаж з активною аспірацією і створенням підвищеного негативного тиску в плевральній порожнині для створення плевродезу.

Усі випадки були успішно проліковані, діти виписані додому з рекомендаціями щодо подальшого ведення дільничними лікарями. Виходами лікування НП були: рубцеві зміни паренхіми, на кшталт консолидацій (у 3 дітей – 15,8%) або фіброателектазів (7 хворих – 36,8%), повітряні порожнини та бульозно-кістозні зміни (2 дітей – 10,5%), повне відновлення структури паренхіми легені (6 пацієнтів – 31,5%). В однієї дитини проведено лобектомію через наявність множинних нориць. Повітряні порожнини і бульозно-кістозні утворення надалі вимагали спостереження та хірургічного втручання для видалення патологічно змінених сегментів.

У 2020 році лікарі з Єгипту опублікували результати свого дослідження [9] за період 2018-2019 рр. на підставі ведення 29 дітей віком від 2 місяців до 15 років з ознаками НП. Початкова візуалізація виявила ознаки піопневмотораксу у 22 хворих (75%). 27 (93%) пацієнтам встановлений плевральний дренаж, який зберігався від 2 до 37 днів. У 3 (10%) хворих було виявлено бронхоплевральну норицю. Плевральна рідина була гнійною у 62% дітей. Збудника ідентифіковано лише у 11 випадках (37%); полімікробні композиції – зареєстровано у 13% хворих (4 випадки). Усі хворі отримали тривалі курси парентеральної антибіотикотерапії, 5 дітям (17%) здійснено хірургічне втручання. Середня тривалість госпіталізації склала 21 день. Результати лікування – повне одужання дітей через 1 рік спостереження. Випадків смерті хворих не було.

У власному дослідженні з 74 випадків пневмонії у 2023 році спостерігалось 17 дітей з НП, що склало 16,2%, тобто значно вище, ніж за даними іноземних авторів (4-8%). Слід зазначити, що ці дослідження були проведені в доковідний період. Рівень цього показника у нашому дослідженні міг би бути і більшим, оскільки ми враховували тільки НП, які пройшли через торакальне відділення НДСЛ «Охматдит» (а якщо вра-

ховувати відділенні гнійної хірургії – ще 5 хворих, то цей показник складав би 22,9%) Ускладнений перебіг НП спостерігався у 89,5% дітей, які були госпіталізовані з ознаками некротичної пневмонії під час усього епідемічного періоду 2023-2024 рр. Серед них: абсцес – 10,5%, кіста – 10,5%, пневмогідроторакс – 21,1%, піопневмоторакс – 31,6%, ексудативний плеврит – 21,1%. Пневмогідроторакс та піопневмоторакс поєднувалися з бронхоплевральними норицями у 52,6% хворих, що значно перевищувало рівень аналогічного показника у наведеному вище іноземному прикладі. Також призначалися тривалі курси антибактеріальної терапії і в 89,5% випадків проводили дренування плевральної порожнини, а у 52,6% дітей проводили оклюзію бронхів. Середній термін госпіталізації хворих склав $67,8 \pm 9,6$ днів, що було втричі довше ніж у наведеному іноземному дослідженні. Хірургічне втручання проведено тільки у 3 дітей: 1 – лобектомія та 2-м – в період репарації легені з метою видалення кіст. Випадків смерті у власному дослідженні також не було.

Можливо, необхідність лікування значно більшої кількості дітей з бронхоплевральними норицями (52,6% за власними даними проти 10% в іноземному дослідженні) і перебіг хвороби на тлі COVID-19-інфекції з її схильністю до тромбоутворення та пригнічення імунологічних реакцій збільшувало тривалість перебування дітей в стаціонарі. За даними іноземних дослідників [6] саме за наявності бронхоплевральних нориць слід частіше застосовувати антибіотики, які пригнічують ріст анаеробних мікробів, а в нашому дослідженні їх застосовували зрідка.

Результати багатьох досліджень, включаючи і власне, звертають увагу на одночасний збіг підвищення захворюваності на ГРВІ, в першу чергу грипу і COVID-19 [1, 2, 8], та збільшення випадків НП у дітей. Ці дані дають підставу підозрювати безсумнівний вплив даних вірусних збудників на розвиток тяжких варіантів перебігу запальних процесів у легенях, які можуть призвести до розвитку НП.

Дослідження закордонних [8,11] та українських [20]. вчених виявляють зниження загальної реактивності дітей під впливом SARS-CoV-2, що сприяло в постепідемічний період COVID-19, коли були скасовані протиепідемічні заходи та відкриті школи та дитячі колективи до відвідувань, збільшенню рівня захворюваності на бактеріальні інфекції. Однак, в даному дослідженні на амбулаторному етапі надання медичної допомоги вірусологічне обстеження до респіраторних вірусів (виявлення антигену SARS-CoV-2 та грипу А, В у мазках слизу із носу) не проводили. Тільки при вступі до стаціонару проводилося виявлення антигену до SARS-CoV-2 шляхом забору 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 і не у всіх, а тільки у 10 дітей із 19, у 9 із них рівень їх був високим (в середньому 296 Au/ml), що свідчило про нещодавно перенесену інфекцію.

У 14 дітей з 18 проаналізованих показники коагулограми. У 1/4 з них спостерігалось незначне подовження АЧТВ і в 12 випадках – підвищення рівня Д-димеру: від 1,3 мг/л до 21,3 мг/л, із середнім рівнем $8,7 \pm 2,3$ мг/л. Слід відзначити, що майже у всіх дітей з НП мав місце

гіпертромбоцитоз, що обумовлено захисною реакцією організму на розвиток некрозу легеневої тканини з метою обмеження запалення і перерозподілу кровотоку. Разом з тим гіпертромбоцитоз, сприяючи тромбуванню дрібних легених судин, погіршує доставку антибіотиків у вогнище і може сприяти появі нових вогнищ некрозу. Можливо потрібно у випадку НП застосовувати антикоагулянти або антиагреганти. Враховуючи перебіг некрозу тканин, можливо, було б доречно застосування антипротеазних препаратів. Однак досліджень в цьому напрямку не проводилось.

На думку іноземних фахівців [4, 14] гіпоальбумінемія є вагомим предиктором смерті від НП. Ретроспективне обсерваційне дослідження показало, що сироватковий альбумін менше 30,8 г/л є незалежним фактором ризику масивного некрозу порівняно з легким і помірним його варіантами. Кількість лейкоцитів і рівень СРБ є загальними маркерами запалення, тому їхнє наростання $\geq 15,1 \times 10^9/\text{л}$ і СРБ $\geq 121,5$ мг/л може мати прогностичне значення для НП у дітей [4]. Фермент лактатдегідрогеназа (ЛДГ) вивільнюється клітинами, які піддаються первинному або вторинному некрозу, зокрема у плевральній рідині її рівень може перевищувати 1000 Од/л у дітей з НП, тоді як ЛДГ у сироватці крові становив тільки ≥ 353 Од/л [14]. Наше дослідження не мало можливості проаналізувати ці показники, так як вони не оцінювалися на ранніх етапах, але досвід наших колег треба враховувати з метою раннього прогнозування важкого перебігу ПП.

Антибіотикам усіх груп, які отримували діти в проведеному нами дослідженні, властива бактерицидна дія та синергічний ефект. Комбінації їх перекривали аеробну грам-позитивну та грам-негативну флору. Однак, врахувати чутливість виділеної мікрофлори при призначенні антибіотикотерапії не завжди можливо, оскільки у багатьох дітей, навіть при першому дослідженні плевральна рідина або рідина БАЛ були стерильні, можливо за рахунок прийому антибіотиків на амбулаторному етапі. У деяких дітей (5 випадків – 27%) з'явилися позитивні результати посівів плевральної рідини або рідини БАЛ упродовж перебування в стаціонарі, що може свідчити про вторинне інфікування середовищ дитини (*Kl.pneumoniae*, *Ps.auroginosa*, *S. hemophilus*, *S. aureus*) або супутнє забруднення матеріалу (*S.epidermidis*, *Str.viridans*). Не враховувалася і можлива анаеробна флора, про яку зазначають іноземні автори і радять призначати антибіотики, які покривають цей спектр мікроорганізмів [24]. Дуже зрідка призначалися метрогіл (1 випадок) або тазпен (2 випадки).

Остаточо не відомо, чому той самий вид мікроорганізмів може викликати некротизувальну легеневу інфекцію в одного хазяїна, а в іншого – пневмонію без некрозу. Можливими факторами можуть бути: загальний стан здоров'я та імунний статус дитини; схильність до розвитку локального васкуліту з тромбозом дрібних і великих судин; вірулентність й резистентність до антибіотиків конкретного штаму збудника; затримка зі зверненням по медичну допомогу або із запізненням прийому відповідних антибіотиків. Тому дуже важливою є рання госпіталізація та ідентифікація збудника з визначенням його чутливості до антибіотиків для забезпечення належного протимікробного ефекту.

Після початку лікування антибіотиками основну увагу слід приділити спостереженню за хворою дитиною щодо адекватності лікування. Спостереження за хворим повинно включати серійні рентгенограми або УЗД ОГК, що є корисним при виявленні плеврального випоту. КТ ОГК з контрастуванням також необхідна для оцінки кровопостачання паренхіми легені, оскільки медикаментозна терапія з більшою ймовірністю буде безуспішною за наявності вираженої судинної обструкції, а також для вивчення факторів ризику неадекватного контролю за збудником, незважаючи на адекватну медикаментозну терапію. КТ з контрастом також є корисною для виявлення потовщення плеври, що характерно для емпієми, а також для оцінки багатосептованих або осередкованих випотів, що може вимагати постановку додаткових плевральних дренажів. Тому усі діти з підозрою на НП при рентгенографії ОГК мають бути оглянуті торакальним хірургом, який за необхідності проведе дренування плевральної порожнини та її санацію.

Висновки

1. Групу високого ризику щодо розвитку некротичної пневмонії складають діти дошкільного та молодшого шкільного віку.
2. У випадку позалікарняної пневмонії у дітей із групи ризику з явищами гіпертермії протягом перших днів хвороби доцільно проводити обстеження з метою ідентифікації вірусів (швидкий тест на COVID-19 та грип А, В) і за необхідності застосовувати противірусні препарати вже на амбулаторному етапі (озельтамівір, ремдесивір).
3. За відсутності ефекту від стартової антибіотикотерапії протягом 3-4 днів необхідно скерувати дитину на рентгенографію ОГК, дослідження гемограми і рівню С-реактивного білка, та за наявності ознак пневмонії і значного підвищення рівнів ШОЕ/С-РБ на тлі помірного лейкоцитозу та схильності до гіпертромбоцитозу проводити госпіталізацію пацієнта до стаціонару, особливо дітей із групи ризику.
4. На першому етапі стаціонарного лікування дитини з ознаками некротичної пневмонії необхідно проводити бактеріологічне дослідження мокротиння або БАЛ, плеврального ексудату (при проведенні плеврцентезу), дослідження рівня альбуміну крові, ЛДГ, прокальцитоніну, показників гемостазу, імунологічне дослідження, сироваткових рівнів IgM та IgG до S-білку COVID-19 (у випадку відсутності вірусологічного обстеження на амбулаторному етапі) з метою прогнозування ускладненого перебігу пневмонії та адекватного антибактеріального лікування.
5. Підозра на некротичну пневмонію потребує обов'язкового консультування дитини торакальним хірургом ще на початку стаціонарного лікування і, при підтвердженні діагнозу, переведення її до спеціалізованого хірургічного відділення та проведення дренування плевральної порожнини при наявності піо- або гідропневмотораксу та ексудативного плевриту.
6. При проведенні антибактеріальної терапії у дітей з некротичною пневмонією разом з препаратами широкого спектру дії застосовувати засоби, які впливають на анаеробні мікроорганізми, особливо у випадках абсцедування та бронхоплевральних нориць.

7. З метою раннього виявлення ознак некрозу показане проведення КТ ОГК з контрастуванням пацієнтам з пневмонією, яка прогресує на тлі стартової антибіотикотерапії. УЗД плевральної порожнини та паренхіми легень є достатньо інформативним методом контролю за перебігом запального процесу.

8. Необхідні подальші дослідження для з'ясування впливу порушень гемостазу на перебіг некротичних пневмоній та ефективності застосування антиагрегантів або антикоагулянтів та антипротеазних препаратів у дітей з гіпертромбоцитозом та активним некрозом легеневої тканини.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті: професор Охотнікова О. М. – ідея написання, розробка структури статті, редагування

статті, доцент Ткачова Т. М. – збір матеріалу, статистична обробка матеріалу, написання статті; доцент Усова О. М. – оформлення рисунків до статті; завідувач відділення торакальної хірургії Метленко О. В. – аналіз та корекція матеріалу щодо хірургічного лікування хворих, Демидов В. В. – збір матеріалу.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність потенційного чи фактичного конфлікту інтересів.

Використання штучного інтелекту. При підготовці матеріалу статті методи штучного інтелекту не використовувалися.

Джерела фінансування. Стаття підготовлена без будь-якої фінансової допомоги.

Література:

1. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, Akbari A, Emami A, Lotfi M, et al. Long COVID in children and adolescents. *World J Pediatr.* 2021;17(5):495-9. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12519-021-00457-6>
2. Ashkenazi-Hoffnung L, Shmueli E, Ehrlich S, Ziv A, Bar-On O, Birk E. et al. Long COVID in Children: Observations From a Designated Pediatric Clinic. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(12): e509-11. DOI: <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000003285> PMID: 34371507; PMCID: PMC8575093.
3. Barrett NA, Armstrong-James D, Edgeworth J, Wyncoll D. Novel H1N1 influenza and Panton-Valentine leukocidin *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia. *Br J Hosp Med (Lond).* 2010;71(6):350-1. DOI: <http://doi.org/10.12968/hmed.2010.71.6.48456> PMID: 20551877.
4. Bekhit OE, Yousef RM, Abdelrasol HA, Mohammed MA. Serum Albumin Level as a Predictor of Outcome in Patients Admitted to Pediatric Intensive Care Units. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(12): e855-60. DOI: <http://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002567> PMID: 34908378.
5. Boguslawski S, Strzelak A, Gajko K, Peradzyńska J, Popielska J, Marczyńska M, et al. The outcomes of COVID-19 pneumonia in children-clinical, radiographic, and pulmonary function assessment. *Pediatr Pulmonol.* 2023;58(4):1042-50. DOI: <http://doi.org/10.1002/ppul.26291> PMID: 36562653; PMCID: PMC9880754.
6. Chatha N, Fortin D, Bosma KJ. Management of necrotizing pneumonia and pulmonary gangrene: a case series and review of the literature. *Can Respir J.* 2014;21(4):239-45. DOI: <http://doi.org/10.1155/2014/864159> PMID: 24791253; PMCID: PMC4173892.
7. Chen Y, Li L, Wang C, Zhang Y, Zhou Y. Necrotizing Pneumonia in Children: Early Recognition and Management. *J Clin Med.* 2023;12(6):2256. DOI: <http://doi.org/10.3390/jcm12062256> PMID: 36983257; PMCID: PMC10051935.
8. Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, et al. 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.* 2021;51(5):418-23. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.05.004> PMID: 33991720; PMCID: PMC8114587.
9. Fouda E, Abdelhady S, Moharram A. Paediatric necrotizing pneumonia: single tertiary center experience *Eur Resp J.* 2020;56(suppl 64):157. DOI: <http://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.1157>
10. Fusani L, Trapani S, Galli L. Complicated community-acquired pneumonia in children: How has COVID-19 impacted on? *Global Pediatrics.* 2024;7:100119. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gped.2023.100119>
11. Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogiannis M, Antonopoulou A, Baziaka F, Koutoukas P, Savva A, et al. Effect of the novel influenza A (H1N1) virus in the human immune system. *PLoS One.* 2009;4(12): e8393. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0008393> PMID: 20037642; PMCID: PMC2792719.
12. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Floret D, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis.* 2007;45(3):315-21. DOI: <http://doi.org/10.1086/519263> PMID: 17599308.
13. Karmy-Jones R, Vallieres E, Harrington R. Surgical management of necrotizing pneumonia. *Clin Pulm Med.* 2003;10:17-25. DOI: <http://doi.org/10.1097/00045413-200301000-00004>
14. Li Q, Zhang X, Chen B, Ji Y, Chen W, Cai S, et al. Early predictors of lung necrosis severity in children with community-acquired necrotizing pneumonia. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(9):2172-9. DOI: <http://doi.org/10.1002/ppul.26020> PMID: 35686616.
15. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2023;61(4):2200735. DOI: <http://doi.org/10.1183/13993003.00735-2022> PMID: 37012080.
16. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2(Suppl 2): S27-72. DOI: <http://doi.org/10.1086/511159> PMID: 17278083; PMCID: PMC7107997.
17. Masters IB, Isles AF, Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia (Nathan).* 2017;9:11. DOI: <http://doi.org/10.1186/s41479-017-0035-0> PMID: 28770121; PMCID: PMC5525269.
18. Pagès PB, Bernard A. Lung abscess and necrotizing pneumonia: chest tube insertion or surgery?. *Rev Pneumol Clin.* 2012;68(2):84-90. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pneumo.2012.01.004> PMID: 22361063.
19. Schweigert M, Dubecz A, Beron M, Ofner D, Stein HJ. Surgical therapy for necrotizing pneumonia and lung gangrene. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(7):636-41. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0032-1311551> PMID: 23034873.
20. Лисяний МІ. Характеристика імунних реакцій при COVID-19. *Дитячий лікар;* 2020;4(73):36-40.

MANAGEMENT EXPERIENCE OF PEDIATRIC NECROTIZING PNEUMONIA AT THE OKHMATDYT NATIONAL CHILDREN'S SPECIALIZED HOSPITAL IN THE POST-PANDEMIC COVID-19 PERIOD

O. Okhotnikova¹, T. Tkachova¹, O. Usova¹, O. Metlenko², V. Demidov²

**P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine Ministry of Health of Ukraine¹
National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» Ministry of Health of Ukraine²
(Kyiv, Ukraine)**

Summary.

Pediatric hospitalizations for community-acquired pneumonia (CAP) and its complicated forms, specifically necrotizing pneumonia (NP), at the Okhmatdyt National Children's Specialized Hospital during the post-pandemic period of COVID-19 were analyzed. A nearly threefold increase in the number of hospitalizations for CAP was identified.

Purpose of the work: to analyze international data and institutional management experience regarding children with NP hospitalized between early 2023 and mid-2024, in order to identify early clinical indicators of a complicated course of pneumonia and to improve treatment outcomes for both pneumonia and NP.

Results: A review of international literature and a retrospective analysis of 19 medical records were performed. It was established that children of preschool and primary school age constitute the high-risk group for the development of NP. Complications of NP were observed in 89.5% (17 out of 19) of the children: lung abscess (10.5%), lung cyst (10.5%), exudative pleurisy (21.1%), hydropneumothorax (21.1%), and pyopneumothorax (31.6%); the latter were associated with bronchopleural fistulas in 52.6% of cases. Successful treatment was achieved in all instances. The outcomes of NP treatment included: consolidation (15.8%), fibroatelectasis (36.8%), bullous-cystic changes (10.5%), and complete restoration of the pulmonary parenchymal structure (31.5%). Lobectomy was performed in one child due to the presence of multiple fistulas. Clinical measures were proposed to reduce the severity of pneumonia complications and the duration of inpatient treatment.

Keywords: Children; Pneumonia, Community-Acquired; Pneumonia, Necrotic; Infections, Viral; Groups, Risk; Necrotic Pneumonia, Complicated Course; Observation; Treatment.

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 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 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>

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>

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 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 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>

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>

Поступило до редакції: 03 серпня 2025 р.

Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.

Опубліковано: 27 березня 2026 р.



ДОДИПЛОМНА ТА ПІСЛЯДИПЛОМНА МЕДИЧНА ОСВІТА

УДК: 378.147:614.2-053.2(477)

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.3

**О. П. Волосовець, С. П. Кривоустов,
О. Ф. Черній, Н. В. Грищенко,
С. Д. Салтанова, О. О. Кузнецов**

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України
(м. Київ, Україна)

**ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ ВИБІРКОВОЇ
ДИСЦИПЛІНИ «ОСНОВИ ДОГЛЯДУ
ЗА ЗДОРОВОЮ ДИТИНОЮ» СТУДЕНТАМ
2-ГО РОКУ НАВЧАННЯ ЗА НАПРЯМОМ
ПІДГОТОВКИ ФАХІВЦІВ ДРУГОГО
(МАГІСТЕРСЬКОГО) РІВНЯ ВИЩОЇ ОСВІТИ
ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ 222 «МЕДИЦИНА»**

Резюме.

Формування, збереження та зміцнення здоров'я дітей є однією з першочергових задач системи громадського здоров'я, оскільки саме в дитячому віці закладаються основи здоров'я на подальше життя. Важливість профілактичних аспектів медицини дитинства спонукала колектив кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (НМУ) до пошуку шляхів втілення даної концепції в освітній процес через створення вибіркової дисципліни (ВД) ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною» для студентів 2-го року навчання за напрямом підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності 222 «Медицина». У статті представлений досвід кафедри педіатрії № 2 НМУ щодо розробки програми та впровадження у навчальний процес методичного забезпечення даної ВД. По завершенню вивчення ВД у 2024-2025 навчальному році нами здійснено добровільне анонімне анкетування студентів 2-го курсу Навчально-наукового інституту медицини НМУ, в якому взяли участь 110 здобувачів освіти. Проведена статистична обробка результатів анкетування щодо набуття теоретичних знань та опанування практичними навичками з профілактичної медицини дитинства та методики викладання ВД.

Результатами дослідження підтверджено, що серед студентів існує запит на включення в програму додипломної вищої медичної освіти дисциплін з профілактичної медицини, про що свідчить свідомий вибір 93,6% здобувачів освіти ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною». Студенти позитивно оцінили актуальність тематики ВД, рівень набуття фахових компетентностей щодо формування та зміцнення здоров'я, гармонійного розвитку та профілактики захворювань у дітей, а також організацію навчального процесу. Викладання даної ВД є методично обґрунтованим підходом до удосконалення професійної підготовки студентів у сфері профілактичного спрямування медицини дитинства, що зумовлює доцільність рекомендації широкого впровадження зазначеної ВД у навчальний процес закладів вищої медичної освіти України.

Ключові слова: вибіркова дисципліна; здорова дитина; догляд; здобувачі вищої медичної освіти.

Вступ

Здоров'я дітей є найважливішим фактором майбутнього розвитку суспільства, оскільки фізичне, психічне та соціальне благополуччя покоління, яке зростає, визначає майбутній соціально-економічний потенціал країни [1, 2].

На сучасному етапі спостерігається зростання поширеності хронічних захворювань та інвалідизації дитячого населення. Хронічні захворювання є значним тягарем для системи охорони здоров'я із суттєвим впливом на якість життя пацієнта та його родини (ВООЗ, 2023) [3]. Значущими факторами зниження народжуваності та погіршення стану здоров'я дітей в нашій країні є наслідки пандемії COVID-19 та повномасштабна агресія російської федерації [4]. Зазначені виклики сьогодення потребують розробки та впровадження комплексних заходів, спрямованих на профілактику захворювань та зміцнення здоров'я дітей на державному рівні. Адже близько 75% хвороб дорослих формується саме в дитинстві і є наслідком, здебільшого, умов та способу життя в дитячому віці [5].

Профілактичні підходи, такі як природне вигодовування, вакцинація, санітарна освіта, скринінг захворювань та здоровий спосіб життя, профілактика трав-

матизму, просвітницька робота з батьками відіграють ключову роль у запобіганні довгостроковим проблемам зі здоров'ям як у період дитинства, так і у подальшому житті [6, 7]. Крім того, профілактична медицина сприяє зниженню витрат, пов'язаних з лікуванням хронічних захворювань, що зменшує тягар на систему охорони здоров'я [3]. Не випадково серед Цілей сталого розвитку, ухвалених Організацією Об'єднаних Націй, одним з важливих показників у сфері зміцнення здоров'я є посилення саме профілактичного напрямку охорони здоров'я та просвітницької роботи серед населення [8].

Захворюваність та поширеність хвороб серед дитячого населення, рівень малюкової, неонатальної та перинатальної смертності в Україні протягом останніх років є вищими за показники країн Європейського Союзу на тлі суттєвого зменшення народжуваності, що зумовлено триваючою пандемією та війною [9].

Саме це підкреслює необхідність впровадження освітніх та просвітницьких заходів для пропаганди важливості профілактичної медицини в превенції хронічних захворювань і зміцненні здоров'я населення. Розуміння цього може бути ключем до розробки ефективної політики охорони здоров'я та стратегій профілактики хронічних захворювань [10].

Зазначене вище демонструє актуальність впровадження у освітні траєкторії майбутніх лікарів ВД, спрямованих саме на формування усвідомленої цінності профілактичного напрямку в медицині здобувачами вищої освіти з перших років навчання у закладах вищої медичної освіти [11, 12]. Наш попередній досвід засвідчив важливу роль у цьому напрямі також самостійної роботи студентів у поєднанні з їх творчою роботою у студентських наукових гуртках [13, 14].

Оскільки формування, збереження та зміцнення здоров'я дітей є однією з першочергових задач системи громадського здоров'я та саме в дитячому віці закладаються основи здоров'я на подальше життя, на кафедрі педіатрії № 2 НМУ була створена методологія, розроблена відповідна програма та впроваджено викладання ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною» для студентів 2-го року навчання за спеціальністю 222 «Медицина».

Мета дослідження

Представити досвід кафедри педіатрії № 2 НМУ щодо створення програми та впровадження у навчальний процес методичного забезпечення ВД ВК 2.15. «Основи догляду за здоровою дитиною» для студентів Навчально-наукового інституту медицини 2-го року навчання за напрямом підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 222 «Медицина».

Матеріал та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 110 студентів 2 курсу Навчально-наукового інституту медицини НМУ. Здійснено добровільне анонімне анкетування здобувачів освіти щодо набуття теоретичних знань та опанування практичними навичками з профілактичної медицини дитинства і методикою викладання ВД та проводилась його статистична обробка. Обробка та аналіз даних здійснювались за допомогою python-пакетів math, scipy, pandas та numpy. Для перевірки достовірності різниці між частками використовувався тест Вальда для пропорцій. Для прогнозування перенесення результатів на загальну сукупність застосовувався метод довірчих інтервалів Wilson з рівнем довіри 95% [15]. Довірчий інтервал розраховувався у відсотках та округлявся до десятих за стандартним правилом арифметичного округлення (ISO 80000-1:2009).

Результати дослідження та їх обговорення.

Програма розробленої нами ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною» передбачає вивчення одного модуля на другому році навчання загальною тривалістю 90 академічних годин (3 кредити), з них 30 академічних годин аудиторної підготовки та 60 академічних годин самостійної роботи студентів. Аудиторна підготовка включає 10 академічних годин лекцій (тривалість однієї лекції 1 академічна година) та 20 академічних годин практичних занять (тривалість одного практичного заняття 2 академічних години).

Програмою визначено 10 тем, які присвячені найбільш актуальним аспектам догляду за здоровою дитиною в сучасних умовах, що включають не тільки дотримання гігієнічних норм та правил відповідно ві-

ковим потребам, але й всебічне створення оптимальних умов для формування та зміцнення здоров'я дитини, її гармонійного розвитку та запобігання виникнення захворювань. Кожна тема висвітлена у лекції та опановується студентами під час практичного заняття.

Засвоєння студентами програми ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною» передбачає оволодіння як низкою загальних компетентностей, так і закладає основи формування ряду фахових компетентностей, серед яких найбільш важливими є: здатність збирати медичну інформацію про дітей різного віку та аналізувати її; здатність до оцінювання впливу навколишнього середовища, соціально-економічних та біологічних детермінант на стан здоров'я дитини; здатність до проведення профілактичних заходів щодо впливу навколишнього середовища на здоров'я дитини; здатність доносити власні знання, висновки та аргументацію до батьків/законних представників дитини; здатність дотримуватись етичних принципів при роботі з пацієнтами.

Тематичний план лекцій:

Тема 1. Вікові аспекти особистої гігієни дітей різного віку.

Тема 2. Грудне вигодовування – запорука здоров'я дитини.

Тема 3. Прикорм: практичні рекомендації.

Тема 4. Розвивальні ігри з дітьми як метод зміцнення основних складових здоров'я.

Тема 5. Рациональне використання гаджетів у дітей різного віку.

Тема 6. Вікові аспекти основних методів загартовування дітей.

Тема 7. Вікові аспекти дитячого травматизму.

Тема 8. Профілактика найбільш поширених інфекційних захворювань дитячого віку.

Тема 9. Критерії готовності дитини до школи.

Тема 10 Фізіологічні аспекти дорослішання дитини у підлітковому віці.

Тематичний план практичних занять:

Тема 1. Купання дітей різного віку.

Застосування водних процедур як невід'ємна складова формування здоров'я дитини. Правила проведення гігієнічних водних процедур (умивання, душ, гігієнічна ванна (купання), підмивання) у дітей різного віку.

Тема 2. Успішне грудне вигодовування – практичні поради.

Грудне вигодовування як запорука здоров'я дитини, позитивного психоемоційного стану матері та ефективна профілактика злоякісних новоутворень молочних залоз, матки та яєчників годуючої жінки. Правила грудного вигодовування.

Тема 3. Як правильно вводити прикорм – корисно та смачно.

Прикорм: знайомство малюка з новими смаками (продуктами) та збагачення його раціону харчування. Своєчасне введення прикорму як інструмент оптимального розвитку всіх систем і органів дитини. Правила введення прикорму дітям першого року життя.

Тема 4. Ігри з дітьми – вікозалежні аспекти.

Гра як джерело радості, засіб навчання та формування особистості. Рухливі та розвиваючі ігри для дітей різного віку. Правила безпеки дитячих ігор.

Тема 5. Дитина та гаджети – користь vs ризики.

Роль гаджетів у розширенні можливостей отримання нових знань, онлайн-освіти, стимулювання розвитку інтелекту, логіки, орієнтації у просторі тощо. Негативний вплив комп'ютерів, планшетів, смартфонів тощо на здоров'я дитини. Правила користування гаджетами дітьми різного віку. Профілактика Інтернет-залежності.

Тема 6. Загартовування дітей.

Загартовування дитини як засіб покращення стійкості дитячого організму до факторів навколишнього середовища, покращення стану здоров'я та профілактики багатьох захворювань. Методи, види та принципи загартовування дітей різного віку.

Тема 7. Попередження дитячого травматизму.

Дитячий травматизм: види, причини, профілактичні заходи. Основи безпечної поведінки дитини за стихійних лих та надзвичайних ситуацій.

Тема 8. Вакцинація – захист від інфекцій.

Вакцинація як простий, безпечний та ефективний спосіб захисту дитини від хвороб до того, як вона зустрінеться з їх збудником. Підготовка та правила проведення профілактичних щеплень у дітей.

Тема 9. Готовність дитини до школи.

Критерії готовності дитини до школи: фізіологічні, емоційні, соціальні, інтелектуальні. Розвиваючі вправи як метод підготовки дитини до школи.

Тема 10. Підлітки – особливості взаємовідносин і спілкування.

Межі підліткового віку та його особливості. Взаємини підлітка з однолітками та дорослими.

У процесі викладання використовувались словесні (пояснення, лекція, бесіда, дискусія), наочні (демонстрація) та практичні (опанування практичними навичками) методи навчання. За сутністю викладання застосовувались аналітичний, синтетичний, аналітико-синтетичний, індуктивний, дедуктивний методи та їх поєднання. Студенти виконували проблемні, частково-пошукові та дослідницькі завдання на основі застосування методів клінічних кейсів, індивідуальних навчально-дослідних та практичних завдань, «ділової гри», «мозкового штурму».

Під час практичних занять на клінічних базах кафедри здійснювалось усне обговорення питань теми, проводились дискусії з проблемних ситуацій, відбувалась комунікація з пацієнтами та їх батьками/законними представниками.

У процесі самостійної роботи студенти здійснювали підготовку до практичних занять, пошук та вивчення додаткової літератури та інформаційних джерел, готували та презентували доповіді, присвячені сучасним підходам до питань догляду за здоровою дитиною, опрацьовували практичні навички, виконували завдання та тестування на платформі LIKAR_NMU [11, 16]. З метою підвищення ефективності комунікації з пацієнтами та їх батьками/законними представниками студенти складали опитувальники дітей та їх батьків в форматі Google форм для опанування такими загальними компетентностями, як здатність використовувати інформаційні і комунікаційні технології та здатність до адаптації та дії в новій ситуації.

Важливим результатом вивчення дисципліни стало набуття студентами навичок, необхідних для забезпечення формування та укріплення здоров'я дитини, її гармоній-

ного розвитку та профілактики найбільш поширених захворювань дитячого віку, а саме: виконання гігієнічних водних процедур дітям різного віку; уміння опитувати матір дитини першого року життя про здійснення грудного вигодовування та роз'яснювати його переваги; здатність пояснювати особливості та правила введення традиційного та BLW (baby led weaning) прикорму, надавати невідкладну допомогу дітям при потраплянні їжі в дихальні шляхи; вміння вибирати іграшки та організовувати ігри відповідно до віку дитини; роз'яснювати правила безпечного користування гаджетами дітьми різного віку; скласти програму загартовування для здорових дітей різного віку; роз'яснювати ризики та заходи попередження дитячого травматизму; роз'яснювати доцільність вакцинації та правила проведення профілактичних щеплень у дітей; оцінювати готовність дитини до школи; пояснювати фізіологічні та психологічні особливості підліткового віку, проводити бесіди з юнаками та дівчатами щодо питань особистої гігієни, особливостей харчування, фізичного навантаження, стосунків з дорослими та однолітками, наркотичних речовин, тютюну та алкоголю, сексуальної активності, профілактики ризикованої поведінки, сну, особистісної безпеки тощо [17, 18, 19, 20].

Формою кінцевого контролю дисципліни є диференційований залік.

У 2024/2025 навчальному році ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною» обрав 271 студент. З метою оцінки здобувачами освіти зазначеної ВД було проведено добровільне анонімне анкетування, в якому взяли участь 110 респондентів.

Під час опитування 32 студенти (29,1%) зазначили, що вибір ВД зробили індивідуально, для 71 здобувача освіти (64,5%) це було колективним рішенням у складі академічної групи, для 7 осіб (6,4%) підставою для вибору ВД стала рекомендація деканату (рис. 1).

Таким чином, 103 респондентів (93,6%) засвідчили, що обрали ВД особисто/самостійно за результатом ознайомлення з анотацією дисципліни, розміщеною на сайті кафедри педіатрії № 2 НМУ.

Статистичний аналіз показав, що частка студентів, які зробили індивідуальний вибір дисципліни, достовірно перевищує частку тих, хто обрав дисципліну за рекомендацією деканату ($z=4,41$; $p<0,001$).

Аналогічно, частка здобувачів освіти, що здійснили колективний вибір, також перевищує частку осіб, які керувалися рекомендаціями деканату ($z=9,02$; $p<0,001$). Різниця між часткою студентів, які зробили індивідуальний вибір, та тих, що здійснили колективний вибір не є статистично значимою ($p=1,0$, таблиця 1).

Методом довірчих інтервалів Wilson розраховано, що в загальній сукупності, з якої зроблена вибірка, від 21,4% до 38,2% з ймовірністю 95% обернуть курс індивідуально, від 55,3% до 72,9% з ймовірністю 95% обернуть курс колективно.

Вищенаведене свідчить про високий рівень особистісної мотивації та зацікавленості студентів до навчання, що в сукупності зі створенням позитивного середовища викладачами кафедри педіатрії № 2 НМУ при читанні лекцій, проведенні практичних занять на тлі достатньої вимогливості як складових мотивації навчання, призвело до високої успішності як із зазначеної ВД, так і з інших навчальних педіатричних дисциплін, що вивчаються на кафедрі.

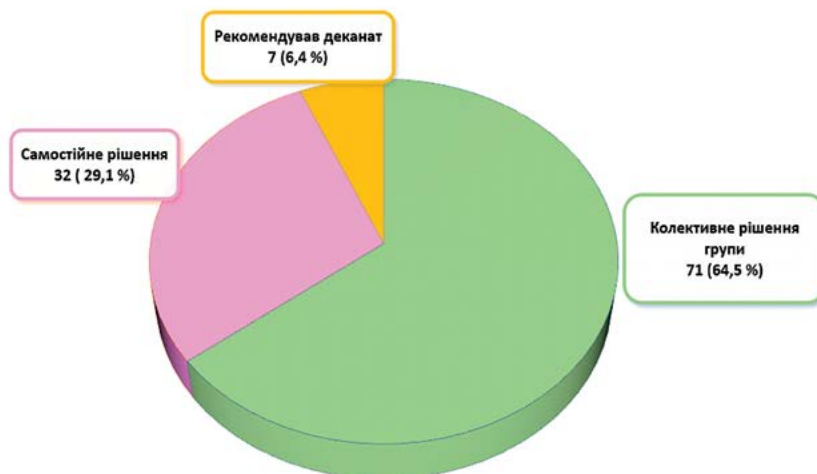


Рис. 1. Спосіб обрання студентами ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною»

Таблиця 1

Результати тесту Вальда для пропорцій для оцінки порівняння способу вибору ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною» студентами

Порівняння	p1	p2	z	P	Висновок
Індивідуально > За рекомендацією деканату	0,291	0,064	4,41	$p < 10^{-6}$	достовірна різниця
Коллективно > За рекомендацією деканату	0,645	0,064	9,02	$p < 10^{-6}$	достовірна різниця
Індивідуально > Коллективно	0,291	0,645	-5,27	1	недостовірна різниця

Так, з 271 студента, які відвідували практичні заняття та лекції, диференційований залік отримали 268 студентів, тобто абсолютна успішність склала 98,9%. 3 студентів (1,1%) не отримали диференційований залік, оскільки кількість пропусків практичних занять перевищила допустимі 25,0%. Оцінки «відмінно» (А) та «добре» (В, С) отримали 258 студентів (95,2%).

Результати опитування здобувачів освіти по завершенню вивчення ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною».

Рівень набуття теоретичних знань та практичних навичок з формування та укріплення здоров'я дитини, профілактики захворювань у дітей.

На питання «Чи набули Ви під час вивчення ВД достатній рівень теоретичних знань та практичних навичок з формування та укріплення здоров'я дитини, профілактики захворювань дитячого віку?» 87 здобувачів освіти (79,1%) дали відповідь «Так», 16 студентів (14,5%) – «Скоріше так», 5 осіб (4,6%) – «Скоріше ні», 2 студентів (1,8%) – «Ні» (рис. 2). Таким чином, 93,6% здобувачів освіти (відповіді «Так» (79,1%) і «Скоріше так» (14,5%)) оцінили рівень отриманих теоретичних знань та практичних навичок з формування та укріплення здоров'я дитини, профілактики захворювань дитячого віку як достатній.

Для подальшого аналізу ми інтерпретували відповіді «Так» і «Скоріше так» як позитивні оцінки, відповіді «Скоріше ні» та «Ні» – як негативні;

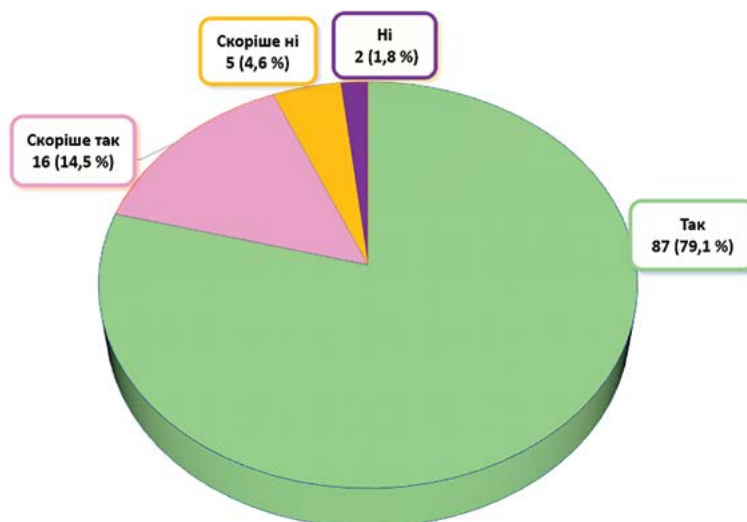


Рис. 2. Відповідь здобувачів освіти на питання «Чи набули Ви під час вивчення ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною» достатній рівень теоретичних знань та практичних навичок з формування та укріплення здоров'я дитини, профілактики захворювань у дітей?»

Частка позитивних оцінок достовірно перевищує частку негативних ($z = 12,94$; $p < p < 10^{-6}$, таблиця 2).

Методом довірчих інтервалів Wilson розраховано, що в загальній сукупності, з якої зроблена вибірка, від 87,4% до 96,9% з ймовірністю 95% дадуть позитивну оцінку, від 3,1% до 12,6% – негативну.

Актуальність тематики ВД, зацікавленість студентів у вивченні дисципліни та організація викладання оцінювалися за 10-бальною шкалою, де результати 10-6 балів оцінювались як позитивна оцінка, 5-1 бал – як негативна.

Актуальність тематики ВД.

70 здобувачів освіти (63,6%) оцінили актуальність дисципліни на 10 балів, 19 студентів (17,3%) – на 9 балів, 13 респондентів (11,8%) – на 8 балів, 3 студенти (2,7%) – на 7 балів, по 2 здобувача освіти (1,8%) оцінили актуальність тематики ВД відповідно на 5 та 6 балів, 1 респондент (0,9%) – на 1 бал (рис. 3).

У відповідях на дане питання частка позитивних оцінок достовірно перевищує частку негативних ($z = 14,02$; $p < 0,001$, таблиця 3).

Таблиця 2

Результати тесту Вальда для пропорцій для порівняння оцінок щодо набуття достатнього рівня теоретичних знань та практичних навичок з формування та укріплення здоров'я дитини, профілактики захворювань у дітей під час вивчення ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною»

Порівняння	p1	p2	z	p	Висновок
Позитивна оцінка > Негативна оцінка	0,936	0,064	12,94	$p < 10^{-6}$	достовірна різниця

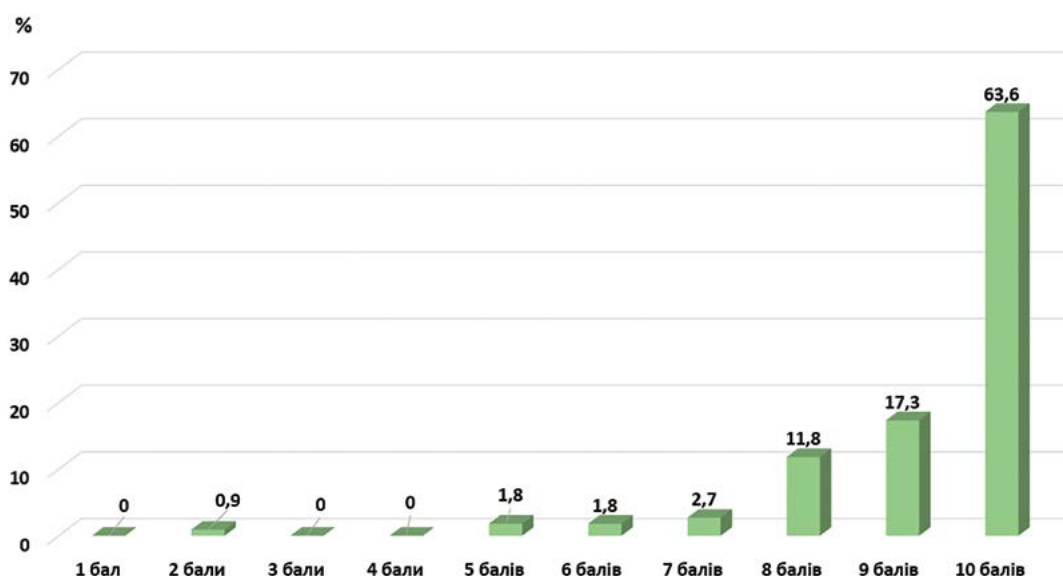


Рис. 3. Оцінка здобувачами освіти актуальності тематики ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною».

Таблиця 3

Результати тесту Вальда для пропорцій для порівняння оцінок актуальності тематики ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною»

Порівняння	p1	p2	z	p	Висновок
Позитивна оцінка > Негативна оцінка	0,973	0,027	14,02	$p < 10^{-6}$	достовірна різниця

Методом довірчих інтервалів Wilson розраховано, що в загальній сукупності, з якої зроблена вибірка, від 92,3% до 99,1% з ймовірністю 95% дадуть позитивну оцінку, від 0,9% до 7,7% – негативну.

Зацікавленість студентів у вивченні ВД.

70 здобувачів освіти (63,6%) оцінили зацікавленість у вивченні дисципліни на 10 балів, 15 студентів (13,6%) – на 9 балів, 10 осіб (9,1%) – на 8 балів, 5 респондентів (4,6%) – на 7 балів, 2 здобувача освіти (1,8%) оцінили рівень зацікавленості на 6 балів, 6 студентів (5,5%) – на 5 балів, по 1 студенту (0,9%) на 3 і 2 бали. Жоден з респондентів не оцінив зазначений показник на 1 та 4 бали (рис. 4).

Встановлено, що частка позитивних оцінок достовірно перевищує частку негативних ($z = 12,67$; $p < 0,001$, таблиця 4).

Методом довірчих інтервалів Wilson розраховано, що в загальній сукупності, з якої зроблена вибірка, від 86,3% до 96,3% з ймовірністю 95% дадуть позитивну оцінку, від 3,7% до 13,7% – негативну.

Організація викладання ВД.

69 здобувачів освіти (62,7%) оцінили організацію викладання дисципліни на 10 балів, 20 студентів (18,2%) – на 9 балів, 5 респондентів (4,6%) – на 8 балів, 4 здобувача освіти (3,6%) оцінили організацію викладання ВД на 7 балів, 7 респондентів (6,4%) – на 6 балів, 2 особи (1,8%) – на 5 балів, 1 студент (0,9%) – на 3 бали, 2 здобувача освіти (1,8%) – на 1 бал. Жоден з респондентів не оцінив зазначений показник на 2 та 4 бали (рис. 5).

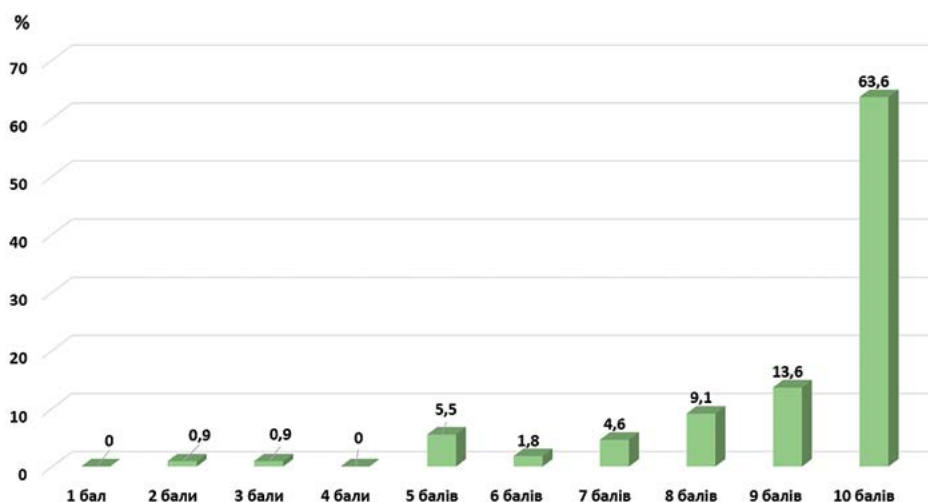


Рис. 4. Оцінка здобувачами освіти зацікавленості у вивченні ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною».

Таблиця 4

Результати тесту Вальда для пропорцій для порівняння оцінок зацікавленості у вивченні ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною»

Порівняння	p1	p2	z	P	Висновок
Позитивна оцінка > Негативна оцінка	0,927	0,073	12,67	$p < 10^{-6}$	достовірна різниця

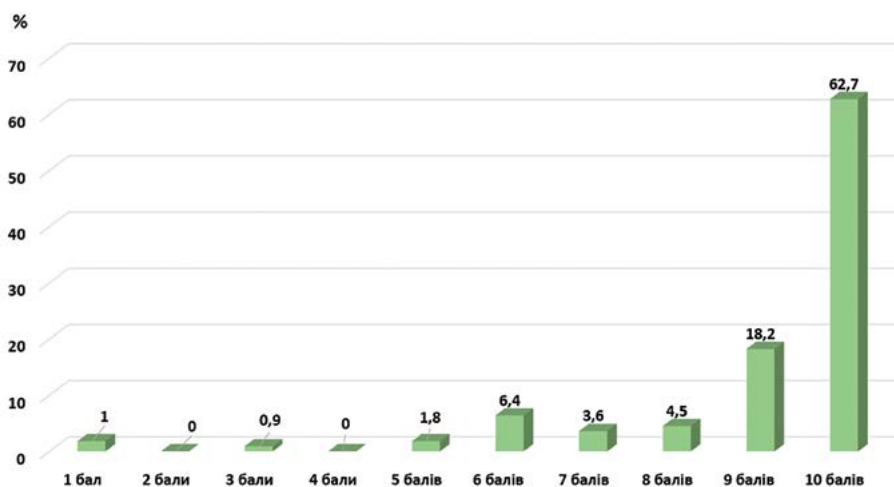


Рис. 5. Оцінка здобувачами освіти організації викладання ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною».

Встановлено, що частка позитивних оцінок достовірно перевищує частку негативних ($z = 13,48$; $p < 0,001$, таблиця 5).

Методом довірчих інтервалів Wilson розраховано, що в загальній сукупності, з якої зроблена вибірка, від 89,8% до 98,0% з ймовірністю 95% дадуть позитивну оцінку, від 2,0% до 10,2% – негативну.

На питання «Чи хотіли б Ви продовжити вивчення педіатричних дисциплін на кафедрі педіатрії № 2 НМУ з викладачем Вашої групи з ВД «Основи догляду за здоровою дитиною»?» 77 студентів (70,0%) відповіли «Так», 25 здобувачів освіти (22,7%) – «Скоріше так», 6 осіб (5,5%) – «Скоріше ні», 2 студента (1,8%) – «Ні» (рис. 6).

Таблиця 5

Результати тесту Вальда для пропорцій для порівняння оцінок організації викладання ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною»

Порівняння	p1	p2	z	p	Висновок
Позитивна оцінка > Негативна оцінка	0,955	0,045	13,48	$p < 10^{-6}$	достовірна різниця

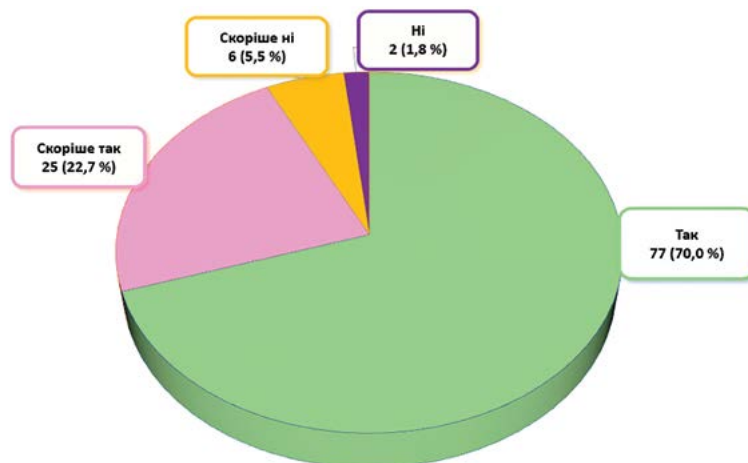


Рис. 6. Оцінка студентами бажання продовжити вивчення педіатричних дисциплін на кафедрі педіатрії № 2 НМУ з викладачем групи ВД «Основи догляду за здоровою дитиною».

Встановлено, що частка позитивних оцінок достовірно перевищує частку негативних ($z = 12,67$; $p < 0,001$, таблиця 5).

Методом довірчих інтервалів Wilson розраховано, що в загальній сукупності, з якої зроблена вибірка, від 86,3% до 96,3% з ймовірністю 95% дадуть позитивну оцінку, від 3,7% до 13,7% – негативну.

Під час статистичного аналізу було встановлено, що абсолютні значення розподілу кількості студентів, які позитивно та негативно оцінили зацікавленість

у вивченні ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною», співпадає з розподілом оцінок бажання продовжувати вивчення дисциплін з викладачем групи (102 проти 8 здобувачів освіти в обох групах, таблиці 4 та 6). Ми вважаємо цей факт цікавою математичною знахідкою. Зв'язок між зацікавленістю предметом та бажанням продовжувати його вивчення з нами, як викладачами, є інтуїтивно очевидним. Проте для побудови математичної моделі можливої залежності між цими явищами необхідні подальші дослідження.

Таблиця 6

Результати тесту Вальда для пропорцій для порівняння оцінок бажання продовжити вивчення педіатричних дисциплін на кафедрі педіатрії № 2 НМУ з викладачем групи ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною»

Порівняння	p1	p2	z	p	Висновок
Позитивна оцінка > Негативна оцінка	0,927	0,073	12,67	$p < 10^{-6}$	достовірна різниця

Загалом 92,7% здобувачів освіти (відповіді «Так» і «Скоріше так») виявили бажання продовжувати подальше вивчення педіатричних дисциплін на кафедрі педіатрії № 2 НМУ з викладачем групи з ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною», що свідчить про високий професійний рівень професорсько-викладацького складу кафедри, вибудовування ефективних робочих стосунків викладачів і студентів на основі взаємної поваги та емпатії з дотриманням професійної етики, що сприяє досягненню освітніх цілей.

Висновки

- Створення колективом кафедри педіатрії № 2 НМУ імені О. О. Богомольця ВД ВК 2.15. «Основи догляду за здоровою дитиною» стало перспективним та методично обґрунтованим підходом до удосконалення професійної підготовки студентів, спрямованим на профілактику захворювань, гармонійний розвиток та зміцнення здоров'я дітей.

- Серед студентів існує запит на доцільність включення в програму додипломної вищої медичної освіти дисциплін з профілактичної медицини, про що свідчить свідомий вибір 93,6% здобувачів освіти ВД ВК 2.15. «Основи догляду за здоровою дитиною».

- Результати опитування студентів свідчать, що впровадження ВД ВК 2.15 «Основи догляду за здоровою дитиною» забезпечує високий рівень формування

компетентностей у здобувачів вищої медичної освіти щодо зміцнення здоров'я, гармонійного розвитку та профілактики захворювань у дітей.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати свідчать про необхідність подальших досліджень, спрямованих на розробку навчальних програм дисциплін додипломної вищої медичної освіти з профілактичної медицини, доцільність їх широкого впровадження у навчальний процес у закладах вищої медичної освіти України з метою покращання фахових компетентностей здобувачів вищої освіти.

Вклад авторів. Волосовець О. П. – концепція та дизайн; Кривоустов С. П. – редагування; Черній О. Ф. – збір матеріалу, написання тексту; Грищенко Н. В. – збір матеріалу; Салтанова С. Д. – аналіз отриманих даних; Кузнецов О. О. – збір матеріалу.

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.

Використання штучного інтелекту. Автори підтверджують, що під час написання чи редагування рукопису не використовувалися технології штучного інтелекту.

Етичні аспекти. При виконанні цього дослідження автори дотримувалися усіх відповідних етичних норм.

У дослідженні не використовувались особисті дані пацієнтів, не залучались тварини.

Джерела 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.

Література:

1. Frogner K. Prioritizing Child Health: A Comprehensive Analysis of Challenges, Progress, and Future Initiatives. *Health Econ Outcome Res.* 2024;10(1):003. DOI: [https://doi.org/10.35248/2471-268X.24.10\(1\).003](https://doi.org/10.35248/2471-268X.24.10(1).003)
2. Мельничук ЛВ, Годованець ЮД, Кошурба ІВ. Актуальні питання надання допомоги новонародженим у м. Чернівцях. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2017;7(1):8-13 DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-260.VII.1.23.2017.2>
3. da Silva ACR, da Silva KGS, Costa TT, Dutra Mde O, de Oliveira AB S, et al. The Importance of Preventive Medicine in Reducing Chronic Diseases. *Rev Gest Soc Ambient.* 2023;18(2): e04380. 11p. DOI: <https://doi.org/10.24857/rgsa.v18n2-040>
4. Volosovets O, Vyhovska O, Kryvopustov S, Mozyrska O, Yemets O, Volosovets A, et al. Problems of providing medical care to children of Ukraine as a result of russian aggression. *Child's Health.* 2023;18(3):157-61. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1578>
5. Бердник ОВ, Полька НС, Добрянська ОВ, Рудницька ОП, Скочко ТП. Дитяче населення крізь призму громадського здоров'я. Київ; 2019. 200 с.
6. Bohaligah KM, Bohaligah MM, Bohaligah SM. Preventive Strategies for Pediatric Health in Primary Healthcare: A Systematic Review. *Cureus.* 2025;17(2): e78719. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.78719>. PMID: 40065858; PMCID: PMC11891502.
7. Wyse R. The role of preventive medicine in pediatric care: Building strong foundations for a lifetime of health. *J Preg Neonatal Med.* 2023;7(4):153.
8. 2017 – Національна доповідь «Цілі сталого розвитку: Україна». Організація Об'єднаних Націй Україна [Інтернет]. 2017[цитовано 2025 Січ 3]. Доступно: <https://ukraine.un.org/uk/49413-2017-nacionalna-dopovid-cili-stalogorozvitku-ukraina>
9. Антипкін ЮГ, Знаменська ТК, Марушко РВ, Дудіна ОА, Лапшин ВФ. Стан медичної допомоги новонародженим в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2020;10(4):5-24. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.1>
10. Iriarte-Roteta A, Lopez-Dicastillo O, Mujika A, Ruiz-Zaldibar C, Hernantes N, Bermejo-Martins E, et al. Nurses' role in health promotion and prevention: A critical interpretive synthesis. *J Clin Nurs.* 2020;29(21-22):3937-49. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocn.15441>. PMID: 32757432.
11. Кучин ЮЛ, Власенко ОМ, Кучеренко ІІ, Микитенко ПВ. Індивідуальна освітня траєкторія здобувачів вищої медичної освіти: методичні та технічні аспекти реалізації. *Інноваційна педагогіка.* 2023;56(2):163-9. DOI: <https://doi.org/10.32782/2663-6085/2023/56.2.36>
12. Kuchyn IL, Vlasenko OM, Melnyk VS, Stuchynska NV, Kucherenko II, Mykytenko PV. Simulation training and virtual patients as a component of classroom training of future doctors under COVID-19 conditions. *Wiad Lek.* 2022;75(5 pt 1):1118-23. DOI: <https://doi.org/10.36740/wlek202205112>. PMID: 35758488.
13. Грищенко НВ, Ковальчук ОЛ. Самостійна робота студентів з педіатрії як невідмінна компонента в надбанні компетентностей майбутнього лікаря. *Медицина та фармація: освітні дискурси.* 2025;1:34-40. DOI: <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2025-1-7>
14. Shevtsova TI, Saltanova SD. The student scientific society of the pediatrics department № 2 of the national medical university as a critical component in shaping the future pediatric physician and researcher. *Bulletin of problems in biology and medicine.* 2024;1:310-3. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-1-172-310-318>
15. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, Haberland M, Reddy T, Cournapeau D, et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods.* 2020;17(3):261-72. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>. Erratum in: *Nat Methods.* 2020 Mar;17(3):352. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41592-020-0772-5>. PMID: 32015543; PMCID: PMC7056644.
16. Волосовець ОП, Науменко ОМ, Цимбалюк РС, Кривоустов СП, Грищенко НВ, Мозирська ОВ, та ін. Досвід підготовки та атестації з педіатричних дисциплін здобувачів освіти за спеціальністю 222 «Медицина». *Здоров'я дитини.* 2023;18(6):446-52. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.6.2023.1632>
17. Bialek-Dratwa A, Dawid K, Staskiewicz-Bartecka W, Kiciak A, Kowalski O. Baby-Led Weaning vs. Traditional Complementary Feeding-Differences in Feeding Practices Among Polish Children Aged 6-36 Months-A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2025;17(5):899. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu17050899> PMID: 40077769; PMCID: PMC11901614.
18. Severino GR, Cabatic ET, Molina MM. The role of play in children's development. *AJEHD.* 2024;5(1):62-79. DOI: <https://doi.org/10.69566/ajeht.v5i1.100>
19. Presta V, Guarnieri A, Laurenti F, Mazzei S, Arcari ML, Mirandola P, et al. The Impact of Digital Devices on Children's Health: A Systematic Literature Review. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2024;9(4):236. DOI: <https://doi.org/10.3390/jfmk9040236>. PMID: 39584889; PMCID: PMC11587142.
20. Tan JSK, Neo JHT, Yao SHW, Loh KM, Kalyanasundaram R, Koe AS, et al. Improving compliance with conducting HEADSS biopsychosocial assessment for adolescents in a paediatric inpatient setting. *BMJ Open Qual.* 2025;14(1): e003000. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-003000>. PMID: 40000093; PMCID: PMC12083294.

EXPERIENCE OF TEACHING THE ELECTIVE DISCIPLINE «BASICS OF HEALTHY CHILD CARE» TO SECOND-YEAR STUDENTS AT THE SECOND (MASTER'S) LEVEL OF HIGHER EDUCATION IN SPECIALTY 222 «MEDICINE»

O. Volosovets, S. Kryvopustov, O. Chernii, N. Grishchenko, S. Saltanova, O. Kuznetsov

**Bogomolets National Medical University Ministry of Health of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)**

Summary.

The formation, maintenance, and strengthening of children's health represent one of the primary objectives of the public health system, as childhood constitutes the critical period during which the foundations of lifelong health are established. The emphasis on preventive aspects of pediatric medicine prompted the faculty of the Department of Pediatrics No. 2 at Bogomolets National Medical University (NMU) to develop and implement an elective discipline entitled «Basics of Healthy Child Care» for second-year students pursuing the second (master's) level of higher education in specialty 222 «Medicine.» The article describes the experience of the Department of Pediatrics No. 2 at NMU in developing the curriculum and methodological support for the elective discipline «Basics of Healthy Child Care» and to evaluate its effectiveness based on student feedback. We conducted a voluntary anonymous survey among second-year students of the

УДК: 616-089.5:378.046-021.68:614.253.4-053.2(477)
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.4

ПІДГОТОВКА ДИТЯЧИХ АНЕСТЕЗІОЛОГІВ В УКРАЇНІ

**В. І. Снісарь¹, О. В. Кравець¹, О. В. Філик²,
Ю. А. Площенко¹, О. О. Власов³,
С. В. Єгоров³, О. Е. Варун³**

Дніпровський державний медичний університет¹
(м. Дніпро, Україна),
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького²
(м. Львів, Україна),
КНТ «Дніпровський регіональний медичний центр
родинного здоров'я» ДОР³
(м. Дніпро, Україна)

Резюме.

В Україні за 5 років відбулися значні зміни у підготовці фахівців з дитячої анестезіології. Ми пропонуємо описову ініціативу, щоб розповісти про те, як це здійснюється в нашій країні. Організацію підготовки дитячих анестезіологів в Україні можна розділити на два періоди – до 2021 року та після 2021 року. Ці відмінності обумовлені різними умовами підготовки фахівців з дитячої анестезіології, яка проходить переважно в інтернатурі і під час спеціалізації. Спеціальність «Дитяча анестезіологія» входила до переліку програм навчання в інтернатурі випускників університетів. З 2021 року кількість спеціальностей в інтернатурі було скорочено до 23 і «Дитяча анестезіологія» була виключена з цього переліку.

Первинна спеціалізація (інтернатура) з фаху «Дитяча анестезіологія», тривала 2 роки і мала певну перевагу. В інтернатуру з дитячої анестезіології зараховувалися виключно випускники педіатричного факультету. І головним методичним принципом їх навчання був розвиток активності лікаря дитячого анестезіолога і контроль його самостійності. Після 2021 року підготовка з фаху «Дитяча анестезіологія» стала можливою тільки після інтернатури з загальної анестезіології з наступною спеціалізацією по педіатричній анестезіології. До програми підготовки анестезіологів увійшли 13 розділів, основні з яких були присвячені анатомо-фізіологічним особливостям дитячого організму, принципам передопераційної підготовки дитини до анестезії та операції, особливостям анестезії у дітей в залежності від віку та характеру оперативного втручання. Анестезіолог повинен був вміти проводити серцево-легеневу реанімацію у новонароджених та дітей, а також знати основи інтенсивної педіатричної терапії.

Висновки. Відмінності у навчанні зі спеціальності «Дитяча анестезіологія» не показали істотної переваги щодо фахової підготовки лікарів. Навчання напрямку педіатричної анестезіології та інтенсивної терапії після інтернатури із загальної анестезіології з подальшим стажуванням -спеціалізацією має певні переваги. Стратегія безперервної медичної освіти для лікарів, які пройшли навчання з дитячої анестезіології, дозволить в подальшому підтримувати свій професійний рівень за умови підвищення кваліфікації з педіатричної анестезіології.

Ключові слова: інтернатура; дитяча анестезіологія; підготовка.

Вступ

Анестезіологічні процедури у дітей становлять значну частину повсякденної клінічної практики багатьох анестезіологів [1]. Популярне дослідження, яке проведене в США, показало, що кожна сьома дитина переносить, як мінімум одну анестезіологічну процедуру до 3 років [2]. Якщо говорити про кількість дитячих анестезіологів у США, то на 100 000 дитячого населення ця цифра в середньому становить 5,4 фахівця.

У статті Kurth C. D. та співавт. [3] зазначається, що підготовка фахівця з дитячої анестезіології є складною та тривалою процедурою. Так, у країнах з високим рівнем доходу підготовка анестезіологів складає від 4 до 5 років. При цьому досвід з педіатричної анестезіології вже включений в перші роки навчання і проходить під безпосереднім керівництвом дитячого анестезіолога. У більшості європейських країн є додаткове організоване суспільство дитячих анестезіологів, яке дотично програмі безперервної освіти в галузі дитячої анестезіології [4]. Щодо програм з дитячої анестезіології, у країнах із низьким чи середнім рівнем доходу вони

становлять 1-3 роки [5]. Однак, незалежно від країни, вимоги лікаря з дитячої анестезіології повинні відповідати високому рівню його компетентності та практичних навичок.

В Україні за 5 років відбулися значні зміни у підготовці фахівців з дитячої анестезіології, тому нижче ми і пропонуємо описову ініціативу, щоб розповісти про те, як це здійснюється в нашій країні. Необхідно відзначити, що відсутність можливості проходження інтернатури за спеціальністю «Дитяча анестезіологія» через законодавчі зміни не зменшила потреби у фахівцях даної галузі.

Матеріали та методи

Література, що увійшла до статті, була цілеспрямовано присвячена особливостям підготовки дитячих анестезіологів у різних регіонах світу. Це оглядові статті, що опубліковані в журналі *Pediatric Anesthesia*. 2024. Volume 34, Issue 9. Також було використані Накази Міністерства охорони здоров'я України, які визначають організацію навчання випускників вищих

навчальних медичних закладів в інтернатурі. Був включений і особистий досвід підготовки дитячих анестезіологів.

Результати

Організацію підготовки дитячих анестезіологів в Україні можна розділити на два періоди – до 2021 року та після 2021 року. Ці відмінності обумовлені різними умовами підготовки фахівців з дитячої анестезіології, яка проходить переважно у інтернатурі і під час спеціалізації.

Згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 23.02.2005 N 81 спеціальність «Дитяча анестезіологія» входила до переліку програм навчання в інтернатурі випускників університетів [6]. З 2021 року кількість спеціальностей в інтернатурі було скорочено до 23 і «Дитяча анестезіологія» була виключена з цього переліку [7, 8].

Немає сумніву, що первинна спеціалізація з фаху «Дитяча анестезіологія», тривалість якої становила 2 роки, мала певні переваги. Програма підготовки була сертифікована та затверджена Міністерством охорони здоров'я України. Вона включала всі розділи з анестезіології та інтенсивної терапії дитячого віку. Інтерни – дитячі анестезіологи 10 місяців перебували на кафедрах анестезіології університетів, де під керівництвом викладачів дитячих анестезіологів вивчали теоретичний курс та практичні засади спеціальності. Решта часу лікарі-інтерни працювали у педіатричних відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії, набуваючи практичних навичок згідно із програмою їх підготовки.

Слід підкреслити, що представлена українська модель мала відмінності в організації освіти та надання допомоги в галузі дитячої анестезіології, яка є в європейських країнах і представлена Виконавчою радою Європейського товариства дитячої анестезіології (ESPA) [9]. Вона мала низку переваг у навчанні порівняно з підготовкою лікаря – дитячого анестезіолога в Європі [4]. Ці відмінності були пов'язані із термінами підготовки, системою освоєння теоретичних знань спеціальності, тривалістю практичної роботи у спеціалізованих педіатричних відділеннях. Усе це мало суттєвий вплив на рівень спеціалізації лікарів і, ще більшою мірою, на підготовку лікарів-фахівців.

Наказом Міністерства охорони здоров'я України було затверджено стандарти з післядипломного навчання медичних фахівців, які стосувалися всіх спеціальностей в інтернатурі, зокрема дитячої анестезіології [6]. Однією з важливих переваг України є те, що «Дитяча анестезіологія» входить до номенклатури лікарських спеціальностей [10]. Таким чином, тільки сертифікований фахівець з дитячої анестезіології має право працювати з дітьми різного віку.

Випускники університетів після отримання магістерського диплома одразу поступали до інтернатури залежно від їх розподілу за спеціальностями. За період інтернатури лікар-інтерн повинен був засвоїти всі практичні навички, визначені програмою, у тому числі брати участь і провести самостійно певну кількість анестезії дітям різного віку, вміти надавати невідкладну та реанімаційну допомогу новонародженим та дітям до

18 років. На ранніх етапах підготовки навчання включало освоєння анестезіологічного забезпечення дітям, що належали до ASA I і II. Лікарі –інтерни проводили загальну анестезію невеликих хірургічних операцій під безпосереднім наглядом досвідченого дитячого анестезіолога. Усі інтерни залучалися до науково-дослідної роботи, що сприяло засвоєнню навичок роботи з науковою літературою, формувало здатність до аналізу та узагальнення матеріалу, розвитку клінічного мислення, вільного викладу своїх думок, критичного осмислення даних літератури.

Атестація лікарів-інтернів включала:

- контроль знань та умінь за комп'ютерними тестуючими програмами, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України (Крок-3 та Elex);
- оцінку державною атестаційною комісією знань та умінь, у тому числі володіння практичними навичками;
- співбесіду або інша форму підсумкової оцінки рівня засвоєння навчальної програми інтернатури.

Крім інтернатури, вже практикуючий лікар-педіатр міг здобути спеціальність із дитячої анестезіології через спеціалізацію (стажування). Ця післядипломна освіта з дитячої анестезіології вже ґрунтувалася на індивідуальних інтересах. Міністерство охорони здоров'я України визначило тривалість цієї спеціалізації впродовж 5 місяців. Звичайно, це був мінімальний термін, але розрахунок напевно був на лікарів – фахівців, які знають особливості педіатричного віку. Вони вивчали принципи дитячої анестезіології, набували навичок дитячої інтенсивної терапії. Структуру цієї підготовки було визначено навчальною програмою, затвердженою МОЗ України.

Дитяча анестезіологія є офіційно визнаною спеціальністю в Україні і відповідно до цього наркози при хірургічних втручаннях та знеболення діагностичних болючих процедурах мають проводитися лише сертифіковані фахівці з дитячої анестезіології. Виходячи з цього всі загальні анестезіологи, які працюють у міських чи районних лікарнях і стикаються з дітьми, повинні були обов'язково проходити п'ятимісячну спеціалізацію з дитячої анестезіології на кафедрах анестезіології університетів, де працюють викладачі з дитячої анестезіології. Практична частина засвоєння спеціальності здійснювалась у багатопрофільних дитячих лікарнях, що є клінічною базою кафедр, і мають неонатальні та педіатричні хірургічні відділення різної спрямованості.

Таким чином, аналізуючи зазначений етап навчання лікарів з дитячої анестезіології можна сказати, що була створена хороша система їх підготовки, що дозволяла отримувати якісних фахівців з дитячої анестезіології.

Однак варіативність, як у теоретичному, так і в практичному засвоєнні дитячої анестезіології може змінюватись в залежності від загальновизнаних рекомендацій Європейської ради з анестезіології, включаючи стандарти для післядипломного навчання медичних фахівців [10].

Наказом Міністерства охорони здоров'я від 22.06.2021 р. № 1254 було встановлено новий перелік спеціальностей навчання в інтернатурі [11]. Було визначено лише 23 спеціальності і дитяча анестезіологія до цього переліку не включена. При цьому термін навчання зі спеціальності «Загальна анестезіологія»

було збільшено до трьох років. Це передбачає, що сертифікований шлях первинної спеціалізації з дитячої анестезіології в інтернатурі був виключений, а в процесі підготовки загальних анестезіологів до програми було включено розділ щодо особливостей педіатричної анестезії.

Наказ МОЗ України від 23.02.2005 року № 81 «Про затвердження Переліку спеціальностей та строки навчання в інтернатурі випускників медичних та фармацевтичних вищих навчальних закладів, медичних факультетів університетів», був усунутий. До програми підготовки анестезіологів увійшли 13 розділів, основні з яких були присвячені анатомо-фізіологічним особливостям дитячого організму, принципам передопераційної підготовки дитини до анестезії та операції, особливостям анестезії у дітей в залежності від віку та характеру оперативного втручання. Анестезіолог повинен був вміти проводити серцево-легеневу реанімацію у новонароджених та дітей, а також знати основи інтенсивної педіатричної терапії. Загалом у програмі часові витрати на необхідні та суттєві аспекти дитячої анестезіології не визначені. Слід зазначити, що під час підготовки дитячих анестезіологів необхідно більше впроваджувати симуляційне навчання, яке повинне стати етапом доклінічного навчання, а в подальшому – етапом підвищення рівня практичних компетентностей. Але симуляційне навчання варто поєднувати з активним клінічним навчанням, під час якого лікар, який отримує спеціалізацію, долучений до лікувального процесу під супервізією досвідченого викладача клініциста.

Теоретична підготовка з основ дитячої анестезіології становила 156 годин (5,2 кредити), розділ практичної частини 312 годин (10,4 кредити). Остання здійснювалася у великих педіатричних лікарнях з великою хірургічною активністю. До того ж було визначено кількість анестезій у дітей, яку має виконати лікар-інтерн під час інтернатури. Цей докладний перелік необхідний для того, щоб показати обсяг навчання по розділу дитячої анестезіології лікарів-інтернів в процесі їхньої первинної спеціалізації із загальної анестезіології. Відповідно постає питання: Хто ж тоді стає дитячими анестезіологами, якщо немає цілеспрямова-

ної підготовки з цієї спеціальності? Відповісти можна просто, що післядипломна освіта з дитячої анестезіології заснована на індивідуальних інтересах та потребах лікувальних закладів.

Відповідно до реєстру спеціальностей дитяча анестезіологія залишається офіційно визнаною субспеціальністю в Україні. Всі лікувальні заклади, які досить часто стикаються з дітьми, повинні дотримуватися особливих вимог відповідно правилам і положенням, встановленим Міністерством охорони здоров'я України.

Анестезіолог загальної практики може бути допущений до надання анестезіологічної допомоги дитині, якщо він буде сертифікований з дитячої анестезіології. Таким чином, він повинен пройти вторинну спеціалізацію з педіатричної анестезіології, яка триває 3 місяці. Програма цього стажування вже включає спеціальні теоретичні та практичні розділи з дитячої анестезіології. Протягом навчання лікар-стажист знаходиться на кафедрі анестезіології, слухає лекції та практикується по всім розділам спеціальності залежно як від можливостей лікувального закладу, так і від інтересів самого стажера. Загалом тривалість підготовки дитячого анестезіолога з урахуванням інтернатури та спеціалізації становить 6 місяців. Звичайно це значно менше порівняно із навчанням в інтернатурі з дитячої анестезіології, яке існувало до 2021 року.

У висновку можна сказати, що новітні зміни у навчанні фахівців з дитячої анестезіології може і не зовсім позначатимуться на якості їх підготовки, але із часом призведуть до дефіциту кадрів за цією спеціальністю. Так, на Єдиному вебпорталі вакантних посад в закладах охорони здоров'я України потреба у дитячих анестезіологах вже складає 54 особи [12]. У Дніпровському державному медичному університеті щорічний прийом до інтернатури з дитячої анестезіології становив 8-12 інтернів на рік (Таблиця 1). А проведена спеціалізація дорослих анестезіологів після інтернатури загальної анестезіології зараз не забезпечує потреби в дитячих анестезіологах. Вона проводиться здебільшого з метою забезпечення додаткового тарифу на медичні послуги та укладання договору з НСЗУ на відповідні пакети медичної допомоги [13].

Таблиця 1

Динаміка прийому в інтернатуру дитячих анестезіологів та спеціалізації з дитячої анестезіології.

Роки	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Інтернатура з дитячої анестезіології	12	10	10	11	11	8	8	-	-	-	-
Спеціалізація з дитячої анестезіології	1	1	2	1	1	1	2	1	10	11	7

Обговорення

Аналізуючи періоди організації підготовки фахівців з дитячої анестезіології на перший погляд складається враження, що наявність інтернатури за цією спеціальністю має більшу перевагу порівняно з інтернатурою із загальної анестезіології. Порівнюючи два варіанти навчання з педіатричної анестезіології, можна визначити їх навчальні можливості.

Інтернатура з дитячої анестезіології – це завершений етап підготовки лікаря-фахівця перед початком його самостійної практичної діяльності, Програми те-

оретичної та практичної підготовки дозволяли лікарів-педіатру відразу ж засвоювати важливі професійні сторони анестезії та інтенсивної терапії дітей різних вікових груп. Маючи диплом магістра за напрямом підготовки «Медицина» за спеціальністю «Педіатрія», випускник вищого навчального закладу вже від початку знав фізіологію та патологію дітей різного віку, їх раціональне харчування та методи невідкладної допомоги. Таким чином, в процесі свого навчання в інтернатурі лікар-інтерн вже безпосередньо засвоював фармакологію анестетиків, техніку проведення наркозів у дітей

різних вікових груп та за різної хірургічної патології, серцево-легеневу реанімацію новонародженим та дітям тощо. У даний час спостерігається тенденція до дефіциту фахівців дитячих анестезіологів і фахівців з інтенсивної терапії у новонароджених. Набуття знань та практичних навичок в анестезії та у виходженні новонароджених повинно проводитись лише у спеціалізованих центрах. У цьому випадку дев'ятимісячна спеціалізація лікаря педіатра з анестезії та інтенсивної терапії цієї категорії немовлят може вирішити цю проблему дефіциту подібних фахівців.

Підготовка з дитячої анестезіології через інтернатуру із загальної анестезіології з подальшою спеціалізацією в педіатричній також має свої позитивні сторони. По-перше, збільшення тривалості самої інтернатури до трьох років та скорочення її навчальної частини до 9 місяців дозволяє на основі теоретичних знань сформулювати свою інтегральну, загальну, професійну компетентність та практичні навички в анестезіології та інтенсивній терапії. Фах «Дитяча анестезіологія» у даному випадку буде вторинною спеціалізацією, термін підготовки з якої складає 3 місяці.

Які переваги та недоліки підготовки фахівців дитячих анестезіологів після проходження інтернатури по загальній анестезіології? По-перше, до дитячої клініки приходить фахівець-анестезіолог, який володіє всіма базовими та специфічними навичками знеболювання та інтенсивної терапії. По-друге, лікар-анестезіолог, який за своїми теоретичними знаннями, компетентністю та практичним вмінням вже може самостійно проводити загальну анестезію та регіонарні методи знеболення. Таким чином, для того, щоб він був сертифікованим за дитячою анестезіологією, тільки необхідно вивчити анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму, освоїти показання та техніку проведення анестезії у дітей різних вікових груп. Фактично лікар-анестезіолог повинен повторити те, що вчив в інтернатурі.

Які недоліки? Термін спеціалізації 3 місяці є дуже коротким і не дає можливості опанувати всі необхідні практичні навички з дитячої анестезіології. Під час своєї спеціалізації лікар не встигає досягти необхідної кількості анестезії у дітей різного віку та з різноманітною хірургічною патологією. Для підготовки дитячого анестезіолога потрібно, щоб мінімальна тривалість цього стажування становила не менше 5 місяців. А в подальшому безперервний професійний розвиток фахівця сприятиме подальшому удосконаленню знань із дитячої анестезіології.

Таким чином, на нашу думку, сучасна освіта в галузі медицини, зокрема щодо отримання спеціалізації «Дитяча анестезіологія» в нашій країні має багато викликів, які часто вирішуються шляхом ентузіазму викладачів та тих здобувачів освіти, які персонально зацікавлені отримати не лише спеціальність, але й забезпечити у майбутньому найкращу та безпечну клінічну практику для своїх пацієнтів.

Висновки

Відмінності у навчанні зі спеціальності «Дитяча анестезіологія» не показали істотної переваги щодо фахової підготовки лікарів. Навчання напрямку педіатричної анестезіології та інтенсивної терапії після інтернатури із загальної анестезіології з подальшим стажуванням -спеціалізацією має певні переваги. Стратегія безперервної медичної освіти для лікарів, які пройшли навчання з дитячої анестезіології, дозволить в подальшому підтримувати свій професійний рівень за умови підвищення кваліфікації з педіатричної анестезіології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність потенційного чи фактичного конфлікту інтересів.

Використання штучного інтелекту. При підготовці матеріалу статті інструменти штучного інтелекту не використовувалися.

Література:

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ* 2016;94(3):201-209F. DOI: <https://doi.org/10.2471/blt.15.159293>. PMID: 26966331.
2. Shi Y, Hu D, Rodgers EL, Katusic SK, Gleich SJ, Hanson AC, et al. Epidemiology of general anesthesia prior to age 3 in a population-based birth cohort. *Paediatr Anaesth*. 2018;28(6):513-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/pan.13359>. PMID: 29532559.
3. Kurth CD, Tyler D, Heitmiller E, Tosone SR, Martin L, Deshpande JK. National pediatric anesthesia safety quality improvement program in the United States. *Anesth Analg*. 2014;119(1):112-21. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000040>. PMID: 24413551.
4. de Graaff JC, Frykholm P, Engelhardt T, Schindler E, Kovesi T, Simic D, et al. Pediatric anesthesia in Europe: Variations within uniformity. *Paediatr Anaesth*. 2024;34(9):919-25. DOI: <https://doi.org/10.1111/pan.14873>. PMID: 38415881.
5. Quintao VC, Concha M, Arguello LAS, Cavallieri S, Cortinez LI, de Sousa GS, et al. Pediatric anesthesiology in Brazil, Chile, and Mexico. *Paediatr Anaesth*. 2024;34(9):858-65. DOI: <https://doi.org/10.1111/pan.14886>. PMID: 38619275.
6. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Переліку спеціальностей та строки навчання в інтернатурі випускників медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів, медичних факультетів університетів. Наказ МОЗ України № 81 від 23.02.2005 [Інтернет]. Київ; 2005[цитовано 2025 Гру 2]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0291-05#Text>
7. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Положення про інтернатуру. Наказ МОЗ України № 1254 від 22.06.2021 [Інтернет]. Київ; 2021[оновлено 30.09.2025; цитовано 2025 Гру 12]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1081-21#Text>
8. Міністерство охорони здоров'я України. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 22 червня 2021 року № 1254. Наказ МОЗ України від 16.03.2022 № 493 [Інтернет]. Київ; 2022[цитовано 2025 Гру 13]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0372-22#n8>
9. Hansen TG, Vutskits L, Disma N, Becke-Jakob K, Elfgren J, Frykholm P, et al. Harmonising paediatric anaesthesia training in Europe: Proposal of a roadmap. *Eur J Anaesthesiol*. 2022;39(8):642-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000001694>. PMID: 35822223.
10. Hinkelbein J, Lamperti M, Akesson J, Santos J, Costa J, De Robertis E, et al. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(1):6-24. DOI: <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000683>. PMID: 28877145.

11. Міністерства охорони здоров'я України. Номенклатура лікарських спеціальностей. Наказ МОЗ України від 22 лютого 2019 року № 446 (у редакції наказу від 18 серпня 2021 року № 1753). [Інтернет]. Київ; 2019 [цитовано 2025 Гру 2]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1339-21#n2>

12. Міністерство охорони здоров'я України. Єдиний вебпортал вакантних посад у закладах охорони здоров'я України [Інтернет]. [цитовано 2025 Гру 27]. Доступно: <https://medvacancy.moz.gov.ua/?pageNo=5&positionTitleDictIdCode=47>

13. Кабінет Міністрів України. Постанова КМУ Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2020 році та I кварталі 2021 року від 5 лютого 2020 р. № 65 [Інтернет]. Київ; 2020 [цитовано 2025 Лист 30]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2020-%D0%BF#Text>

TRAINING OF PEDIATRIC ANESTHESIOLOGISTS IN UKRAINE

V. Snisar¹, O. Kravets¹, O. Filyk², Y. Ploschenko¹, O. Vlasov³, S. Egorov³, O. Varun³

Dnipro State Medical University¹

(Dnipro, Ukraine),

Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi²

(Lviv, Ukraine),

Dnipro Regional Medical Center of Family Health³

(Dnipro, Ukraine)

Summary.

Over the past five years, the system of training pediatric anesthesiology specialists in Ukraine has undergone substantial reorganization. The organization of such training can be divided into two distinct periods – before 2021 and after 2021. These differences are primarily related to the conditions and structure of postgraduate training, which occurs mainly during internship and subsequent specialization.

Prior to 2021, the specialty «Pediatric Anesthesiology» was included in the list of internship training programs for medical university graduates. The primary specialization (internship) in pediatric anesthesiology lasted 2 years and had certain advantages: enrollment was limited to graduates of the Faculty of Pediatrics, and the main methodological principle was the development of independent professional activity under controlled supervision. Since 2021, the number of internship specialties has been reduced to 23, and «Pediatric Anesthesiology» has been excluded from this list.

Training in pediatric anesthesiology is now possible only after completion of an internship in general anesthesiology, followed by specialization in pediatric anesthesiology. The training program for anesthesiologists includes 13 sections, the core of which are devoted to the anatomical and physiological characteristics of the child's body, principles of preoperative preparation of children for anesthesia and surgery, age- and procedure-specific features of anesthesia in children, performance of cardiopulmonary resuscitation in newborns and children, and the fundamentals of pediatric intensive care.

Conclusions. The differences in the training systems for pediatric anesthesiology have not demonstrated a clear superiority of one approach over the other in producing competent specialists. However, the current model – training in pediatric anesthesiology and intensive care following an internship in general anesthesiology, followed by targeted specialization – offers certain advantages.

Keywords: Internship; Pediatric Anesthesiology; Training.

Контактна інформація:

Снісар Володимир Іванович – доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)

e-mail: visnisar@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1304-4665>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58961305300>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/Q-7468-2016>

Кравець Ольга Вікторівна – доктор медичних наук, професор, завідувача кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)

e-mail: kravetsolga191@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57381350900>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABA-7374-2020>

Філик Ольга Володимирівна – доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії факультету післядипломної освіти ДНП Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

e-mail: doctor_555@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3160-7617>;

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57224541997>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-1787-2018>

Contact Information:

Volodymyr Snisar – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail: visnisar@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1304-4665>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58961305300>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/Q-7468-2016>

Olga Kravets – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail: kravetsolga191@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57381350900>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABA-7374-2020>

Olha Filyk – Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care of the Faculty of Postgraduate Education of DNP Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

e-mail: doctor_555@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3160-7617>;

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57224541997>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-1787-2018>

Площенко Юлія Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)

e-mail: ploshchenkoyulia@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0538-0164>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58404518400>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AES-1481-2022>

Власов Олексій Олександрович – доктор медичних наук, професор, генеральний директор КНТ «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна)

e-mail: Vlasovalexey75@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JTS-9960-2023>

Єгоров Сергій Валерійович – кандидат медичних наук, завідувач відділення інтенсивної терапії та еферентних методів лікування гострих і хронічних інтоксикацій КНТ «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна)

e-mail: yegorov.dp.ua@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5002-0947>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/MGB-3459-2025>

Варун Олег Євгенійович – кандидат медичних наук, завідувач відділення анестезіології для дітей, КНТ «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР (м. Дніпро, Україна)

e-mail: Oleg.var69@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4453-7240>

Yuliia Ploshchenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail: ploshchenkoyulia@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0538-0164>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58404518400>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AES-1481-2022>

Oleksii Vlasov – Professor, Doctor of Science, Head chief Municipal non-commercial enterprise «Regional Medical Centre of Family Health of Dnipropetrovsk Regional Council» (Dnipro, Ukraine)

e-mail: Vlasovalexey75@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/JTS-9960-2023>

Serhii Ehorov – Candidate of Medical Sciences, head of the department of intensive therapy and efferent methods of treatment of acute and chronic intoxications in Municipal non-commercial enterprise «Regional Medical Center of Family Health» of the Dnipropetrovsk Regional Council (Dnipro, Ukraine)

e-mail: yegorov.dp.ua@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5002-0947>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/MGB-3459-2025>

Oleh Varun – Candidate of Medical Sciences, head of the department Pediatric Anesthesiology in Municipal non-commercial enterprise «Regional Medical Center of Family Health» of the Dnipropetrovsk Regional Council (Dnipro, Ukraine)

e-mail: Oleg.var69@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4453-7240>

Поступило до редакції: 23 січня 2026 р.
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
Опубліковано: 27 березня 2026 р.



УДК: 378.013.42-054.62:616.98:578.834
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.5

PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF INTERNATIONAL STUDENT ADAPTATION UNDER CURRENT EDUCATIONAL CONDITIONS

I. Savka, S. Savka, N. Karvatska,
V. Savka

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

Amid the global integration of higher education, international academic mobility has reached unprecedented levels. Since the 2019-2020 academic period, the dissemination of SARS-CoV-2 (COVID-19) has necessitated fundamental systemic modifications across global pedagogical frameworks, including higher medical education. Consequently, a transition to alternative instructional modalities was implemented at most global universities, including this institution. The efficacy of such educational models remains contingent upon the cultivation of student self-discipline and the consistency of faculty feedback. Evaluation of the psychological state of students, particularly international cohorts, is essential; in addition to the acquisition of distance learning competencies necessitated by the pandemic and, since onset of war in Ukraine in 2022, they must adhere to specific regulatory frameworks within their country of residence.

The aim of the study. Evaluation of the academic adaptation of international students to modified educational requirements within the context of the COVID-19 pandemic and the war since 2022.

Materials and methods. The study population comprised 220 international students (first through third years of study) at Bukovinian State Medical University. To ensure the acquisition of objective data, a confidential, randomized survey was conducted, incorporating every third student from the respective years of study. Student adjustment was evaluated using the Student Adaptation to College Questionnaire (SACQ) developed by Baker and Stryk [1, 2], with additional items incorporated by the authors. The study adhered to the bioethical principles of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), the WMA Declaration of Helsinki (1964-2013), and Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine (2009). No moral or legal violations were identified by the Biomedical Ethics Committee of Bukovinian State Medical University (Protocol No. 1, September 18, 2025). This study constitutes a continuation of our prior research in this field and is integrated into the departmental projects of Bukovinian State Medical University: «The use of modern morphological and physical methods to diagnose the time and cause of death, the occurrence of bodily injuries, the development of their remote and immediate consequences in order to solve the urgent tasks of law enforcement authorities and current issues of forensic science and practice» (Department of Forensic Medicine and Medical Law; State registration No. 0123U101978, January 2023–December 2027) and «Modern aspects of the diagnosis and treatment of patients with mental and/or neurological disorders» (Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology; State registration No. 0125U001434, January 2025–December 2029).

Results: Psychological components of academic adjustment – including motivation, diligence, application of individual abilities, performance efficiency, and adaptation to the academic environment – remain at high or very high levels among the majority of international medical students. Direct correlations are identified between motivation, diligence, efficiency, and adjustment to the academic environment, with similar associations observed between diligence and performance efficiency.

Conclusions: Medical education has undergone a transition toward alternative learning modalities following the pandemic and the onset of the war in Ukraine in 2022. Despite these challenges, all psychological components of academic adaptation, including motivation, diligence, the application of individual abilities, performance efficiency, and adjustment to the academic environment, remain at high or very high levels among the majority of international students.

Keywords: Adjustment; Academic; Students; Foreign; Learning; Alternative; COVID-19; War-time.

Introduction.

The internationalization of higher education has resulted in an unprecedented expansion of study abroad programs. Current research emphasizes that international cultural experiences and tourism must not supersede educational objectives [1]. The International Federation of Medical Students' Associations (IFMSA) facilitates over 15,000 annual international exchanges across 100 countries, where even brief pre-departure orientation sessions (2 h) are found to enhance self-esteem, psychological well-being, and the maintenance of high ethical standards during the period abroad [2].

Investigations into international medical education in the United Kingdom further identify the development of competent specialists as a primary task [3].

Bukovinian State Medical University maintains a structured system for the training of international physicians, with an enrollment exceeding 2000 students, representing 50% of the total Master of Medicine candidates. However, significant systemic changes were necessitated by the COVID-19 pandemic and the 2022 war in Ukraine, requiring a transition to alternative instructional technologies. The efficacy of distance education is strongly correlated with high levels of student motivation and discipline, reflecting a shift in teacher-student interactions toward students' independent cognitive activity. Academic motivation is recognized as a critical determinant of educational achievement and performance enhancement [4].

These factors impact the psychological state of international students, who must adapt to distance learning

necessitated by the pandemic and the 2022 war while adhering to specific host-country regulations.

The aim of the study. Evaluation of the academic adaptation of international students to modified educational requirements within the context of the COVID-19 pandemic and the war in Ukraine beginning in 2022.

Materials and methods

Study setting and participants. The study population included 220 junior international students (first through third years of study) at Bukovinian State Medical University. Objective data acquisition was ensured through a confidential, randomized survey involving every third student from the first, second, and third years of study. Indian citizens constituted the majority of respondents, representing approximately 85% of the international student body.

Study design. Academic adjustment was evaluated using the Student Adaptation to College Questionnaire (SACQ) [5], supplemented by author-developed items. Academic adjustment was defined as the efficacy with which students manage the requirements of the professional educational curriculum approved by the University [5].

According to the modified methodology, academic adjustment was categorized into four clusters: motivation; diligence and application of individual abilities during the educational process; degree of efficiency and performance of academic tasks; and adjustment to the academic environment.

The assessment of *motivation* includes six items: awareness of the reasons for university enrollment, identification of academic tasks, perceived value of obtaining a degree, enjoyment of the learning process, the relationship between personal interests and learning, and doubts regarding the value of university education [6].

The second cluster, comprising *diligence and application of individual abilities* in the learning process, contains four items: class attendance, motivation and persistence in learning academic subjects, and timely task completion.

The third cluster, *degree of efficiency and performance of academic tasks*, consists of nine items: achievement of positive results in modular assessments, difficulties encountered in specialized subjects, perceived adequacy of mental abilities for academic writing, and general assessment of learning difficulties. Furthermore, learning satisfaction, difficulties with home assignments, and concentration issues due to reduced attention were evaluated.

The fourth cluster, *adjustment to the academic environment*, focuses on five items: successful completion of the syllabus for the respective academic year, establishment of communicative relationships with faculty and professional staff, satisfaction with academic subjects, and a positive assessment of teaching quality.

Ethical considerations. The study adhered to the bioethical principles of the Council of Europe Convention

on Human Rights and Biomedicine (1997), the WMA Declaration of Helsinki (1964-2013), and Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine (2009). No moral or legal violations were identified by the Biomedical Ethics Committee of Bukovinian State Medical University (Protocol No. 1, September 18, 2025).

Scientific research. This study constitutes a continuation of our prior research in this field and is integrated into the departmental projects of Bukovinian State Medical University: «The use of modern morphological and physical methods to diagnose the time and cause of death, the occurrence of bodily injuries, the development of their remote and immediate consequences in order to solve the urgent tasks of law enforcement authorities and current issues of forensic science and practice» (Department of Forensic Medicine and Medical Law; State registration No. 0123U101978, January 2023–December 2027) and «Modern aspects of the diagnosis and treatment of patients with mental and/or neurological disorders» (Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology; State registration No. 0125U001434, January 2025–December 2029).

Results and discussion

Of the total respondents, 116 (52.7%) were male and 104 (47.3%) were female, with ages ranging from 18 to 27 years; the majority of students ($n = 83$; 37.7%) were 20 years old, with age distribution varying gradually within the specified limits.

The assessment of levels of academic adjustment and adaptation to the learning environment (*Academic Adjustment*) yielded the following results.

The *motivation level* for learning among international students was found to be high, with 75 students (34.1%) demonstrating the maximum 6-point level and 82 individuals (37.3%) exhibiting a 5-point level. The distribution of students according to decreasing motivation levels is illustrated in Fig. 1.

The level of *diligence and application* of individual abilities in the educational process (Application) was highest (4 points) among the majority of international students ($n = 117$; 53.2%). The distribution of the study population according to this indicator is shown in Fig. 2.

The degree of *efficiency and performance* of educational tasks, based on individual study plans, was assessed using the Performance indicator, which was detailed on a scale from 1 to 9 points. The highest level for this indicator was observed in 68 international students (30.9%), followed by 46 students (20.9%) with 5 points and 32 students (14.5%) with 6 points. The distribution of the remaining students according to this indicator is shown in Fig. 3.

The *adjustment* of international citizens to the academic environment, evaluated according to the Environment factor, reached the maximum 5-point level in 106 respondents (48.2%), followed by 58 students (26.4%) with a 4-point adjustment level. The further distribution of students according to the Environment factor is illustrated in Fig. 4.

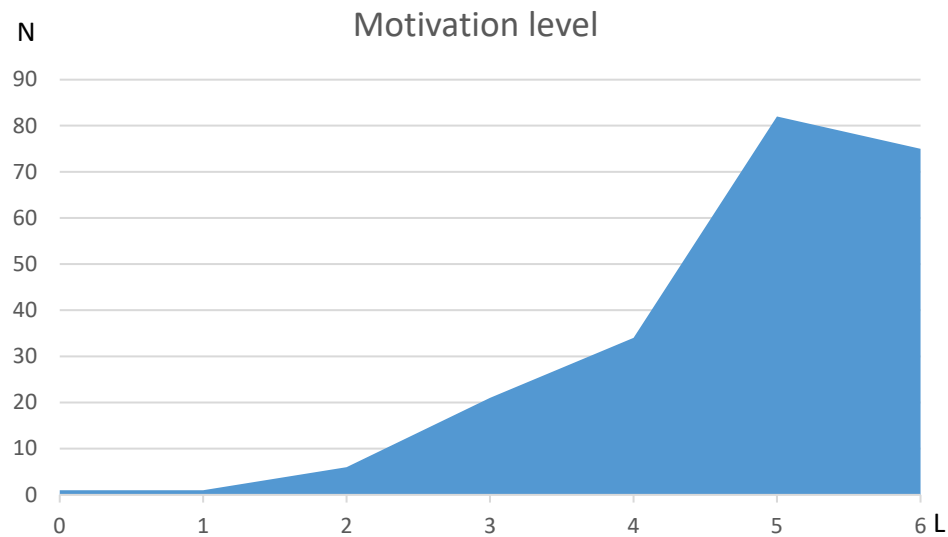


Figure 1. Motivation level of international students. Note: N – number, L – level.

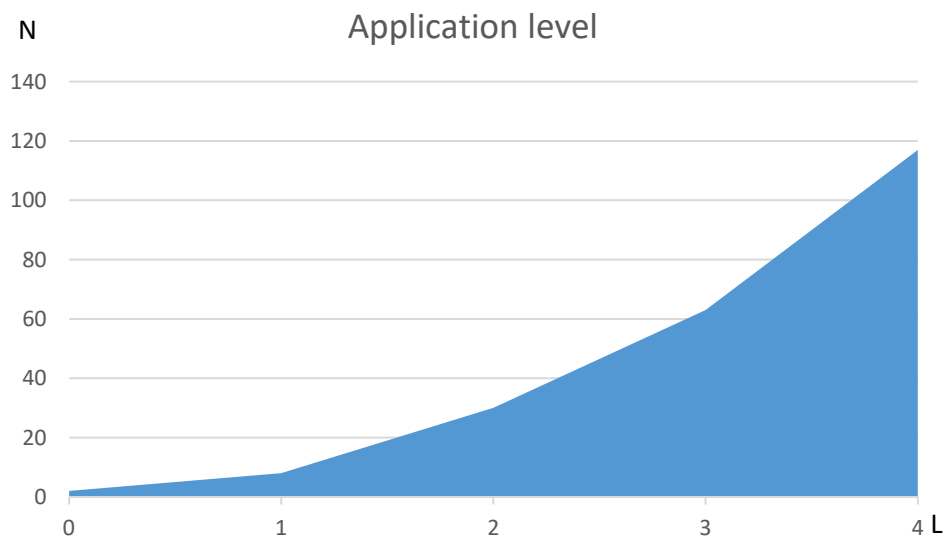


Figure 2. Application level of the international students. Note: N – number, L – level.

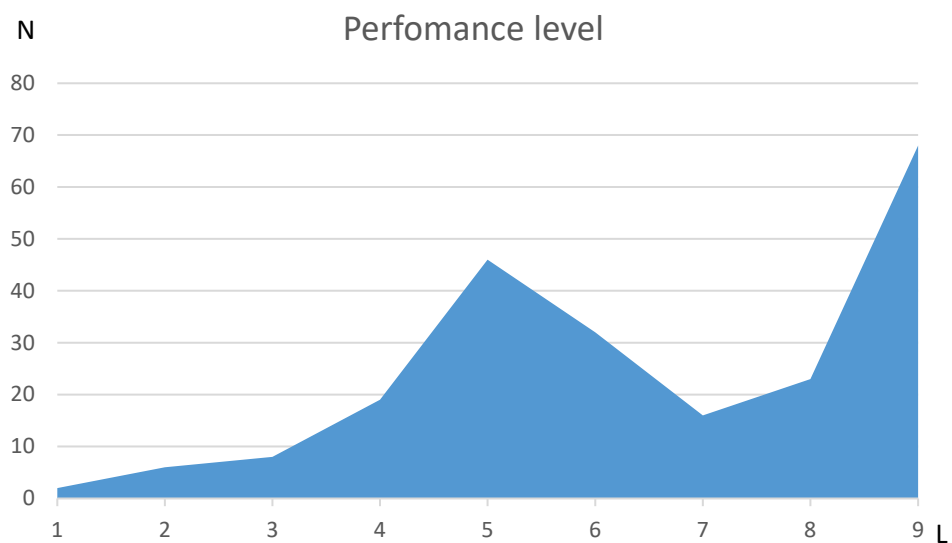


Figure 3. Performance and executive discipline level of the international students. Note: N – number, L – level.

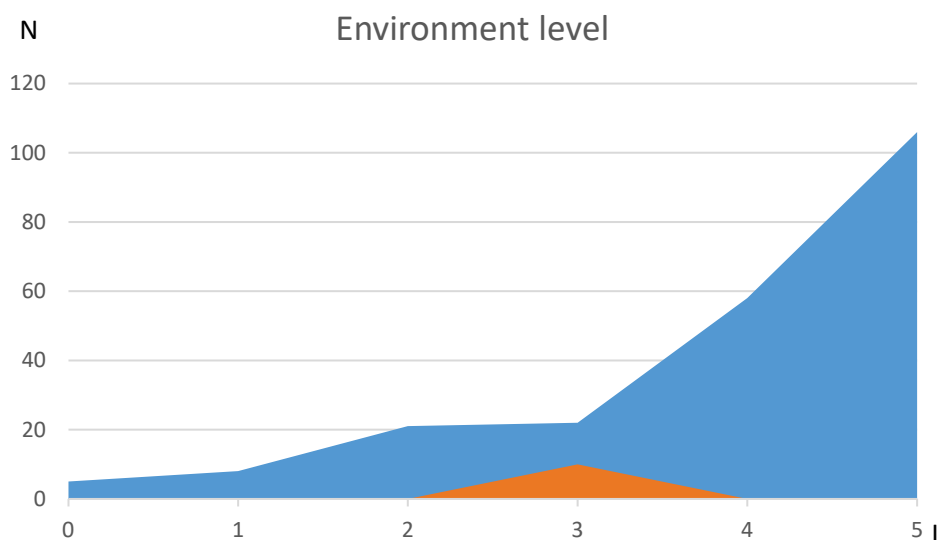


Figure 4. Adjacent level of international students to academic environment. Note: N – number, L – level.

The analysis of correlations between individual indicators of academic adaptation revealed significant associations.

A weak direct correlation was identified ($r = 0.15$, $p \leq 0.05$) between motivation and sex, indicating higher academic motivation among female students.

Moderate direct correlations were identified between motivation and diligence ($r = 0.40$, $p \leq 0.05$), motivation and efficiency ($r = 0.48$, $p \leq 0.05$), and motivation and environment adjustment ($r = 0.48$, $p \leq 0.05$).

Similar moderate direct correlations of higher intensity were observed between diligence and efficiency ($r = 0.55$, $p \leq 0.05$), diligence and adjustment to the academic environment ($r = 0.53$, $p \leq 0.05$), and efficiency and adjustment to the academic environment ($r = 0.58$, $p \leq 0.05$).

Reformation of the curriculum, pedagogical methods, and resources within medical education remains a complex undertaking even in highly developed nations [7].

The existence of a robust distance learning environment – incorporating simulation medicine tools, electronic assessment systems, and faculty proficiency in communication technologies – facilitates a comprehensive transition to alternative educational modalities within a brief temporal interval [8-10].

Data obtained from this university indicate that during the implementation of distance or blended learning, motivation, diligence, and productivity remain at high or very high levels for the majority (53.2-71.4%) of international medical students. Adjustment to the academic environment amid the COVID-19 pandemic and wartime conditions is maintained at optimal levels for approximately 75% of respondents.

Direct correlations are identified between motivation, diligence, efficiency, and adjustment to the academic environment, with similar associations observed between diligence, efficiency and performance efficiency, and between efficiency and adjustment to the academic surroundings.

The maintenance of social adaptation among international students at high levels during the pandemic period was established in previous reports [11]. While initial research focused on adaptation within the academic community, the onset of the war in 2022 introduced unprecedented challenges regarding the training of physicians. A substantial increase in scientific literature by domestic authors has been observed, specifically addressing the psychological state and the adaptation of methodological support for students under martial law in Ukraine [12-18]. Global scientific interest in the socio-psychological difficulties encountered by students during the war in Ukraine further underscores the critical relevance of this research direction [19-25].

Conclusions

Transformation toward alternative instructional technologies has occurred in the majority of medical educational institutions due to the COVID-19 pandemic and the onset of wartime conditions in Ukraine in 2022. Despite these stressors, psychological components of academic adaptation – including motivation, diligence, application of one's abilities in the learning process, productivity, academic task completions, and adjustment to the academic environment – remain at high or very high levels among the majority of international students.

Prospects for further research

Further investigation into the elements of social adjustment and the personal-emotional constituents of adaptation to diverse learning modalities in the host country is warranted.

Contribution of co-authors to the preparation of materials for the scientific article:

Savka I. G. – administration of the research, statistical data processing, reviewing and editing of the final text.

Savka S. D. – choice of the research methodology, data selection, realization of diagnostic tests, preparing the draft of article.

Karvatska N. S. – conducting psychometric analysis, comparing the results obtained, preparing accompanying documentation.

Savka V. G. – conceptualization of the research, searching for literary sources, translating texts into English.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest regarding this article. The authors declare that all the procedures and experiments of this study adhere to

the ethical standards of the Declaration of Helsinki (1975, revised 2008) and national legislation. Informed consent was obtained from all participants.

Use of Artificial Intelligence. No artificial intelligence was used in the preparation of the manuscript.

Sources of funding. The research has not any external donation.

References:

1. Pipitone JM. Encountering Place, Pedagogy, and Culture: Study Abroad and Experiential Learning in Morocco and Indonesia [dissertation][Internet]. New York; 2017[cited 2025 Sep 23]. 324p. Available from: https://academicworks.cuny.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=3132&context=gc_etds
2. D'Ignazio T, Lavoie G, Pomerani T, Lachapelle A, Gaucher N. Pre-exchange training – Developing ethical and cultural competencies in medical students. *Med Teach*. 2019;41(12):1399-403. DOI: <https://doi.org/10.1080/0142159x.2019.1641590>. PMID: 31366260.
3. Jackson SE, Oldham M, Angus C, Holmes J, Brown J. Trends in purchasing cross-border, illicit and home-brewed alcohol: A population study in Great Britain, 2020-2023. *Drug Alcohol Rev*. 2024;43(5):1160-71. DOI: <https://doi.org/10.1111/dar.13838>. PMID: 38511409; PMCID: PMC11753483.
4. Mahdavi P, Valibeygi A, Moradi M, Sadeghi S. Relationship Between Achievement Motivation, Mental Health and Academic Success in University Students. *Community Health Equity Res Policy*. 2023;43(3):311-7. DOI: <https://doi.org/10.1177/0272684x211025932>. PMID: 34176355.
5. Baker RW, Siryk B. Exploratory intervention with a scale measuring adjustment to college. *Journal of Counseling Psychology*. 1986;33(1):31-8. DOI: <https://doi.org/10.1037/0022-0167.33.1.31>
6. Olah B, Munnich A, Kosa K. Identifying academic motivation profiles and their association with mental health in medical school. *Med Educ Online*. 2023;28(1):2242597. DOI: <https://doi.org/10.1080/10872981.2023.2242597>. PMID: 37535843; PMCID: PMC10402860.
7. Fischel JE, Olvet DM, Iuli RJ, Lu WH, Chandran L. Curriculum reform and evolution: Innovative content and processes at one US medical school. *Med Teach*. 2019;41(1):99-106. DOI: <https://doi.org/10.1080/0142159x.2018.1444268>. PMID: 29527967.
8. Jiang Z, Wu H, Cheng H, Wang W, Xie A, Fitzgerald SR. Twelve tips for teaching medical students online under COVID-19. *Med Educ Online*. 2021;26(1):1854066. DOI: <https://doi.org/10.1080/10872981.2020.1854066>. PMID: 33280546; PMCID: PMC7723018.
9. Secundo G, Mele G, Vecchio PD, Elia G, Margherita A, Ndou V. Threat or opportunity? A case study of digital-enabled redesign of entrepreneurship education in the COVID-19 emergency. *Technol Forecast Soc Change*. 2021;166:120565. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2020.120565>. PMID: 33518821; PMCID: PMC7826121.
10. De la Fuente CI, Guadagnin EC, Kunzler MR, Carpes FP. Programming course for health science as a strategy to engage students during the coronavirus pandemic. *Adv Physiol Educ*. 2021;45(1):53-8. DOI: <https://doi.org/10.1152/advan.00183.2020>. PMID: 33464193; PMCID: PMC8083174.
11. Savka I, Savka S, Voytkovich N. Social adaptation of international students in the conditions of training during covid-19 pandemic. *Neonatology, surgery and perinatal medicine* 2022;12(4):9-13. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.2>
12. Bilavych HV, Vintoniak OV, Slyvka LV, Humeniuk IM, Fedchyshyn NO, Fedoniuk LY, et al. The role of psychoeducation for the physical and mental health of future specialists in wartime conditions. *Pol Merkur Lekarski*. 2025;53(1):139-45. DOI: <https://doi.org/10.36740/merkur202501119>. PMID: 40063924.
13. Velykodna M, Gorbunova V, Frankova I, Deputatov V, Happell B. Predictors of Satisfaction and Value of Advanced Training for Mental Health Professionals in Wartime Ukraine. *Issues Ment Health Nurs*. 2023;44(11):1096-108. DOI: <https://doi.org/10.1080/01612840.2023.2258217>. PMID: 37847649.
14. Seleznova V, Pinchuk I, Feldman I, Virchenko V, Wang B, Skokauskas N. The battle for mental well-being in Ukraine: mental health crisis and economic aspects of mental health services in wartime. *Int J Ment Health Syst*. 2023;17(1):28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13033-023-00598-3>. PMID: 37749608; PMCID: PMC10518916.
15. Hryhorczuk D, Levy BS, Prodanchuk M, Kravchuk O, Bubalo N, Hryhorczuk A, et al. The environmental health impacts of Russia's war on Ukraine. *J Occup Med Toxicol*. 2024;19(1):1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12995-023-00398-y>. PMID: 38183124; PMCID: PMC10768292.
16. Reznik A, Pavlova I, Pavlenko V, Kurapov A, Drozdov A, Korchakova N, et al. Mental health and well-being among Ukrainian female university students: The impact of war over 3 years. *Glob Ment Health (Camb)*. 2025;12: e149. DOI: <https://doi.org/10.1017/gmh.2025.10112>. PMID: 41438265; PMCID: PMC12720378.
17. Polyvianaia M, Yachnik Y, Fegert JM, Sitarski E, Stepanova N, Pinchuk I. Mental health of university students twenty months after the beginning of the full-scale Russian-Ukrainian war. *BMC Psychiatry*. 2025;25(1):236. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06654-1>. PMID: 40075321; PMCID: PMC11905627.
18. Korda M, Shulhai A, Shevchuk O, Shulhai O, Shulhai AM. Psychological well-being and academic performance of Ukrainian medical students under the burden of war: a cross-sectional study. *Front Public Health*. 2025;12:1457026. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1457026>. PMID: 39835319; PMCID: PMC11743275.
19. Mills D, Schmid A, Lewander D, Gonnet M, Lopatniuk O, Demetska O, et al. Expanding trauma education during war: pediatric trauma fundamentals training in Ukraine. *Front Public Health*. 2024;12:1448075. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1448075>. PMID: 39310907; PMCID: PMC11413807.

20. Fujii S, Kunii Y, Nonaka S, Hamaie Y, Hino M, Egawa S, et al. Real-Time Prediction of Medical Demand and Mental Health Status in Ukraine under Russian Invasion Using Tweet Analysis. *Tohoku J Exp Med.* 2023;259(3):177-88. DOI: <https://doi.org/10.1620/tjem.2022.j111>. PMID: 36543243.
21. Jaworski A, Szyszka M, Sosinska D, Tomaszewicz N, Bednarchuk R, Kulawik K, et al. Comparison of psychological distress, loneliness, and social network structure between Ukrainian war refugees and Polish citizens: a cross-sectional study in Wroclaw. *Front Public Health.* 2025;13:1621003. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1621003>. PMID: 40735215; PMCID: PMC12303934.
22. Fornaro M, Ricci C, Zotti N, Caiazza C, Viacava L, Rubinshtain Tal A, et al. Mental health during the 2022 Russo-Ukrainian War: A scoping review and unmet needs. *J Affect Disord.* 2025;373:12-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.12.047>. PMID: 39706484.
23. Sennersten F, Frogh S, Pahlsson S, Wladis A, Alvinus A, Backstrom D. The Russo-Ukrainian War's toll on paediatric health during the first two years and future research directions: a scoping review. *Commun Med (Lond).* 2025;5(1):431. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-025-01190-1>. PMID: 41131347; PMCID: PMC12549923.
24. Zhang SX, Li LZ. War Anxiety: A Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2025;27(2):140-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-024-01583-4>. PMID: 39738916.
25. Anjum G, Aziz M, Hamid HK. Life and mental health in limbo of the Ukraine war: How can helpers assist civilians, asylum seekers and refugees affected by the war? *Front Psychol.* 2023;14:1129299. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1129299>. PMID: 36874809; PMCID: PMC9983366.

ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ АКАДЕМІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ В СУЧАСНИХ УМОВАХ НАВЧАННЯ

І. Савка, С. Савка, Н. Карвацька, В. Савка

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

Резюме.

У наш час, в умовах інтернаціоналізації вищої освіти, навчання за кордоном досягло рекордного рівня. Проте, починаючи з 2019-2020 навчального року, у зв'язку з поширенням коронавірусної інфекції, спричиненої Covid 19, вся система освіти, у тому числі й вищої медичної, зазнала суттєвих змін. Так, більшість університетів світу, як і наш заклад, перейшли на альтернативні форми навчання. Їх продуктивність тісно пов'язана з формуванням у студентів високого рівня дисципліни та зворотнього зв'язку з викладачем. І тут важливо враховувати і психологічний стан студентів, особливо іноземців у тому чи іншому навчальному закладі, в яких окрім опанування особливостей дистанційного навчання через пандемію COVID –19 та воєнний стан в нашій країні з 2022 року добавилися ще певні спеціальні обмеження в країні перебування.

Мета роботи. Дослідити академічну адаптацію студентів-іноземців до умов навчання після карантину, спричиненого COVID –19 та в умовах воєнного стану після 2022 року.

Матеріали та методи. Вся вибірка респондентів включала 220 студентів-іноземців, які навчалися на молодших 1-3 курсах навчання. Для отримання об'єктивних та достовірних результатів опитування проводили анонімно в рандомізованому порядку, що включало кожного третього студента зі свого курсу навчання. За країною походження у переважній більшості це були вихідці з Індії, яких біля 85% навчається в нашому університеті з-поміж представників інших країн. У дослідженні ми обстежували студентів з використанням опитувальника адаптації студентів до коледжу (SACQ) розробленого Baker and Stryk (1989,1994) з авторськими доповненнями. Дослідження схвалено комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 1 від 18.09.2025 р.). Дане дослідження є продовженням попередніх пошуків у цьому напрямку і частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету на тему: «Використання сучасних морфологічних та фізичних методів для діагностики часу та причини настання смерті, виникнення тілесних ушкоджень, розвитку віддалених та наближених їх наслідків з метою вирішення нагальних завдань правоохоронних органів та актуальних питань судово-медичної науки та практики» (номер державної реєстрації 0123U101978, терміни виконання 01.01.2023-31.12.2027 рр.) та кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С. М. Савенка «Сучасні аспекти діагностики та лікування пацієнтів з психічними та/або неврологічними розладами» (номер державної реєстрації 0125U001434, терміни виконання 01.01.2025-31.12.2029 р.).

Результати. При застосуванні альтернативних форм навчання рівень мотивації, старанності та застосування власних здібностей в освітньому процесі, ступінь продуктивності та виконання навчальних завдань відповідно до індивідуальних навчальних планів і затверджених освітньо-професійних програм залишаються на найвищому або досить високому рівнях у переважної кількості (53,2-71,4%) студентів-іноземців. Виявлено пряму кореляційну залежність між мотивацією, старанністю, продуктивністю та адаптацією до академічного середовища, а також продуктивністю та адаптацією до академічного оточення.

Висновки. Підготовка лікарів зазнала трансформації в напрямку переходу на альтернативні (дистанційні, змішані) технології навчання у більшості закладів вищої освіти після пандемії, спричиненої COVID –19 і в нашій країні через воєнний стан після 2022 року. Незважаючи на ці виклики, всі психологічні компоненти академічної адаптації, включаючи мотивацію, старанність, застосування індивідуальних здібностей, ефективність роботи та пристосування до академічного середовища, залишаються на високому або дуже високому рівні серед більшості іноземних студентів.

Ключові слова: академічна адаптація; студенти-іноземці; альтернативне навчання; Covid 19; воєнний стан.

Contact information:

Ivan Savka – Doctor of Medical Science, MD, Professor of the Higher Education Institution, Department of Forensic Medicine and Medical Law, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: savka.ivan@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2969-1306>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-1722-2017>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=14831503200>

Svitlana Savka – Candidate of Medical Science, PhD, Associate Professor of the Higher Education Institution, Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

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

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9366-3238>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58117642300>

Researcher <http://www.researcherid.com/rid/B-7648-2017>

Natalia Karvatska – Candidate of Medical Science, PhD, Associate Professor of the Higher Education Institution, Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: karvatska.natalia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2636-7129>

Researcher <http://www.researcherid.com/rid/B-7872-2017>

Vitalii Savka – Candidate of Medical Science, assistant Higher Education Institution, Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: savka.vg@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-4509-420X>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504008395>

Контактна інформація:

Савка Іван Григорович – д.мед.н., професор закладу вищої освіти кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна).

e-mail: savka.ivan@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2969-1306>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-1722-2017>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=14831503200>

Савка Світлана Дмитрівна – к.мед.н., доцент закладу вищої освіти кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С. М. Савенка Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна).

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

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9366-3238>

Scopus ID ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58117642300>

Researcher <http://www.researcherid.com/rid/B-7648-2017>

Карвацька Наталія Семенівна – к.мед.н., доцент закладу вищої освіти кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С. М. Савенка Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна).

e-mail: karvatska.natalia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2636-7129>

Researcher <http://www.researcherid.com/rid/B-7872-2017>

Савка Віталій Григорович – к.мед.н., асистент закладу вищої освіти кафедри медицини катастроф та військової медицини Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, Україна).

e-mail: savka.vg@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-4509-420X>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504008395>

Received by the editorial office: 03 October 2025.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 616-053.31:616.8-009-074:616-053.31-083.98
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.6

BIOMARKERS OF NEONATAL AND
MATERNAL STRESS IN THE NEONATAL
INTENSIVE CARE UNIT

H. Pavlyshyn¹, I. Sarapuk¹, U. Saturska¹

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University,
Ministry of Health of Ukraine
(Ternopil, Ukraine)

Summary.

Treatment of newborns in neonatal intensive care units (NICUs) is associated with exposure to multifactorial stressors, which adversely affect the physical and psychological status of infants as well as the psycho-emotional state of their mothers. In this context, the use of non-invasive assessment of stress biomarkers has gained increasing importance.

Aim. *To evaluate neonatal and maternal stress in the NICU by measuring indicators of sympathoadrenal and serotonergic system function and to analyze stress-inducing factors.*

Materials and Methods. *The study included 117 newborns admitted to the NICU of the regional perinatal center. The infants were divided into three groups according to gestational age at birth: Group 1 – extremely and very preterm infants (EVPI), <32 weeks, n = 35; Group 2 – moderate and late preterm infants (MLPI), ≥32 weeks, n = 61; Group 3 – term newborns, n = 21. The following stress biomarkers were measured: 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), a serotonin metabolite and functional marker of the serotonergic system; and salivary alpha-amylase (sAA), a biomarker of the sympathoadrenal system activity reflecting the sympathetic division of the autonomic nervous system response to stress. Written informed consent was obtained from the parents of all participants. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Bioethics Committee of I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 73, April 3, 2023). Statistical analysis was conducted using STATISTICA 13.0 software (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Medians (Me), upper quartiles (Uq), and lower quartiles (Lq) were calculated. For comparison of numerical variables with non-normal distribution, the Mann-Whitney U test (for two independent groups), the Kruskal–Wallis test (for three independent groups), and the Wilcoxon signed-rank test (for two dependent groups) were applied. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The research project was entitled «Assessment of neonatal and parental stress in the neonatal intensive care unit and methods of its correction», State registration No. 0123U100063, the study period was December 2022 – November 2025.*

Results. *In extremely preterm infants, urinary 5-HIAA levels increased after skin-to-skin contact (SSC) from 2.064 [1.423; 3.402] to 4.366 [2.592; 9.468] mg/L ($p = 0.008$). In the moderate and late preterm group, levels increased from 2.247 [1.530; 3.217] to 5.001 [2.812; 9.567] mg/L ($p < 0.001$). In term infants, 5-HIAA levels increased from 2.452 [1.861; 5.587] to 4.293 [3.565; 8.420] mg/L; however, this change was not statistically significant ($p = 0.075$). Decreased 5-HIAA levels in preterm infants were associated with low Apgar scores (<7 points), need for resuscitation, surfactant administration, mechanical ventilation, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, patent ductus arteriosus, anemia, and neonatal jaundice requiring phototherapy. In infants <32 weeks' gestation, sAA levels after SSC decreased from 52.74 [38.54; 107.10] to 19.65 [15.15; 26.98] U/mL ($p = 0.001$). In infants ≥32 weeks, sAA levels decreased from 71.49 [34.98; 106.46] to 23.51 [17.39; 34.36] U/mL ($p < 0.001$). In term infants, sAA levels decreased from 84.24 [61.25; 101.03] to 31.37 [25.62; 42.78] U/mL ($p < 0.005$). Maternal sAA levels decreased correspondingly: in mothers of extremely and very preterm infants from 88.85 [51.66; 109.90] to 34.13 [23.59; 57.45] U/mL ($p = 0.033$); in mothers of moderate and late preterm infants from 68.85 [42.30; 98.64] to 25.03 [17.30; 29.59] U/mL ($p < 0.001$); and in mothers of term infants from 79.34 [54.21; 92.77] to 38.29 [22.88; 47.50] U/mL ($p < 0.005$). Breastfeeding in the NICU was associated with additional reduction in maternal stress: maternal sAA levels before SSC were 49.20 [28.19; 75.64] U/mL in breastfeeding mothers compared with 105.90 [80.41; 148.10] U/mL in mothers who formula-fed their infants ($p = 0.046$).*

Conclusions. *Skin-to-skin contact and rooming-in in the NICU are evidence-based interventions that effectively reduce stress in both mothers and newborns, as indicated by changes in markers of serotonergic and sympathoadrenal system activity, whereas neonatal morbidity is associated with increased stress levels. Breastfeeding of preterm infants in the NICU is associated with a significant reduction in maternal stress.*

Keywords: *Neonatal Stress; Maternal Stress; Skin-to-skin Contact; Neonatal Intensive Care Unit; 5-hydroxyindoleacetic Acid (5-HIAA); Salivary Alpha-amylase (sAA).*

Introduction

Treatment of newborns in neonatal intensive care units (NICUs) constitutes an essential component of modern neonatal care, especially for preterm infants [1, 2]. However, the NICU environment is associated with numerous adverse effects on the physical and psycho-emotional status of infants and on the psychological well-being of their mothers [3, 4]. In

recent years, increasing attention has been directed toward the investigation of stress biomarkers, which enable an objective assessment of stress levels and their effects on health [5, 6].

The assessment of stress hormones in newborns and their mothers in the NICU is especially relevant given the heightened vulnerability of this population to various stressors [7]. Non-invasive measurement of stress markers in biological fluids

such as saliva and urine permits evaluation of stress responses without inflicting additional trauma on the infant [6].

Urinary 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) levels reflect the intensity of serotonin metabolism and the functional status of serotonergic neurotransmission [8]. In newborns, the serotonergic system remains functionally immature, rendering it particularly sensitive to perinatal stressors [9].

Salivary alpha-amylase (sAA) serves as a non-invasive biomarker of sympathoadrenal system activity, reflecting activation of the sympathetic division of the autonomic nervous system in response to stress, and is widely employed in psychophysiological research for the assessment of acute stress responses [10, 11].

Aim. To evaluate neonatal and maternal stress in the NICU by measuring indicators of sympathoadrenal and serotonergic system function and to analyze stress-inducing factors.

Materials and Methods. The study included 117 newborns admitted to the NICU of the Ternopil Regional Clinical Perinatal Center «Mother and Child». The infants were divided into three groups based on gestational age at birth: Group 1 – extremely and very preterm infants (EVPI), <32 weeks, $n = 35$; Group 2 – moderate and late preterm infants (MLPI), ≥ 32 weeks, $n = 61$; Group 3 – term newborns, $n = 21$.

Quantitative determination of stress biomarkers in biological fluids – including urinary 5-HIAA in newborns and sAA in both newborns and their mothers – was performed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits (IBL International GmbH, Hamburg, Germany). Saliva and urine samples were collected from

newborns, and saliva samples from their mothers, before and after skin-to-skin contact (SSC) or rooming-in with the mother for at least 60 minutes per day over 7 consecutive days. Written informed consent was obtained from the parents of all participants. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Bioethics Committee of I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 73, April 3, 2023).

Statistical analysis was conducted using STATISTICA 13.0 software (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Medians (Me), upper quartiles (Uq), and lower quartiles (Lq) were calculated. For comparison of numerical variables with non-normal distribution, the Mann-Whitney U test (for two independent groups), the Kruskal–Wallis test (for three independent groups), and the Wilcoxon signed-rank test (for two dependent groups) were applied. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

The research project was entitled «Assessment of neonatal and parental stress in the neonatal intensive care unit and methods of its correction» (State registration No. 0123U100063). The study period was December 2022 – November 2025.

Results and discussion

A detailed analysis of antenatal, intrapartum, and postnatal factors was performed, with comparisons across the study groups. Among maternal factors, the most prevalent across all groups were complicated obstetric history (including previous miscarriages, missed abortions, and complications in prior pregnancies), placental dysfunction, anemia, and somatic disorders (Table 1).

Table 1

General characteristics of newborns according to gestational age: maternal factors

Indicator, [n (%)]	EVPIs (< 32 weeks), $n = 35$	MLPIs (> 32 weeks), $n = 61$	Term newborns, $n = 21$	Kruskal–Wallis test, p
Pregnancy				
1	12 (34.29)	18 (29.51)	10 (47.62)	$H = 2.26; p = 0.323$
≥ 2	23 (65.71)	43 (70.49)	11 (52.38)	
Delivery				
1	15 (42.86)	26 (42.62)	10 (47.62)	$H = 0.16; p = 0.919$
≥ 2	20 (57.14)	35 (57.38)	11 (52.38)	
Spontaneous vaginal delivery	12 (34.29)	17 (27.87)	14 (66.67)	$H = 10.16; p = 0.006^*$
Cesarean section	23 (65.71)	44 (72.13)	7 (33.33)	
Pregnancy type:				
Singleton	28 (80.00)	38 (62.30)	21 (100.00)	$H = 12.38; p = 0.002^*$
Multiple	7 (20.00)	23 (37.70)	0 (0.00)	
Complicated obstetric history	20 (57.14)	35 (57.38)	5 (23.81)	$H = 7.26; p = 0.027^*$
In vitro fertilization	5 (14.29)	10 (16.39)	0 (0.0)	$H = 3.82; p = 0.148$
Preeclampsia, gestational hypertension	7 (20.0)	22 (36.07)	5 (23.81)	$H = 3.10; p = 0.212$
Placental dysfunction	26 (74.29)	49 (80.33)	16 (76.19)	$H = 0.52; p = 0.778$
Anemia	12 (34.29)	30 (49.18)	12 (57.14)	$H = 3.20; p = 0.202$
Polyhydramnios	8 (22.86)	12 (19.67)	5 (23.81)	$H = 0.22; p = 0.894$
Oligohydramnios	2 (5.71)	6 (9.84)	1 (4.76)	$H = 0.83; p = 0.656$
Acute respiratory viral infection (ARVI)	5 (14.29)	15 (24.59)	8 (38.1)	$H = 4.08; p = 0.130$
Somatic pathology	17 (48.57)	30 (49.18)	11 (52.38)	$H = 0.08; p = 0.959$
Thyroid disease	7 (20.0)	10 (16.39)	4 (19.04)	$H = 0.22; p = 0.898$
Gestational diabetes	5 (14.29)	1 (1.64)	0 (0.0)	$H = 8.62; p = 0.013^*$
Urinary tract infection (UTI)	0 (0.0)	6 (9.84)	4 (19.04)	$H = 6.31; p = 0.043^*$
Chronic TORCH infection	2 (5.71)	1 (1.64)	0 (0.0)	$H = 2.13; p = 0.344$
Gynecological infections	0 (0.0)	4 (6.56)	1 (4.76)	$H = 2.33; p = 0.312$
Bleeding, hematoma	10 (28.57)	19 (31.15)	4 (19.04)	$H = 1.12; p = 0.570$
Fetal distress	6 (17.14)	13 (21.31)	2 (9.52)	$H = 1.48; p = 0.476$

Note 1. H – Kruskal–Wallis test, p – significance for the Kruskal–Wallis test.

Note 2. * – statistically significant results.

In the extremely and very preterm infants (EVPI) and moderate and late preterm infants (MLPI) groups, the most frequent neonatal factors included Apgar score < 7 at 1 minute, need for resuscitation after birth, surfactant administration, respiratory distress syndrome (RDS), necrotizing enterocolitis (NEC), intraventricular hemorrhage (IVH grades II-IV), anemia requiring blood transfusion, and continuous positive

airway pressure (CPAP) therapy. Pathological neurological symptoms, neonatal sepsis, and jaundice were also commonly observed across all newborn groups (Table 2).

The effectiveness of skin-to-skin contact (SSC) as the primary stress-reducing intervention in the NICU for preterm infants, and rooming-in with the mother for term infants, was evaluated by measuring levels of 5-HIAA and sAA.

Table 2

General characteristics of newborns according to gestational age: neonatal factors

Indicator, [n (%)]	EVPIs (< 32 weeks), n = 35	MLPIs (> 32 weeks), n = 61	Term newborns, n = 21	Kruskal–Wallis test, p
Sex				
male	25 (71.43)	35 (57.38)	10 (47.62)	H = 3.39; p = 0.184
female	10 (25.57)	26 (42.62)	11 (52.38)	
Apgar score at 1 minute < 7	26 (74.29)	15 (24.59)	6 (28.57)	H = 24.08; p = 0.000*
Apgar score at 5 minutes < 7	11 (31.43)	4 (6.56)	5 (23.81)	H = 10.43; p = 0.005*
Resuscitation after birth	24 (68.57)	11 (18.03)	4 (19.05)	H = 27.67; p = 0.000*
Respiratory distress syndrome (RDS)	35 (100.0)	37 (60.66)	0 (0.0)	H = 55.02; p = 0.000*
Surfactant administration	22 (62.86)	3 (4.92)	1 (4.76)	H = 47.30; p = 0.000*
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)	16 (45.71)	1 (1.64)	0 (0.0)	H = 40.06; p = 0.000*
Early-onset sepsis	6 (17.14)	4 (6.56)	3 (14.29)	H = 2.76; p = 0.252
Late-onset sepsis	15 (42.86)	24 (39.34)	9 (42.86)	H = 0.15; p = 0.929
Necrotizing enterocolitis (NEC)	13 (37.14)	18 (29.51)	1 (4.76)	H = 7.16; p = 0.028*
Neurological symptoms (seizures, depression, coma)	35 (100.0)	53 (86.89)	20 (95.23)	H = 5.65; p = 0.059
Intraventricular hemorrhage (IVH, grades II-IV)	15 (42.86)	9 (14.75)	5 (23.81)	H = 9.35; p = 0.009*
Neonatal jaundice	19 (54.29)	51 (83.61)	10 (47.62)	H = 13.82; p = 0.001*
Patent ductus arteriosus (PDA)	12 (34.29)	9 (14.75)	1 (4.76)	H = 8.79; p = 0.012*
Retinopathy of prematurity	16 (45.71)	8 (13.11)	0 (0.0)	H = 20.92; p = 0.000*
Anemia	18 (51.43)	20 (32.79)	2 (9.09)	H = 10.27; p = 0.006*
CPAP therapy	34 (97.14)	44 (72.13)	7 (33.33)	H = 26.68; p = 0.000*
Mechanical ventilation (MV)	17 (48.57)	7 (11.48)	8 (38.1)	H = 16.74; p = 0.000*

Note 1. H – Kruskal-Wallis test, p – significance for the Kruskal-Wallis test.

Note 2. * – statistically significant results.

Analysis of urinary 5-HIAA, a serotonin metabolite, in newborns enabled assessment of the impact of skin-to-skin contact on serotonergic system activity as a component of the stress response across different gestational ages. In newborns <32 weeks' gestation, urinary 5-HIAA levels before SSC were 2.064 [1.423; 3.402] mg/L and increased to 4.366 [2.592; 9.468] mg/L after SSC (p = 0.008), indicating enhanced serotonin metabolism and reduced stress load. A comparable effect was observed in infants ≥ 32 weeks' gestation, with 5-HIAA levels rising from 2.247 [1.530; 3.217] mg/L to 5.001 [2.812; 9.567] mg/L after SSC (p < 0.001). These findings demonstrate the high responsiveness of the neonatal serotonergic system to the calming influence of maternal contact during NICU treatment. In term newborns, a tendency toward increased metabolite levels was observed after rooming-in with the mother (from 2.452 [1.861; 5.587] mg/L to 4.293 [3.565; 8.420] mg/L); however, the change did not reach statistical significance (p = 0.075). This lack of significance may be attributable to the presence of more mature compensatory mechanisms of stress regulation in term infants (Fig. 1).

An association was identified between baseline urinary 5-HIAA levels and selected neonatal factors. In particular, urinary 5-HIAA levels were associated with the Apgar score at 1 minute. Newborns with an Apgar score <7 had lower 5-HIAA levels than those with an Apgar score >7

(1.830 [1.418; 2.701] mg/L vs 3.027 [1.710; 4.432] mg/L, p = 0.048, in EVPIs, and 1.651 [1.220; 2.499] mg/L vs 2.572 [1.736; 4.694] mg/L, p = 0.042, in MLPIs). No such association was observed in term newborns. Lower 5-HIAA levels were also noted in association with an Apgar score <7 at 5 minutes; however, these differences did not achieve statistical significance, likely due to the small number of infants with Apgar scores <7 at 5 minutes (Table 3).

Among EVPIs requiring resuscitation, the median urinary 5-HIAA level was 1.812 [1.414; 2.407] mg/L, compared with 2.994 [1.813; 3.709] mg/L in those who did not require resuscitation (p = 0.046). In MLPIs, those requiring resuscitation had median 5-HIAA levels of 1.400 [1.064; 1.783] mg/L, compared with 2.619 [1.869; 4.694] mg/L in those who did not (p = 0.003).

In infants < 32 weeks' gestation, median 5-HIAA levels were significantly lower in presence of certain postnatal factors, including surfactant administration and intraventricular hemorrhage (IVH grades, II-IV). Infants who received surfactant had median 5-HIAA levels of 1.607 [1.414; 2.407] mg/L, compared with 2.994 [1.813; 3.709] mg/L in those who did not require surfactant therapy (p = 0.044). Newborns with IVH exhibited lower urinary 5-HIAA levels than those without IVH (1.423 [1.174; 2.407] mg/L vs 2.392 [1.813; 3.644] mg/L, p = 0.041).

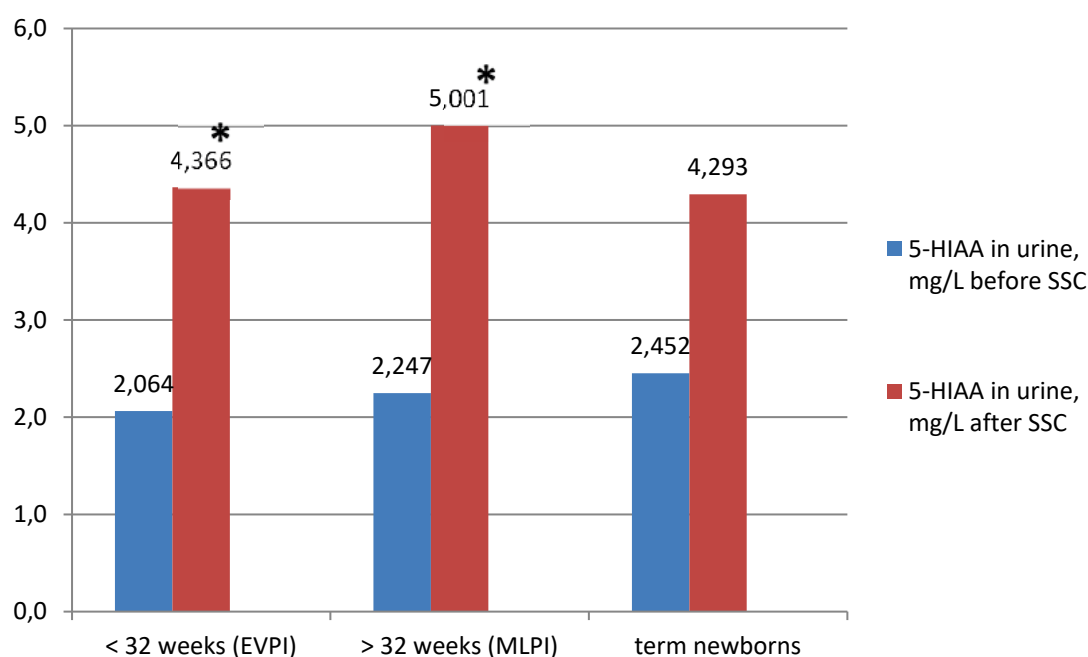


Fig. 1. Effect of skin-to-skin contact (SSC) on urinary 5-HIAA levels in newborns of different gestational ages.

Note. * – $p < 0.05$.

Table 3

Association of urinary 5-HIAA levels before SSC in children of different gestational ages with specific neonatal history factors

Neonatal history factors	Yes (+)/ no (-)	Baseline urinary 5-HIAA, mg/L Me [Lq; Uq]		
		EVPIs (< 32 weeks), n = 35	MLPIs (> 32 weeks), n = 61	Term newborns, n = 21
Apgar score at 1 minute < 7	+	1.830 [1.418; 2.701]	1.651 [1.220; 2.499]	2.428 [1.861; 5.587]
	-	3.027 [1.710; 4.432]	2.572 [1.736; 4.694]	3.114 [1.805; 5.994]
	p	p = 0.048*	p = 0.042*	p = 0.095
Apgar score at 5 minutes < 7	+	1.563 [1.414; 3.268]	2.499 [1.291; 6.085]	2.428 [1.861; 5.587]
	-	2.374 [1.607; 3.644]	2.243 [1.530; 3.217]	3.114 [1.805; 5.994]
	p	p = 0.310	p = 0.094	p = 0.948
Resuscitation after birth	+	1.812 [1.414; 2.407]	1.400 [1.064; 1.783]	2.452 [1.158; 8.213]
	-	2.994 [1.813; 3.709]	2.619 [1.869; 4.694]	3.102 [2.075; 5.230]
	p	p = 0.046*	p = 0.003*	p = 0.135
Surfactant administration	+	1.607 [1.414; 2.407]	1.405 [1.405; 1.405]	8.213 [8.213; 8.213]
	-	2.994 [1.813; 3.709]	2.373 [1.541; 3.589]	2.440 [1.861; 4.873]
	p	p = 0.044*	p = 0.995	p = 1.000
Intraventricular hemorrhage (grades II-IV)	+	1.423 [1.174; 2.407]	1.551 [0.826; 2.247]	2.452 [1.550; 5.715]
	-	2.392 [1.813; 3.644]	2.510 [1.530; 3.960]	3.209 [2.396; 4.788]
	p	p = 0.041*	p = 0.169	p = 0.074
NEC	+	2.110 [1.688; 2.839]	1.530 [1.291; 2.239]	-
	-	2.064 [1.399; 3.590]	2.634 [1.765; 5.193]	-
	p	p = 0.783	p = 0.042*	
Neonatal jaundice requiring phototherapy	+	1.830 [1.422; 3.644]	2.212 [1.519; 3.078]	1.861 [1.223; 5.715]
	-	2.344 [1.607; 2.994]	3.044 [2.247; 7.140]	3.221 [2.396; 5.230]
	p	p = 0.838	p = 0.048*	p = 0.098
PDA	+	1.812 [1.423; 2.407]	1.291 [0.845; 1.508]	1.223 [1.223; 1.223]
	-	2.374 [1.422; 3.709]	2.510 [1.765; 4.327]	3.114 [2.288; 5.587]
	p	p = 0.371	p = 0.033*	p = 1.000
Anemia requiring blood transfusion	+	1.830 [1.422; 3.268]	1.508 [1.220; 2.572]	1.158 [1.158; 1.158]
	-	2.345 [1.607; 3.644]	2.608 [1.952; 5.193]	3.114 [2.288; 5.587]
	p	p = 0.501	p = 0.028*	p = 1.000
Mechanical ventilation	+	1.812 [1.414; 2.374]	1.177 [1.133; 1.220]	2.440 [2.364; 3.775]
	-	2.410 [1.607; 3.709]	2.499 [1.551; 3.960]	3.990 [1.861; 5.715]
	p	p = 0.118	p = 0.049*	p = 0.068

Note 1. p – significance for the Mann-Whitney U test.

Note 2. * – statistically significant results.

In MLPs, postnatal complications h were similarly associated with lower median urinary 5-HIAA levels compared with those without complications. Specifically, infants with necrotizing enterocolitis (NEC) had median 5-HIAA levels of 1.530 [1.291; 2.239] mg/L vs 2.634 [1.765; 5.193] mg/L in those without NEC ($p = 0.042$); infants with neonatal jaundice requiring phototherapy had levels of 2.212 [1.519; 3.078] mg/L vs 3.044 [2.247; 7.140] mg/L in those without jaundice ($p = 0.048$); infants with patent ductus arteriosus (PDA) had levels of 1.291 [0.845; 1.508] mg/L vs 2.510 [1.765; 4.327] mg/L in those without PDA ($p = 0.033$); and infants with neonatal anemia had levels of 1.508 [1.220; 2.572] mg/L vs 2.608 [1.952; 5.193] mg/L in those without anemia ($p = 0.028$). The median 5-HIAA level in MLPs requiring mechanical ventilation was significantly lower than in those who did not require ventilation (1.177 [1.133; 1.220] mg/L vs 2.499 [1.551; 3.960] mg/L, $p = 0.049$).

Salivary alpha-amylase (sAA) levels were measured to evaluate sympathoadrenal system activity and the effectiveness of skin-to-skin contact as a stress-reducing intervention in the NICU. In infants born at <32 weeks' gestation, baseline sAA levels were 52.74 [38.54; 107.10] U/mL and decreased significantly to 19.65 [15.15; 26.98] U/mL following SSC ($p = 0.001$), indicating a substantial reduction in sympathetic activation and improved stress response regulation. In infants ≥ 32 weeks' gestation, sAA levels decreased from 71.49 [34.98; 106.46] U/mL to 23.51 [17.39; 34.36] U/mL ($p < 0.001$), confirming the marked effectiveness of SSC in reducing stress in preterm infants. In term infants, baseline sAA levels were higher than in preterm infants (84.24 [61.25; 101.03] U/mL) but decreased significantly to 31.37 [25.62; 42.78] U/mL following rooming-in with the mother ($p < 0.005$). These findings demonstrate the consistent anti-stress effect of skin-to-skin contact and rooming-in with the mother, irrespective of gestational age at birth (Fig. 2).

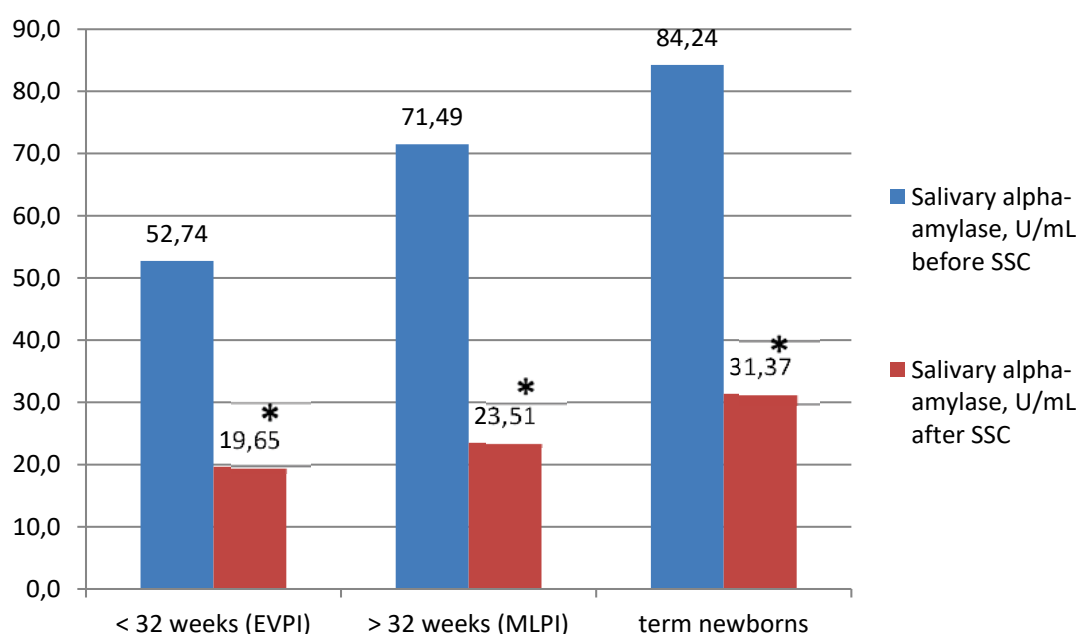


Fig. 2. Effect of skin-to-skin contact (SSC) on stress levels as assessed by salivary alpha-amylase in newborns.

Note. * – $p < 0.05$.

Baseline sAA levels in mothers of EVPIs were 88.85 [51.66; 109.90] U/mL and decreased significantly to 34.13 [23.59; 57.45] U/mL following skin-to-skin contact ($p = 0.033$). In mothers of MLPs, sAA levels declined from 68.85 [42.30; 98.64] U/mL to 25.03 [17.30; 29.59] U/mL after SSC ($p < 0.001$). In mothers of term infants, baseline sAA levels of 79.34 [54.21; 92.77] U/mL decreased to 38.29 [22.88; 47.50] U/mL following rooming-in with the infant ($p < 0.005$). These results indicate that SSC and rooming-in significantly reduce maternal sAA levels across all groups, reflecting effective stress relief and decreased sympathetic activation (Fig. 3).

Breastfeeding was associated with lower sAA levels in mothers of EVPIs compared with non-breastfeeding mothers (49.20 [28.19; 75.64] U/mL vs 105.90 [80.41; 148.10] U/mL, $p = 0.046$). A similar trend, although not statistically significant, was seen in mothers of moderately preterm and term infants. A similar trend, although not

statistically significant, was observed in mothers of MLPs and in mothers of term infants.

The present study demonstrated that skin-to-skin contact and rooming-in with the mother induce significant changes in stress biomarker levels in newborns across different gestational ages, consistent with previous reports [12, 13]. In particular, urinary levels of the serotonin metabolite 5-HIAA increased significantly after SSC in EVPIs and MLPs ($p = 0.008$ and $p < 0.001$, respectively), whereas a similar though non-significant trend was observed in term newborns following rooming-in with their mothers ($p = 0.075$). These findings indicate heightened sensitivity of the serotonergic system in preterm infants to the beneficial effects of maternal physical contact, in agreement with studies demonstrating active modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during the early neonatal period under maternal influence [13].

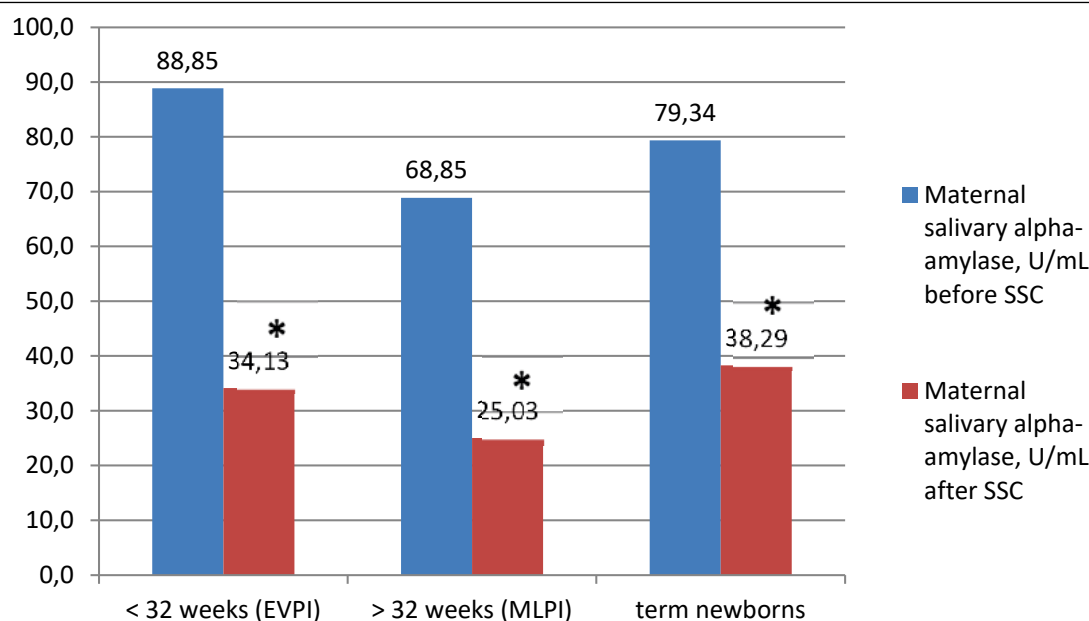


Fig. 3. Effect of skin-to-skin contact (SSC) on maternal stress levels as assessed by salivary alpha-amylase.

Note. * – $p < 0.05$.

The observed reduction in laboratory stress markers following skin-to-skin contact and rooming-in with the mother is aligns with existing literature supporting the effectiveness of this intervention in preterm infants. Previous investigations have reported decreases in cortisol levels – a classical stress marker – along with increases in stress-protective hormones such as oxytocin and melatonin after SSC, collectively indicating an overall anti-stress effect of this intervention in the NICU [14].

The association between 5-HIAA levels in newborns and low Apgar scores (<7), the need for resuscitation, mechanical ventilation, and various neonatal pathologies observed in the present study confirms impaired serotonergic system activity infants treated in NICU. At the same time, it clearly shows the effectiveness of SSC and active parental involvement in reducing infant stress levels and improving neonatal care outcomes [15].

Analysis of salivary alpha-amylase in newborns treated in NICU and their mothers further confirmed that SSC in preterm infants and rooming-in in term newborns result in a significant reduction in sympathoadrenal system activity and associated stress markers. These observations are consistent with recent studies demonstrating that SSC reduces cortisol levels in infants while simultaneously enhancing maternal emotional well-being and alleviating anxiety following preterm birth [16]. Moreover, the reduction in stress markers observed in mothers who breastfed their infants in the NICU supports the established beneficial psychophysiological effects of breastfeeding [17, 18].

The present study provides additional insight into the mechanisms by which SSC and rooming-in exert positive effect on the serotonergic and sympathoadrenal systems of both newborns and their mothers. These results align with international evidence underscoring the benefits of SSC, including reductions in various stress markers and the importance of its early initiation in the NICU to optimize neonatal outcomes and support maternal psycho-emotional well-being [13, 19].

Conclusions. Skin-to-skin contact and rooming-in in the NICU are evidence-based interventions that effectively reduce stress in both mothers and newborns, as demonstrated by changes in serotonergic and sympathoadrenal system biomarkers, whereas neonatal morbidity is associated with elevated stress levels. Breastfeeding of preterm infants in the neonatal intensive care unit is associated with a significant reduction in maternal stress.

Future research directions. Future studies should aim to expand the cohort of newborns to permit more detailed analysis of stress markers across different gestational age groups, thereby facilitating development and implementation of targeted stress-correction strategies.

Author Contribution:

Conceptualization: Halyna Pavlyshyn, Iryna Sarapuk, Uliana Saturdayska.

Supervision: Halyna Pavlyshyn.

Methodology: Halyna Pavlyshyn, Iryna Sarapuk, Uliana Saturdayska.

Formal analysis and investigation: Halyna Pavlyshyn, Iryna Sarapuk, Uliana Saturdayska.

Writing-original draft preparation: Uliana Saturdayska.

Writing, review and editing: Halyna Pavlyshyn; Iryna Sarapuk.

Conflict of Interest. Halyna Pavlyshyn: none. Iryna Sarapuk: none. Uliana Saturdayska: none.

Use of Artificial Intelligence. No artificial intelligence was used in the conduct of the research and in the preparation of the manuscript.

Funding statement: this research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References:

1. Molloy EJ, El-Dib M, Soul J, Juul S, Gunn AJ, Bender M, et al. Neuroprotective therapies in the NICU in preterm infants: present and future (Neonatal Neurocritical Care Series). *Pediatr Res.* 2024;95(5):1224-36. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41390-023-02895-6> PMID: 38114609; PMCID: PMC11035150.
2. Velasco Arias JM, Peres AM, Escandell Rico FM, Solano-Ruiz MC, Gil-Guillen VF, Noreña-Peña A. Developmental-Centered Care in Preterm Newborns: Scoping Review. *Children (Basel).* 2025;12(6):783. DOI: <http://doi.org/10.3390/children12060783> PMID: 40564741; PMCID: PMC12191547.
3. Séassau A, Munos P, Gire C, Tosello B, Carchon I. Neonatal Care Unit Interventions on Preterm Development. *Children (Basel).* 2023;10(6):999. DOI: <http://doi.org/10.3390/children10060999> PMID: 37371231; PMCID: PMC10297482.
4. Wang LL, Ma JJ, Meng HH, Zhou J. Mothers' experiences of neonatal intensive care: A systematic review and implications for clinical practice. *World J Clin Cases.* 2021;9(24):7062-72. DOI: <http://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i24.7062> PMID: 34540961; PMCID: PMC8409189.
5. Rouatbi H, Zigabe S, Gkiougki E, Vranken L, Van Linthout C, Seghaye MC. Biomarkers of neonatal stress assessment: A prospective study. *Early Hum Dev.* 2019;137:104826. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104826> PMID: 31362253.
6. Peña-Bautista C, Escrig R, Lara I, García-Blanco A, Cháfer-Pericás C, Vento M. Non-invasive monitoring of stress biomarkers in the newborn period. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(4):101002. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.siny.2019.04.002> PMID: 30981693.
7. Ten Barge JA, Baudat M, Meesters NJ, Kindt A, Joosten EA, Reiss IKM, et al. Biomarkers for assessing pain and pain relief in the neonatal intensive care unit. *Front Pain Res (Lausanne).* 2024;5:1343551. DOI: <http://doi.org/10.3389/fpain.2024.1343551> PMID: 38426011; PMCID: PMC10902154.
8. Lenchner JR, Santos C. Biochemistry, 5 Hydroxyindoleacetic Acid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [update 2023 May 1; cited 2026 Jan 6]. Available to: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551684/>
9. Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, Oberlander TF. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience.* 2017;342:212-31. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.037> PMID: 26905950; PMCID: PMC5310545.
10. Ali N, Nater UM. Salivary Alpha-Amylase as a Biomarker of Stress in Behavioral Medicine. *Int J Behav Med.* 2020;27(3):337-42. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12529-019-09843-x> PMID: 31900867; PMCID: PMC7250801.
11. Eghbalian F, Ahmadpanah M, Seif MA, Khadem P, Saati Asr MH. The Relationship between Anxiety and Salivary Alpha-Amylase Levels in Mothers of Neonates Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. *Iran J Child Neurol.* 2023;17(2):55-61. DOI: <http://doi.org/10.22037/ijcn.v17i2.34910> PMID: 37091474; PMCID: PMC10114266.
12. Durmaz A, Sezici E, Akkaya DD. The effect of kangaroo mother care or skin-to-skin contact on infant vital signs: A systematic review and meta-analysis. *Midwifery.* 2023;125:103771. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.midw.2023.103771> PMID: 37454580.
13. Forde D, Fang ML, Miaskowski C. A Systematic Review of the Effects of Skin-to-Skin Contact on Biomarkers of Stress in Preterm Infants and Parents. *Adv Neonatal Care.* 2022;22(3):223-30. DOI: <http://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000905> PMID: 34054011; PMCID: PMC9150851.
14. Pavlyshyn H, Sarapuk I, Horishna I, Slyva V, Skubenko N. Skin-to-skin contact to support preterm infants and reduce NICU-related stress. *Int J Dev Neurosci.* 2022;82(7):639-45. DOI: <http://doi.org/10.1002/jdn.10216> PMID: 35850037.
15. Cañadas DC, Perales AB, Casado Belmonte MDP, Martínez RG, Carreño TP. Kangaroo mother care and skin-to-skin care in preterm infants in the neonatal intensive care unit: A bibliometric analysis. *Arch Pediatr.* 2022;29(2):90-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.arcped.2021.11.007> PMID: 34955302.
16. Cong S, Wang R, Fan X, Song X, Sha L, Zhu Z, et al. Skin-to-skin contact to improve premature mothers' anxiety and stress state: A meta-analysis. *Matern Child Nutr.* 2021;17(4):e13245. DOI: <http://doi.org/10.1111/mcn.13245> PMID: 34258864; PMCID: PMC8476413.
17. Nagel EM, Howland MA, Pando C, Stang J, Mason SM, Fields DA, et al. Maternal Psychological Distress and Lactation and Breastfeeding Outcomes: a Narrative Review. *Clin Ther.* 2022;44(2):215-27. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.11.007> PMID: 34937662; PMCID: PMC8960332.
18. Mizuhata K, Taniguchi H, Shimada M, Hikita N, Morokuma S. Effects of Breastfeeding on Stress Measured by Saliva Cortisol Level and Perceived Stress. *Asian Pac Isl Nurs J.* 2020;5(3):128-38. DOI: <http://doi.org/10.31372/20200503.1100> PMID: 33324730; PMCID: PMC7733634.
19. Ionio C, Ciuffo G, Landoni M. Parent-Infant Skin-to-Skin Contact and Stress Regulation: A Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(9):4695. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijerph18094695> PMID: 33924970; PMCID: PMC8124223.

БІОМАРКЕРИ НЕОНАТАЛЬНОГО ТА МАТЕРИНСЬКОГО СТРЕСУ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ

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

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

Резюме.

Лікування новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТН) супроводжується багатофакторним стресовим навантаженням, яке несприятливо позначається як на фізичному, психологічному стані немовлят, так і на психоемоційному стані їхніх матерів. У зв'язку з цим набуває актуальності застосування неінвазивних методів дослідження біомаркерів стресу.

Мета дослідження – оцінити неонатальний та материнський стрес у ВІТН шляхом визначення показників функціонального стану симпатoadреналової та серотонінергічної систем, проаналізувати фактори, що його індукують.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 117 новонароджених, що знаходились на лікуванні у ВІТН обласного перинатального центру. Дітей було поділено на 3 групи залежно від їх гестаційного віку при народженні: перша група – (< 32 тижнів) – глибоко недоношені (ГНН) – 35 дітей, друга група – (≥ 32 тижнів) – помірно та пізні недоношені (ПНН) – 61 дитина, третя група – доношені новонароджені – 21 дитина. Вивчали такі біомаркери стресу, як 5-гідроксіндола-оцтова кислота (5-HIAA) – метаболіт серотоніну, функціональний маркер серотонінергічної системи та слинна альфа-амілаза (sAA) – біомаркер симпатoadреналової системи, що відображає реакцію симпатичного відділу вегетативної нервової системи

на стрес. Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від батьків усіх дітей. Роботу виконано з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Дослідження схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 73 від 03 квітня 2023 року). Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми «STATISTICA 13.0. WINDOWS» з розрахунком медіани (Me), верхнього (Uq) та нижнього (Lq) квартилю. Для порівняння числових характеристик з неправильним розподілом величин використовували U-тест Манна-Уїтні (для двох незалежних груп), тест Краскела-Уолліса (для трьох незалежних груп) й критерій Вількоксона (W) – для двох залежних груп. Дані вважали достовірними при $p < 0,05$. Наукове дослідження виконано у межах науково-дослідної роботи «Оцінка неонатального та батьківського стресу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, способи їх корекції», № державної реєстрації 0123U100063, терміни виконання: 12.2022 р. – 11.2025 р.

Результати дослідження та їх аналіз. У ГНН рівень 5-НІАА у сечі зростає після контакту «шкіра до шкіри» (КШШ) з 2,064 [1,423; 3,402] до 4,366 [2,592; 9,468] мг/л ($p=0,008$), у групі ПНН – з 2,247 [1,530; 3,217] до 5,001 [2,812; 9,567] мг/л ($p<0,001$), у доношених з 2,452 [1,861; 5,587] до 4,293 [3,565; 8,420] мг/л, проте дані не були статистично достовірними ($p=0,075$). Зниження рівня 5-НІАА асоціювалося з такими неонатальними станами у передчасно народжених немовлят, як низька оцінка за шкалою Апгар (< 7 балів), потреба в реанімації, введенні сурфактанту; штучною вентиляцією легень, внутрішньошлунковими крововиливами, некротизуючим ентероколітом, відкритою артеріальною протокою, анемією, неонатальною жовтяницею, що потребувала корекції фототерапії. У групі дітей < 32 тижнів слинна альфа-амілаза після КШШ знижувалася з 52,74 [38,54; 107,10] до 19,65 [15,15; 26,98] од/мл ($p=0,001$), у дітей ≥ 32 тижнів – з 71,49 [34,98; 106,46] до 23,51 [17,39; 34,36] од/мл ($p<0,001$), у доношених – з 84,24 [61,25; 101,03] до 31,37 [25,62; 42,78] од/мл ($p<0,005$); у матерів новонароджених відповідно – у групі ГНН рівень sAA знижувався з 88,85 [51,66; 109,90] до 34,13 [23,59; 57,45] од/мл ($p=0,033$), у ПНН – з 68,85 [42,30; 98,64] до 25,03 [17,30; 29,59] од/мл ($p<0,001$), а у матерів доношених дітей – з 79,34 [54,21; 92,77] до 38,29 [22,88; 47,50] од/мл ($p<0,005$). Грудне вигодовування у ВІТН додатково знижувало рівень материнського стресу, при цьому sAA до КШШ у матерів становив 49,20 [28,19; 75,64] од/мл, порівняно з тими, що годували дитину сумішшю 105,90 [80,41; 148,10] од/мл ($p=0,046$).

Висновок. Контакт «шкіра до шкіри» та спільне перебування матері й дитини у ВІТН є доказовими методами, які ефективно знижують рівень стресу як у матерів, так і в новонароджених, що відображається за допомогою маркерів активності серотонінергічної та симпатoadреналової систем. Також виявлено зв'язок неонатальної захворюваності з підвищенням рівнем стресу. Грудне вигодовування передчасно народжених немовлят у ВІТН асоціюється зі значним зниженням материнського стресу.

Ключові слова: неонатальний стрес; материнський стрес, контакт «шкіра до шкіри» (КШШ), відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), 5-гідроксіндолооцтова кислота (5-НІАА), слинна альфа-амілаза (sAA).

Contact Information:

Halyna Pavlyshyn – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 2, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)

e-mail: pavlishin@tdmu.edu.ua

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192925001>

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

Sarapuk Iryna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics No. 2, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)

e-mail: prostoirusya@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4206-0995>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57199328723>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/KCJ-8321-2024>

Saturska Uliana – PhD student, Department of Pediatrics No. 2, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)

e-mail: saturska_uv@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7227-367X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57842553700>

Контактна інформація:

Павлишин Галина Андріївна – д. мед. н, професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)

e-mail: pavlishin@tdmu.edu.ua

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192925001>

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

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

e-mail: prostoirusya@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4206-0995>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57199328723>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/KCJ-8321-2024>

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

e-mail: saturska_uv@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7227-367X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57842553700>

Received by the editorial office: 08 January 2026.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



UDC: 616.98:578.834:[612.6.05+612.015] –
053.2(477.53):016-052-084/-085
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.7

V. Pokhylko¹, Yu. Cherniavska¹,
S. Tsvirenko¹, O. Shevchenko²,
Z. Rossokha², O. Popova², L. Fishchuk²

Poltava State Medical University¹
(Poltava, Ukraine),
Shupyk National University of Healthcare of Ukraine²
(Kyiv, Ukraine)

ANALYSIS OF *MTHFR* AND *VDR* GENE VARIANTS AND OXIDATIVE/NITROSATIVE STRESS MARKERS IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF COVID-19 IN CHILDREN FROM THE POLTAVA REGION: APPROACHES TO PERSONALIZED THERAPEUTIC AND PREVENTIVE STRATEGIES

Summary.

*Analysis of gene variants, oxidative and nitrosative stress markers, and their interrelationships may facilitate the development of personalized approaches to the prevention and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other infectious diseases, particularly in regions affected by environmental pollution. The present study was conducted to evaluate the influence of *MTHFR* (rs1801133, rs1801131) and *VDR* (rs731236) gene variants, as well as oxidative and nitrosative stress markers, on the course of COVID-19 in children residing in the Poltava region, with consideration of nitrate and fluoride pollution.*

Methods. The study included 40 children diagnosed with COVID-19 and 17 age-matched children in the comparison group. The following parameters were assessed: variants of the *MTHFR* and *VDR* genes; urinary concentrations of nitrates, nitrites, malondialdehyde (MDA), and sialic acids; and residence in territories with elevated fluoride and nitrate pollution.

Results. In children with COVID-19, a significantly higher frequency of the AA genotype of the rs1801131 variant was observed. Elevated urinary levels of nitrites, MDA, and sialic acids were identified as significant pathogenic factors associated with the disease. Among children living in fluoride- and nitrate-polluted areas, correlations were found between *MTHFR* gene variants and serum concentrations of bilirubin, creatinine, and MDA. Betaine-arginine supplementation was identified as a potential strategy for personalized prevention and treatment in pediatric COVID-19.

Conclusion. Associations were established between *MTHFR* gene variants and increased susceptibility to COVID-19. The influence of fluoride- and nitrate-polluted environments was confirmed, key pathogenic factors (nitrite, MDA, and sialic acid levels) were delineated, and betaine-arginine supplementation was proposed as a potential preventive and therapeutic intervention.

Keywords: COVID-19; *MTHFR*; Nitrosative Stress; Oxidative Stress; *VDR*

Introduction

Environmental conditions exert a substantial influence on the development and progression of infectious diseases. Air pollution increases susceptibility to respiratory infections, while climate change and global warming promote the emergence and dissemination of novel pathogens, altering their geographic range and extending epidemic periods. Urbanization and loss of biodiversity further erode natural barriers between humans and zoonotic agents, thereby elevating the risk of pandemics [1].

In children, environmental exposures play a critical role in modulating immune development [2]. Air pollution compromises the barrier integrity of the respiratory mucosa, rendering pediatric populations more vulnerable to respiratory pathogens, including severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the causative agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Environmental toxicants can impair immune maturation, thereby diminishing host defence against infections. Chemical contamination of drinking water and food, particularly in densely populated urban settings, adversely affects overall health in children and heightens the risk of severe complications from infectious diseases.

During the first wave of the COVID-19 pandemic in Ukraine, dominated by the Alpha variant, the disease in children was predominantly asymptomatic, mild, or moderately severe. The most common clinical manifestations included fever, cough, tonsillopharyngitis,

and diarrhea. In the second wave (Beta variant), older children more frequently developed pneumonia, severe intoxication, and respiratory failure, with a marked rise in complication rates. The third wave was characterised by upper respiratory tract involvement and pneumonia predominantly in younger children and infants, underscoring distinct patterns of disease progression [3]. These variations are likely attributable not only to the emergence of successive viral variants but also to region-specific environmental influences.

Nitrate contamination of water and food constitutes a major health hazard for children, particularly in the setting of infectious diseases. Upon absorption, nitrates are converted to nitrosamines, which impair immune function and compromise host resistance to infection [4]. Nitrates also interfere with tissue oxygenation, exacerbating hypoxia during respiratory infections. Chronic nitrate exposure induces persistent inflammation, thereby aggravating disease course and increasing the probability of severe complications.

Fluoride contamination of drinking water and food products similarly poses a significant risk to pediatric health. Elevated fluoride levels can result in chronic intoxication, which suppresses immune competence [5]. Under such conditions, susceptibility to respiratory infections increases owing to diminished pathogen clearance capacity. Fluorides also promote oxidative stress and impair antioxidant defences, thereby complicating the

clinical course of diseases such as COVID-19 and elevating the risk of adverse outcomes.

Ecogenetics, an essential discipline within medical genetics, examines the interplay between genetic traits and environmental exposures. Ecogenetic investigations focus on how genetic predispositions modulate an organism's response to environmental agents such as toxins, nutritional factors, or stressors. This framework elucidates inter-individual and inter-group differences in susceptibility to disease or environmental insults. Ecogenetic testing is instrumental in optimising health outcomes when environmental exposures cannot be eliminated; such testing informs the design of targeted therapeutic and preventive interventions, including metabolic modulation during viral pandemics.

In Ukraine, the absence of mandatory food folate fortification contributes to prevalent folate deficiency states, which are associated with compromised immune function and heightened susceptibility to infections [6]. The *MTHFR* gene encodes methylenetetrahydrofolate reductase, an enzyme central to folate metabolism. This enzyme catalyses the reduction of 5,10-methylenetetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate, a cofactor required for the remethylation of homocysteine to methionine. Nitrates can interfere with folate metabolism, thereby exacerbating folate deficiency and elevating homocysteine concentrations [7]. The most extensively studied and prevalent *MTHFR* variants are rs1801131 and rs1801133, both of which reduce methylenetetrahydrofolate reductase activity [8]. The **rs1801131** variant (or A1298C), located in exon 7 of the *MTHFR* gene, results in a glutamate-to-alanine substitution at codon 429 within the C-terminal regulatory domain that binds S-adenosylmethionine, an allosteric inhibitor of methylenetetrahydrofolate reductase. It has been suggested that rs1801131 may alter S-adenosylmethionine binding affinity, leading to diminished enzymatic activity [9]. The rs1801133 variant (or C677T) in exon 4 of the *MTHFR* gene results in the substitution of alanine with valine at codon 222 in the N-terminal catalytic domain, leading to increased thermolability and decreased enzyme activity [10]. Prior investigations have suggested associations between these *MTHFR* gene variants and severe manifestations of COVID-19 [11, 12].

The *VDR* gene encodes the vitamin D receptor, which is critical for modulating immune responses, given the essential role of vitamin D in immune homeostasis. Fluoride and nitrate pollution can impair vitamin D metabolism [13]. Fluorides, for instance, interfere with metabolic processes required for vitamin D activation, thereby decreasing its bioavailability. The rs731236 variant is among the most common in the *VDR* gene and involves a T>C transition, producing a synonymous change at codon 352 in exon 9 [14]. Located in the 3'-untranslated region, this variant influences mRNA stability. The T allele has been associated with enhanced transcriptional activity, enhanced mRNA stability, and elevated circulating levels of active vitamin D (1,25(OH)₂D₃) [14]. This *VDR* variant, when linked to vitamin D insufficiency, has been correlated with increased severity and mortality of COVID-19, particularly in Ukrainian cohorts [15, 16].

Investigation of the *MTHFR* and *VDR* gene variants through the lens of ecogenetics provides insight into gene-environment interactions that influence pediatric health outcomes. Genetically determined impairments in detoxification pathways may hinder viral clearance [17]. Examination of gene variants, phenotypic expressions of oxidative and nitrosative stress, and their interrelationships supports the development of individualized strategies for the prevention and management of COVID-19 and other infectious diseases, particularly in settings with environmental pollution.

Objective of the study: to evaluate the effects of *MTHFR* (rs1801133, rs1801131) and *VDR* (rs731236) genes variants, together with oxidative and nitrosative stress markers, on the clinical course of COVID-19 in children from the Poltava region, taking into account nitrate and fluoride pollution, with a view to informing the development of therapeutic and preventive interventions.

Materials and Methods

Study population.

The study included 40 children aged up to 16 years who were hospitalised with confirmed COVID-19 between 2019 and 2023. Given the extended duration of enrolment, participants were drawn from different pandemic waves. The first wave, dominated by the SARS-CoV-2 Alpha variant, was characterised predominantly by asymptomatic or mild disease in children, with fever reported in 40-56% of cases, cough in 50%, tonsillopharyngitis in 40%, and diarrhea in 33%. The second wave, driven by the Delta variant, primarily affected older children and featured pneumonia in 36.1% of cases, along with severe intoxication, respiratory failure, and increased complication rates. The third wave, associated with the Omicron variant, accounted for the highest number of paediatric hospitalisations, predominantly involving younger children and infants, with upper respiratory tract infections as the main presentation and pneumonia occurring in only 6% of cases.

Inclusion criteria comprised laboratory-confirmed severe COVID-19 and provision of parental informed consent. Exclusion criteria were congenital developmental anomalies and parental refusal to participate. The comparison group consisted of 17 age-matched children without COVID-19. Demographic and clinical characteristics of the study groups are summarised in Table 1. All participants were hospitalised for the first time with this diagnosis, regardless of subsequent disease severity. None of the children had received COVID-19 vaccination, and medical record review confirmed no prior SARS-CoV-2 infection in any participant.

The study protocol was approved by the Ethics Committee on Biomedical Ethics of Poltava State Medical University (protocol No. 184, dated 25 June 2020). Written informed consent was obtained from the parents or legal guardians of all participating children. The study adhered to the principles of the World Medical Association Declaration of Tokyo, the Declaration of Helsinki on human rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the Ethical Code of Physicians of Ukraine.

Table 1

Distribution of children by gender, age, and age subgroups

Parameter		Main group (n=40)	Comparison group (n=17)
Gender	male	23 (57.5%)	10 (58.8%)
	female	17 (42.5%)	7 (41.2%)
Age, years		3,0 [1.0; 6.0]	4,0 [3.0; 8.0]
Age subgroups	≤3	23(57.5%)	8 (47.1%)
	3,1-6	9 (22.5%)	4 (23.5%)
	≥6,1	8 (20.0%)	5 (29.4%)

Fluoride and nitrate pollution.

Data on the administrative-territorial distribution of geochemical provinces in the Poltava region with respect to mobile fluoride and nitrate levels in decentralized drinking water sources were obtained from the State Institution «Poltava Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine» and the Department of Hygiene and Ecology at Poltava State Medical University.

Nitrate concentrations in water were determined using a photometric method based on the reaction of nitrates with sodium salicylate in the presence of sulfuric acid, yielding a yellow sodium-salicylate complex whose absorbance was measured photometrically.

Fluoride content was quantified by a photometric method in which fluoride ions form a soluble violet-blue triple complex with lanthanum and alizarin complexone. The colour intensity was measured photometrically.

Genotyping of MTHFR and VDR Gene Variants.

Genomic DNA was extracted from buccal epithelial cells. Samples were collected using single-use sterile brushes and stored/transported in tubes containing DNA/RNA Shield™ stabilization solution by Zymo Research, USA. DNA isolation was performed using Zymo Research Quick-DNA MiniPrep Plus Kit. Genotyping of *MTHFR* and *VDR* gene variants was conducted by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis and allele-specific polymerase chain reaction, according to previously published protocols [18, 19].

Markers of oxidative and nitrosative stress.

Oxidative and nitrosative stress was assessed by measuring urinary concentrations of nitrates, nitrites, malondialdehyde (MDA), and sialic acids [20]. All determinations were performed using spectrophotometric methods in urine samples from the study groups.

Methodology for Determining Nitrates and Nitrites.

Nitrite concentration was quantified by reaction with sulfanilic acid and α -naphthylamine (Griess-Ilosvay reagent), yielding red-coloured derivatives. Nitrate concentration was determined indirectly by measuring the increase in nitrite levels following reduction with hydrazine sulfate.

Methodology for Determining Free MDA Concentration.

Free MDA concentration was measured based on its reaction with 1-methyl-2-phenylindole in a methanol-acetonitrile mixture, resulting in an orange chromogen.

Methodology for Determining Sialic Acids.

Sialic acids were released from urinary glycoproteins by hydrolysis and quantified by the formation of a coloured complex upon heating with an acetic-sulfuric acid reagent (Hess reaction). Concentrations were determined from a calibration curve of absorbance versus concentration.

Statistical analysis.

Statistical analysis was conducted using SPSS version 27 software. Normality of data distribution was assessed with the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were expressed as absolute numbers and frequencies. Continuous variables were presented as mean $\pm$ standard deviation if normally distributed, or as median [Q1; Q3] if non-normally distributed.

Comparisons of categorical variables between groups or subgroups were performed using Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test. Associations between genetic variants and investigated biochemical markers were evaluated with Spearman's rank correlation. Statistical power exceeding 80% was required for significance consideration. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Data on nitrate and fluoride concentrations in decentralized drinking water sources in the Poltava region were evaluated. Territories with nitrate levels exceeding 50 mg/L and fluoride levels exceeding 1.5 mg/L were classified as polluted.

The study groups were compared with respect to the frequency distribution of genotypes for the investigated genetic markers and levels of biochemical markers. The results of this analysis are presented in Table 2.

Genotype frequencies for the investigated gene variants were consistent with Hardy-Weinberg equilibrium. In the main study cohort of children with COVID-19, a significantly higher frequency of the AA genotype of the rs1801131 variant of the *MTHFR* gene was observed, suggesting a potential association between this genotype and increased disease risk. In the same group, lower urinary concentrations of nitrites, nitrates, and sialic acids were detected. These findings may reflect phenotypic manifestations of oxidative and nitrosative stress that alter immune responses and intensify inflammatory processes. Additionally, children with COVID-19 exhibited a markedly higher upper quartile for malondialdehyde (MDA) levels, indicating greater variability in MDA concentrations and its contribution to the distinctive clinical course of the infection in pediatric patients.

Table 2

Genetic, biochemical, and environmental characteristics of the study groups

Parameter		Main group (n=40)	Comparison group (n=17)	p
<i>MTHFR</i> rs1801133	CC	12 (33.3%)	8 (50.0%)	0.21*
	CT	18 (50.0%)	8 (50.0%)	
	TT	6 (16.7%)	0 (0.0%)	
<i>MTHFR</i> rs1801131	AA	25 (69.4%)	6 (37.5%)	0.038*
	AC	10 (27.8%)	7 (43.8%)	
	CC	1 (2.8%)	3 (18.8%)	
<i>VDR</i> rs731236	TT	15 (41.7%)	6 (37.5%)	0.79*
	TC	14 (38.9%)	8 (50.0%)	
	CC	7 (19.4%)	2 (12.5%)	
Nitrite levels, nmol/L		1.22 [0.91; 1.90]	2.13 [1.82; 2.43]	0.03
Nitrate levels, nmol/L		2.74 [1.82; 3.75]	4.26 [3.65; 4.56]	0.03
MDA levels, nmol/L		2.98 [1.24; 9.06]	3.83 [2.59; 5.85]	0.99
Sialic acid levels, nmol/L		0.16 [0.08; 0.44]	0.53 [0.34; 0.94]	0.001
Living in fluoride-polluted territory		34 (85.0%)	14 (82.4%)	0.54
Living in nitrate-polluted territory		11 (27.5%)	6 (35.3%)	0.55

*the lowest value of the «p» is provided.

To evaluate the contribution of oxidative and nitrosative stress markers to the development of the COVID-19-associated infectious process, binary logistic regression was applied

to construct a predictive statistical model. The model incorporated all studied parameters and utilised the Wald forward variable selection method (Table 3).

Table 3

Predictive model for the formation of pathophysiological changes in the development of COVID-19 in children due to oxidative and nitrosative stress

Parameter	B	Standard Error	Wald	df	Significance	Exp (B)
Nitrite level	-1.619	0.648	6.239	1	0.012	0.198
MDA level	0.559	0.208	7.194	1	0.007	1.749
Sialic acid level	-6.283	2.168	8.402	1	0.004	0.002
Constant	4.071	1.344	9.174	1	0.002	58.602

Analysis revealed that elevated urinary nitrite, malondialdehyde (MDA), and sialic acid levels constituted significant pathogenic factors contributing to the development and phenotypic expression of COVID-19 in children.

Correlation analysis was performed between genetic variants, biochemical markers of oxidative and nitrosative stress, and clinical parameters, stratified by the child's region of residence with respect to drinking water pollution. In the subgroup of patients from the fluoride-polluted territories, a significant correlation was observed between the rs1801133 variant of the *MTHFR* gene and the total bilirubin concentration ($r_s=0.51$, $p=0.011$). Carriers of the TT genotype exhibited higher median total bilirubin levels: 11.9 [11.9; 14.9] nmol/L.

In the subgroup of patients from nitrate-polluted territories, significant correlations were identified as follows: between the rs1801133 variant of the *MTHFR* gene and MDA levels ($r_s = 0.79$, $p = 0.034$), with higher median MDA concentrations in TT genotype carriers (9.2 [8.7; 10.8] nmol/L); and between the rs1801131 variant of the *MTHFR* gene and creatinine levels ($r_s = 0.73$, $p = 0.027$), with the lowest median creatinine concentration observed in AA genotype carriers (41.0 [39.0; 57.0] μ mol/L).

In children residing in territories polluted with fluoride and nitrates, *MTHFR* gene variants showed significant associations with total bilirubin, creatinine,

and MDA levels. Given the established role of *MTHFR* polymorphisms in predisposing to folate-dependent disorders and impairing antioxidant capacity, together with the observed correlation with hepatic and renal function markers in this cohort, betaine-arginine dietary supplementation (1 g betaine, 1 g arginine, and citrate ions per dose) was proposed as an adjunct to standard nutrition. This supplement was selected based on its capacity to support folate metabolism and mitigate phenotypic consequences of oxidative and nitrosative stress in the context of viral infection.

To evaluate the potential effects of this supplement, a subgroup of children with severe COVID-19 was selected from the overall cohort. The supplement was administered in addition to standard therapy (following parental consent) at a dose of one sachet daily. The median age of supplemented children was 5.0 [3.0; 7.0] years. The comparison subgroup of clinically healthy children at the time of assessment had a median age of 4.0 years [3.0; 8.0], which did not differ significantly from the severe COVID-19 subgroup. The supplement was not administered to children with mild disease (median age 1.0 year [0.8; 3.0]).

Dynamic monitoring of oxidative and nitrosative stress markers was performed in the described subgroups. Concentrations of nitrites, nitrates, MDA, and sialic acids were re-determined on day 14 after disease onset (Table 4).

Table 4

Comparison of oxidative and nitrosative stress indicators and their temporal dynamics in the examined children, stratified by infection status and betaine-arginine supplementation

Parameter	Children with severe COVID-19, supplement administered (n=17)		Children with mild COVID-19, no supplement (n=17)		Clinically healthy children (n=17)
	1 day	14 day	1 day	14 day	1 day
Nitrites	2.12 [1.37; 3.50]	1.82 [1.52; 3.12]	0.91 [0.91; 1.37]	1.22 [0.61; _]	2.13 [1.82; 2.43]
Nitrates	3.95 [2.74; 7.30]	3.95 [3.04; 6.08]	2.13 [1.82; 2.74]	2.43 [1.22; _]	4.26 [3.65; 4.56]
MDA	9.23 [7.09; 13.11]	8.44 [4.00; 9.90]	1.35 [1.07; 2.19]	2.36 [1.91; _]	3.83 [2.59; 5.85]
Sialic acids	0.16 [0.10; 0.63]	0.40 [0.20; 0.95]	0.08 [0.05; 0.33]	0.08 [0.07; _]	0.53 [0.34; 0.94]

Comparison of biomarkers measured on day 1 of illness between the subgroup of children with severe COVID-19 who received betaine-arginine supplementation and the clinically healthy comparison group revealed no significant differences in urinary nitrite or nitrate concentrations. In contrast, MDA levels were significantly elevated in the severe COVID-19 subgroup on both day 1 ($p = 0.0001$) and day 14 ($p = 0.021$) compared with the healthy group. Urinary sialic acid concentration on day 1 was significantly lower in the severe subgroup ($p = 0.041$); by day 14, mean sialic acid levels no longer differed between the supplemented severe subgroup and the healthy group, consistent with a potential beneficial effect of the supplement.

In the severe COVID-19 subgroup receiving supplementation, median nitrite concentration decreased over time, whereas nitrate levels remained unchanged. Notably, mean MDA concentration declined and mean sialic acid concentration increased by day 14 in this subgroup. Dynamic assessment on day 14 was not feasible in the mild COVID-19 subgroup due to early withdrawal from the study. However, mean biomarker values on day 1 in the mild subgroup differed significantly from those in the comparison group, a difference most likely attributable to age disparity rather than disease severity.

Discussion

Large-scale genome-wide association studies (GWAS) conducted under the COVID-19 Host Genetics Initiative, encompassing millions of participants, have identified multiple genetic loci associated with COVID-19 severity. Notable associations involve genes implicated in immune response, including IFNAR2, IL10RB, TYK2, and HLA loci [21]. While these findings have advanced understanding of the genetic architecture of COVID-19 susceptibility and severity in predominantly adult populations, pediatric-specific data remain limited. The present study extends this body of evidence by examining the role of oxidative and nitrosative stress, together with gene-environment interactions, in the pathogenesis and clinical course of COVID-19 in children.

Oxidative and nitrosative stress represent key mechanisms in COVID-19 pathogenesis, contributing to cellular and tissue injury that may precipitate severe disease progression and complications. Oxidative stress arises from an imbalance between reactive oxygen species (ROS) generation and antioxidant defence capacity. In COVID-19, excessive ROS production is driven by the host inflammatory response and tissue hypoxia, resulting

in peroxidation of lipids, oxidation of proteins, and DNA damage. Nitrosative stress is mediated by overproduction of reactive nitrogen species, particularly nitric oxide (NO) and peroxynitrite. Although NO production may initially represent an anti-inflammatory or antiviral response, excessive peroxynitrite formation leads to protein nitration and subsequent cellular dysfunction.

The interaction between oxidative and nitrosative stress exacerbates cellular damage through the formation of highly reactive intermediates, thereby amplifying inflammation, endothelial dysfunction, and coagulopathy – hallmarks of severe COVID-19. Urinary metabolites such as nitrates, nitrites, MDA, and sialic acids serve as established biomarkers of these processes. Elevated concentrations of these markers reflect impaired antioxidant capacity and excessive accumulation of ROS and reactive nitrogen species. Increased levels of these biomarkers have been consistently associated with COVID-19 severity and inflammatory burden.

Nitrates enter the human body primarily via drinking water and food in regions affected by agricultural runoff or industrial contamination [22]. Approximately 75% of ingested nitrates are excreted unchanged in urine [23], rendering urinary nitrate concentration a reliable indicator of systemic exposure. Nitrates may also serve as an additional source of nitric oxide; however some nitrates can be reduced to nitrites, leading to the formation of potentially carcinogenic N-nitroso compounds [24].

The present findings demonstrate a significant influence of environmental nitrate contamination on metabolic pathways in children with COVID-19, particularly on biomarkers of antioxidant status, hepatic function, and renal function. The observed correlations between *MTHFR* gene variants and metabolite levels indicate a gene-environment interaction that may heighten vulnerability of children to oxidative damage in polluted regions. Elevated urinary nitrite and nitrate concentrations were identified as significant biochemical markers in pediatric COVID-19 cases, consistent with prior observations in adults [25, 26]. These levels correlated with clinical severity, underscoring the contribution of nitrosative stress to disease progression in children.

SARS-CoV-2 infection triggers a robust inflammatory cascade that markedly increases reactive oxygen species (ROS) production, thereby inducing oxidative stress. Lipid peroxidation damages cell membranes and elevates MDA concentrations, a widely used biomarker of oxidative damage. Multiple studies in adults with COVID-19 have consistently demonstrated elevated MDA levels,

particularly in severe cases, correlating with greater tissue injury, heightened inflammation, and disease progression [25]. In the present pediatric cohort, however, no significant difference in MDA concentrations was observed between children with COVID-19 and the comparison group. Nevertheless, the logistic regression coefficient identified elevated MDA as an independent predictor of increased COVID-19 risk. This apparent discrepancy may reflect the existence of threshold MDA concentrations required to drive clinically relevant pathophysiological effects, or interactions with other oxidative/nitrosative stress parameters that modulate the overall risk profile in children.

Sialic acids, particularly on the cell surface, have been implicated in facilitating SARS-CoV-2 attachment to host cells. Although ACE2 serves as the primary entry receptor, additional factors, such as sialic acids may enhance initial viral binding to cells. The interaction of the SARS-CoV-2 spike (S) protein with sialic acids on cell-surface glycoproteins and glycolipids may facilitate initial viral attachment to host cell membranes prior to engagement of the primary ACE2 receptor. The level of ACE2 expression in epithelial cells is recognised as a determinant of susceptibility to SARS-CoV-2 infection [27, 28]. Sialic acid homeostasis may further modulate COVID-19 progression. Dysregulation of sialic acid balance in tissues can alter immune responses and promote inflammation, a hallmark of severe disease [29]. Sialic acids are therefore regarded not only as potential biomarkers but also as modulators of viral–host interactions, with relevance to COVID-19 diagnosis and pathogenesis. Elevated sialic acid concentrations have been reported in patients with severe COVID-19 [30]. The divergent findings in the present study may be attributable to age-related physiological differences. Children exhibit distinct patterns of sialic acid synthesis and catabolism compared with adults. Moreover, prior observations of elevated sialic acids predominantly derive from critically ill adults requiring intensive care, whereas the paediatric participants in this cohort presented with mild to moderate disease managed in inpatient settings. These results suggest that sialic acid levels may initially decrease during the early phase of infection in children, followed by an increase during immune hyperactivation and progression to severe disease.

Fluoride contamination represents a relevant environmental determinant of COVID-19 severity. A strong positive correlation has been reported between groundwater fluoride concentrations and COVID-19 mortality rates [31]. High fluoride exposure disrupts endocrine function [32], thereby influencing metabolic pathways and the biosynthesis of biomolecules, including sialic acids. Excess fluoride also induces oxidative stress [33]. These mechanisms may contribute to the association between fluoride exposure and increased COVID-19 severity. In the present study, a significant correlation was identified between the rs1801133 variant of the *MTHFR* gene variant and total serum bilirubin concentration, indicating a gene–environment interaction in the development and course of COVID-19, providing evidence of gene–environment interaction that exacerbates metabolic derangements and

organ dysfunction in children with COVID-19 residing in areas with contaminated drinking water.

Certain *MTHFR* gene variants have been shown to impair the efficiency of oxidant detoxification [33]. In polluted environments, oxidative stress is amplified [34], thereby promoting chronic inflammation, reducing immune effectiveness, and increasing vulnerability to infections. Endothelial barrier function is also compromised, facilitating pathogen entry into the bloodstream [33]. Prior research has linked *MTHFR* variants to severe COVID-19, thromboembolic complications, and increased mortality [11, 12]. The current findings corroborate a significant association between *MTHFR* gene variants and COVID-19 risk. This effect appears modulated by co-exposure to fluoride and nitrate contamination. Notably, the rs1801133 variant reduces enzyme activity, leading to impaired methylation and homocysteine accumulation [12]. Under such conditions, reduced detoxification capacity may potentiate the toxic effects of fluoride, further aggravating oxidative burden and weakening immune surveillance against SARS-CoV-2.

No significant association was detected between the rs731236 variant of the VDR gene and COVID-19 risk in this cohort. Similarly, stratification by fluoride and nitrate exposure did not reveal differential effects. Although preliminary reports have suggested a role for this variant in COVID-19 susceptibility and severity, particularly within Ukrainian populations, the absence of association in the present study may be attributable to widespread prophylactic vitamin D supplementation among Ukrainian children. Adequate vitamin D status could mitigate potential adverse consequences of the rs731236 polymorphism on vitamin D receptor function and immune regulation.

Development of targeted adjunctive therapies in the management of COVID-19 stress remains a critical priority, particularly in paediatric populations. Betaine-arginine supplementation has demonstrated favourable effects on metabolic and immunological pathways, including attenuation of oxidative stress, improvement of endothelial function, normalisation of homocysteine concentrations, and restoration of antioxidant balance [35]. This combination is approved for use in children aged 3 years and older and may serve as a supportive intervention in COVID-19 treatment protocols. Clinical evidence supports the use of arginine in COVID-19, where it has been associated with improved outcomes [36]. Similarly, reduced circulating betaine levels have been linked to poorer prognosis in COVID-19 [37]. In the present study, favourable changes in biochemical markers were observed following betaine-arginine supplementation in children with COVID-19, consistent with attenuation of oxidative stress. The findings indicate that COVID-19 risk and progression are associated with *MTHFR* gene variants, consistent with a folate-dependent pathology that necessitates targeted preventive and personalized treatment approaches. Further large-scale studies are required, incorporating detailed genetic and metabolic profiling, with particular emphasis on nitrosative stress pathways, which remain underexplored.

Conclusions

The present study identified significant associations between MTHFR gene variants and increased risk of COVID-19 in children. Key biochemical markers – urinary nitrate, nitrite, sialic acid, and malondialdehyde (MDA) concentrations – were implicated in disease pathogenesis. These associations, together with observed gene-environment interactions, indicate that COVID-19 in children residing in regions with fluoride and nitrate contamination of drinking water constitutes a folate-dependent condition, particularly in the Poltava region. Oxidative and nitrosative stress were confirmed as central pathogenic mechanisms driving disease development and progression, as evidenced by the corresponding biomarker profiles. Administration of betaine-arginine supplementation was associated with favourable changes in these biomarkers, suggesting potential utility as an adjunctive component of preventive or personalized therapeutic strategies for paediatric COVID-19.

Prospects for further research. The prospect for further research is search and study of new biochemical and genetic markers of COVID-19 severity in children.

References:

1. Guo CY, Zhang WX, Zhou YG, Zhang SS, Xi L, Zheng RR, et al. Dynamics of respiratory infectious diseases under rapid urbanization and COVID-19 pandemic in the subcenter of Beijing during 2014-2022. *Heliyon*. 2024;10(9): e29987. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29987> PMID: 38737278; PMCID: PMC11088252.
2. Hong JY, Medzhitov R. On developmental programming of the immune system. *Trends Immunol*. 2023;44(11):877-89. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.it.2023.09.004> PMID: 37852863.
3. Seriakova I, Yevtushenko V, Kramarov S, Palatna L, Shpak I, Kaminska T. Clinical course of COVID-19 in hospitalized children of Ukraine in different pandemic periods. *Eur Clin Respir J*. 2022;9(1):2139890. DOI: <http://doi.org/10.1080/20018525.2022.2139890> PMID: 36325478; PMCID: PMC9621244.
4. Ward MH, Jones RR, Brender JD, de Kok TM, Weyer PJ, Nolan BT, et al. Drinking Water Nitrate and Human Health: An Updated Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7):1557. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijerph15071557> PMID: 30041450; PMCID: PMC6068531.
5. Zhu S, Wei W. Progress in research on the role of fluoride in immune damage. *Front Immunol*. 2024;15:1394161. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1394161> PMID: 38807586; PMCID: PMC11130356.
6. Mikkelsen K, Apostolopoulos V. Vitamin B12, folic acid, and the immune system. In: Mahmoudi M, Rezaei N, editors. *Nutrition and Immunity*. Cham: Springer; 2019. p. 95-112. DOI: http://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9_6
7. Danishpajoo IO, Gudi T, Chen Y, Kharitonov VG, Sharma VS, Boss GR. Nitric oxide inhibits methionine synthase activity in vivo and disrupts carbon flow through the folate pathway. *J Biol Chem*. 2001;276(29):27296-303. DOI: <http://doi.org/10.1074/jbc.M104043200> PMID: 11371572.
8. Fan Y, Wu L, Zhuang W. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene rs1801133 and rs1801131 Polymorphisms and Essential Hypertension Risk: A Comprehensive Analysis. *Cardiovasc Ther*. 2022;2022:2144443. DOI: <http://doi.org/10.1155/2022/2144443> PMID: 35284002; PMCID: PMC8888071.
9. Zhang HZ, Wu JH, Huang Q, Yang Q, Sima Q, Chen KY, et al. Associations of methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) rs1801131 and rs1801133 polymorphisms with susceptibility to vitiligo: A meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(7):2359-68. DOI: <http://doi.org/10.1111/jocd.13857> PMID: 33219596.
10. Alam NF, Ahmed R, Mahmud Z, Tamanna S, Shaon MA, Howlader MZH. Genetic association and computational analysis of MTHFR gene polymorphisms rs1801131 and rs1801133 with breast cancer in the Bangladeshi population. *Sci Rep*. 2024;14(1):24232. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-024-75656-y> PMID: 39414907; PMCID: PMC11484754.
11. Moness H, Mousa SO, Mousa SO, Adel NM, Ibrahim RA, Hassan EE, et al. Thrombophilia genetic mutations and their relation to disease severity among patients with COVID-19. *PLoS One*. 2024;19(3): e0296668. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0296668> PMID: 38507367; PMCID: PMC10954113.
12. Bagheri Hamidi A, Namazi N, Mohammad Amoli M, Amani M, Gholami M, Youssefian L, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with elevated homocysteine level and disease development in vitiligo. *Int J Immunogenet*. 2020;47(4):342-50. DOI: <http://doi.org/10.1111/iji.12476> PMID: 32064757.
13. Jhamb JA, Rampal S, Jaiman A, Sinniah A, Tong JB, Jaiman A. Worsening air pollution: an unfamiliar cause of low vitamin D levels – a systematic literature review. *J Clin Med Kaz*. 2023;20(5):4-8. DOI: <http://doi.org/10.23950/jcmk/13760>
14. Lei W, Tian H, Xia Y. Association Between the TaqI (rs731236 T>C) Gene Polymorphism and Dental Caries Risk: A Meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2021;25(5):368-75. DOI: <http://doi.org/10.1089/gtmb.2020.0263> PMID: 33960841; PMCID: PMC8140352.

Contribution of co-authors to the preparation of materials for the scientific article:

V. Pokhylyko – concept and design of the study, collection and processing of materials, analysis of the obtained data; Yu. Cherniavska – analysis of the obtained data, writing the text; S. Tsvirenko – concept and design of the study, collection and processing of materials; O. Shevchenko – concept and design of the study, analysis of the obtained data; Z. Rossokha – concept and design of the study, analysis of the obtained data, collection and processing of materials; O. Popova – collection and processing of materials, analysis of the obtained data; L. Fishchuk – analysis of the obtained data, writing the text.

Conflict of interest. The authors declare the absence of any conflicts of interest and their own financial interests that may affect the results of the study.

Use of Artificial Intelligence. The authors declare that no AI technologies were used when writing the text of the article.

Information on funding. The study has no separate additional funding.

15. Fishchuk L, Rossokha Z, Pokhylko V, Cherniavska Y, Tsvirenko S, Kovtun S, et al. Modifying effects of TNF- α , IL-6 and VDR genes on the development risk and the course of COVID-19. Pilot study. *Drug Metab Pers Ther*. 2021;37(2):133-9. DOI: <http://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0127> PMID: 34860474.
16. Regina da Silva Correa da Ronda C, Berlofa Visacri M, Tiemi Siguemoto J, Motta Neri C, Crispim Lopo de Abreu M, de Souza Nicoletti A, et al. Single-nucleotide polymorphisms related to vitamin D metabolism and severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2024;906:148236. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148236> PMID: 38316264.
17. Kaidashev I, Shlykova O, Izmailova O, Torubara O, Yushchenko Y, Tyshkovska T, et al. Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. *Heliyon*. 2021;7(8):e07863. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07863> PMID: 34458641; PMCID: PMC8382593.
18. Murzina A, Rossokha Z. Polymorphic variants of the VDR gene in children with psoriasis. *Dermatol Venerol*. 2020;3(89):8-15. DOI: <http://doi.org/10.33743/2308-1066-2020-3-8-15>
19. Fishchuk L, Rossokha Z, Pokhylko V, Cherniavska Y, Popova O, Tsvirenko S, et al. Associations of variants of folate cycle genes with features of the clinical course of severe intraventricular hemorrhages in premature infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2022;15(3):545-51. DOI: <http://doi.org/10.3233/NPM-210962>
20. Kovalova O, Pokhylko V, Cherniavska Y, Tsvirenko S, Rossokha Z, Davydenko A. Peculiarities of metabolism (by level of nitrates, nitrites, malondialdehyde and sialic acids) in 6- to 9-month-old infants born to mothers with metabolic syndrome who had hypoxic-ischemic encephalopathy in the early neonatal period. *Neonatal Surg Perinat Med*. 2024;4(54):56-64. DOI: <http://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.8>
21. D'Antonio M, Nguyen JP, Arthur TD, Matsui H; COVID-19 Host Genetics Initiative; D'Antonio-Chronowska A, Frazer KA. SARS-CoV-2 susceptibility and COVID-19 disease severity are associated with genetic variants affecting gene expression in a variety of tissues. *Cell Rep*. 2022;39(11):110968. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110968> PMID: 35705058; PMCID: PMC9195561.
22. Bowles EF, Burleigh M, Mira A, Van Breda SGJ, Weitzberg E, Rosier BT. Nitrate: «the source makes the poison». *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2025;65(24):4676-702. DOI: <http://doi.org/10.1080/10408398.2024.2395488> PMID: 39213282.
23. Wu Z, Tian T, Ma W, Gao W, Song N. Higher urinary nitrate was associated with lower prevalence of congestive heart failure: results from NHANES. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):498. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12872-020-01790-w> PMID: 33238887; PMCID: PMC7690024.
24. Ward MH, Jones RR, Brender JD, de Kok TM, Weyer PJ, Nolan BT, et al. Drinking Water Nitrate and Human Health: An Updated Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7):1557. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijerph15071557> PMID: 30041450; PMCID: PMC6068531.
25. Bastin A, Abbasi F, Roustaei N, Abdesheikhi J, Karami H, Gholamnezhad M, et al. Severity of oxidative stress as a hallmark in COVID-19 patients. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):558. DOI: <http://doi.org/10.1186/s40001-023-01401-2> PMID: 38049886; PMCID: PMC10696844.
26. Lorente L, Gómez-Bernal F, Martín MM, Navarro-González JA, Argüeso M, Perez A, et al. High serum nitrates levels in non-survivor COVID-19 patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;46(3):132-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.medin.2020.10.003> PMID: 33293102; PMCID: PMC7654288.
27. Sun XL. The role of cell surface sialic acids for SARS-CoV-2 infection. *Glycobiology*. 2021;31(10):1245-53. DOI: <http://doi.org/10.1093/glycob/cwab032> PMID: 33909065; PMCID: PMC8600286.
28. Kaminsky V, Vorobei L, Zhdanovych O, Korniienko S, Kolomiichenko T, Fastovets O. Clinical and genetic determinants of severe course of COVID-19 in pregnant women. *Reprod Endocrinol*. 2022;65:38-43. DOI: <http://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.38-43>
29. Wielgat P, Rogowski K, Godlewska K, Car H. Coronaviruses: Is Sialic Acid a Gate to the Eye of Cytokine Storm? From the Entry to the Effects. *Cells*. 2020;9(9):1963. DOI: <http://doi.org/10.3390/cells9091963> PMID: 32854433; PMCID: PMC7564400.
30. Haroun RA, Osman WH, Eessa AM. Evaluation of serum total sialic acid in moderate COVID-19 patients with and without gastrointestinal tract manifestations. *Tissue Cell*. 2022;74:101679. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101679> PMID: 34801789; PMCID: PMC8598396.
31. Bhat D, Priya S, Bharath SV, Manohar B. Relationship between COVID-19 severity and fluoride levels of drinking water among children in Karnataka state, India: an epidemiological study. *Int J Appl Dent Sci*. 2022;8(4):33-7. DOI: <http://doi.org/10.22271/oral.2022.v8.i4a.1623>
32. Skórka-Majewicz M, Goschorska M, Żwierzeło W, Baranowska-Bosiacka I, Styburski D, Kapczuk P, et al. Effect of fluoride on endocrine tissues and their secretory functions – review. *Chemosphere*. 2020;260:127565. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127565> PMID: 32758781.
33. Kirmir A, Yesilnacar MI, Calısır M, Bayhan I, Celik H. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis levels in those who use borderline high level fluoride content drinking water. *J Contemp Med*. 2020;10(1):45-50. DOI: <http://doi.org/10.16899/jcm.690968>
34. Daiber A, Münzel T. Organic Nitrate Therapy, Nitrate Tolerance, and Nitrate-Induced Endothelial Dysfunction: Emphasis on Redox Biology and Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23(11):899-942. DOI: <http://doi.org/10.1089/ars.2015.6376> PMID: 26261901; PMCID: PMC4752190.
35. Rossokha Z, Fishchuk L, Sheyko L, Medvedieva N, Gorovenko N. Positive effect of betaine-arginine supplement on improved hyperhomocysteinemia treatment in married couples with reproductive disorders. *Georgian Med News*. 2020;309:22-8. PMID: 33526724.
36. Trimarco V, Izzo R, Lombardi A, Coppola A, Fiorentino G, Santulli G. Beneficial effects of L-Arginine in patients hospitalized for COVID-19: New insights from a randomized clinical trial. *Pharmacol Res*. 2023;191:106702. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106702> PMID: 36804278; PMCID: PMC9928676.
37. Israr MZ, Ibrahim W, Salzano A, Sarmad S, Wilde MJ, Cordell RL, et al. Association of gut-related metabolites with respiratory symptoms in COVID-19: A proof-of-concept study. *Nutrition*. 2022;96:111585. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111585> PMID: 35131599; PMCID: PMC8730784.

АНАЛІЗ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ *MTHFR* ТА *VDR* І МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО/НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ З ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ: ШЛЯХИ РОЗРОБКИ ПЕРСОНАЛІЗОВАНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ТА ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ

В. Похилько¹, Ю. Чернявська¹, С. Цвіренко¹, О. Шевченко², З. Россоха², О. Попова², Л. Фіщук²

Полтавський державний медичний університет¹

(м. Полтава, Україна),

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика²

(м. Київ, Україна)

Резюме.

Аналіз варіантів генів, маркерів оксидативного та нітрозативного стресу може допомогти в розробці персоналізованих стратегій профілактики та лікування COVID-19 та інших інфекційних захворювань, особливо в контексті існуючого забруднення навколишнього середовища.

Мета. Метою дослідження було оцінити вплив варіантів генів *MTHFR* (rs1801133, rs1801131) та *VDR* (rs731236), маркерів оксидативного та нітрозативного стресу на перебіг COVID-19 у дітей з Полтавської області, враховуючи забруднення нітратами та фтором.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 40 дітей з COVID-19 та 17 дітей в групі порівняння. Були проаналізовані такі ключові показники: варіанти генів *MTHFR* та *VDR*; рівень нітратів, нітритів, малонового діальдегіду (МДА) та сілових кислот у сечі; а також проживання на території, забрудненій фтором та нітратами. Відповідно до рішення комісії з біоетики Полтавського державного медичного університету № 184 від 25.06.2020, 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. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS версії 27. 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. У групі дітей з COVID-19 спостерігалася значна поширеність генотипу AA варіанту rs1801131 гену *MTHFR*. До вагомих патогенних факторів захворювання належали рівні нітритів, МДА та сілових кислот у сечі. У дітей, які проживають на території, забрудненій фтором та нітратами, спостерігалася помітна кореляція між варіантами гена *MTHFR* та рівнями білірубину, креатиніну та МДА. Крім того, дослідження підкреслило потенційну користь харчових добавок з бетаїн-аргініном як профілактичної та персоналізованої стратегії лікування дітей з COVID-19.

Висновок. У результаті проведеного дослідження було виявлено зв'язки між варіантами гена *MTHFR* та підвищеним ризиком COVID-19, підкреслено вплив середовища, забрудненого фтором та нітратами, визначено ключові патогенні фактори, такі як рівні нітритів, МДА та сілових кислот у сечі. Харчова добавка з бетаїн-аргініном може бути розглянута як потенційний профілактичний та лікувальний варіант у дітей з COVID-19.

Ключові слова: COVID-19; *MTHFR*; нітрозативний стрес; оксидативний стрес; *VDR*.

Contact Information:

Valerii Pokhylyk – 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.pokhylyk@gmail.com

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

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

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

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

e-mail: ycherniavska32@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

Oleh Shevchenko – PhD, associate Professor, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work and International Cooperation of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

e-mail: oshevchenko1@nuozu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0431-7307>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57200147511>

Контактна інформація:

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

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

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

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

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

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>

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

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

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>

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

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

Шевченко Олег – доктор філософії, доцент, проректор з науково-педагогічної роботи та міжнародного співробітництва Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)

e-mail: oshevchenko1@nuozu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0431-7307>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57200147511>

Zoia Rossokha – PhD, director of Expert- analytical medical center for molecular genetics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

e-mail: zoiroh071@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-7364>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/792854>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=3662124100>

Olena Popova – Head of the molecular genetics laboratory of the Expert-analytical medical center of molecular genetics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

e-mail: refcentre2013@ukr.net

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8298-858X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193561802>

Researcher ID: <https://www.researchgate.net/profile/Olena-Popova-3>

Lillia Fishchuk – PhD, biologist of Expert- analytical medical center for molecular genetics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

e-mail: medgen@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-7389>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZA-5082-2022>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56049055200>

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

e-mail: zoiroh071@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-7364>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/792854>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=3662124100>

Попова Олена – Завідувач молекулярно-генетичної лабораторії Експертно-аналітичного медичного центру молекулярної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м.Київ, Україна)

e-mail: refcentre2013@ukr.net

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8298-858X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193561802>

Researcher ID: <https://www.researchgate.net/profile/Olena-Popova-3>

Фіщук Лілія – кандидат біологічних наук, біолог директор Експертно-аналітичного медичного центру молекулярної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м.Київ, Україна)

e-mail: medgen@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-7389>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZA-5082-2022>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56049055200>

Received by the editorial office: 26 December 2025.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



UDC: 616.32/33-002.44:579.835]:577.112]-036-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.8

D. Savchenko, H. Lezhenko

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University
(Zaporizhzhia, Ukraine)

BIOLOGICAL ROLE OF HUMAN BACTERICIDAL/PERMEABILITY-INCREASING PROTEIN IN *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED UPPER GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES IN CHILDREN

Summary.

The prevalence of Helicobacter pylori infection (HP) varies across geographic regions and remains heterogeneous. Approximately one-third of children worldwide are infected with H. pylori, with primary acquisition occurring during childhood. The immune response to inflammatory diseases is mediated by the synthesis and release of antimicrobial peptides, which serve as protective factors. Human bactericidal/permeability-increasing protein (hBPI) is among these antimicrobial peptides, and its mechanisms of antimicrobial defense are exerted through multiple pathways. Investigation of the relationship between hBPI levels and morphological changes in the upper gastrointestinal mucosa in H. pylori-associated diseases in children may enhance understanding of the biological significance of this antimicrobial peptide in the host immune response.

Objectives of the study. To determine the serum levels of human bactericidal/permeability-increasing protein in children with upper gastrointestinal tract diseases associated with H. pylori infection and to elucidate its role in the development and progression of the infectious process.

Material and Methods. A total of 60 patients aged 10 to 17 years were examined. Subgroup 1 comprised 30 children with gastroduodenal diseases associated with H. pylori. Subgroup 2 included 30 children with gastroduodenal diseases not associated with H. pylori. The control group consisted of 20 apparently healthy children matched for age and gender. Diagnosis was established by laboratory, endoscopic, and histological examinations. Determination of hBPI levels in serum was performed by enzyme-linked immunosorbent assay using a commercially available Human BPI ELISA Kit (Elabscience Biotechnology, Houston, TX, USA). The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The study was conducted in accordance with ethical standards and principles for medical research involving human subjects and adhered to fundamental bioethical norms. Informed consent was obtained from all participants or their legal guardians prior to enrollment (Protocol No. 3, dated October 28, 2024). Statistical analysis was performed using the licensed Statistica for Windows software package, version 13.0 (serial number JPZ8041382130ARCN10-J). Data are presented as arithmetic mean (M), standard deviation (σ), and standard error of the mean (m) for participants stratified into categories that met the criteria of normality. Associations between variables were evaluated using Spearman's rank correlation coefficient (r). To assess the significance of differences between the compared groups, the Student's t-test for small samples was used, supplemented by the nonparametric Mann-Whitney U test when appropriate. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The research was conducted under the departmental project entitled «Predicting the course of the most common inflammatory diseases of childhood» (registration number 01121U107520, 2020-2026).

Results. Serum levels of human bactericidal/permeability-increasing protein (hBPI) in the study group were 2.2 times higher than those in the control group ($p < 0.05$). In patients with erosive gastroduodenitis, hBPI levels were increased 3-fold compared with the control group ($p < 0.05$). Gender differences were observed: in girls with H. pylori infection, hBPI levels were elevated by 80% ($p < 0.05$), whereas in boys with H. pylori infection, serum hBPI levels were increased more markedly, by 300% ($p < 0.05$). In the presence of H. pylori infection, increased inflammatory activity was associated with elevated hBPI levels ($p < 0.05$). In the absence of H. pylori, the highest serum hBPI levels were observed in cases with grade 1 lymphoplasmacytic infiltrate ($p < 0.05$) and with minimal inflammatory changes ($p < 0.05$).

Conclusions. The course of upper gastrointestinal tract diseases associated with H. pylori in children is accompanied by increased hBPI levels, which correlate directly with the severity of mucosal lesions and the extent of mucosal involvement. Gender differences in hBPI levels were identified, with girls in the control group exhibiting higher hBPI levels than boys.

Keywords: Helicobacter pylori; Diseases, Gastroduodenal; Child; Adolescent; Diagnosis; Endoscopy; Bactericidal/Permeability-Increasing Protein.

Introduction

Despite advances in modern medicine, the global prevalence of *Helicobacter pylori* infection remains heterogeneous across geographic regions, with no consistent downward trend in the pediatric population [1,2]. Approximately one-third of children worldwide are infected with H. pylori, and primary acquisition occurs predominantly during childhood [3]. Accordingly, elucidation of the pathogenesis of upper gastrointestinal tract diseases and the host immune response to this pathogen and associated inflammation continues to represent a priority in pediatric gastroenterology [4].

The immune response elicited by inflammatory diseases of the gastroduodenal region includes the synthesis

and release of antimicrobial peptides (AMPs), which serve as protective effectors and facilitate eradication of pathogenic bacteria [5]. Human bactericidal/permeability-increasing protein (hBPI) constitutes one such AMP; its antimicrobial activity is exerted via bactericidal and permeability-increasing mechanisms [6,7]. The release of this antimicrobial peptide occurs from azurophilic granules of neutrophils [8] and from epithelial cells in response to tissue injury or inflammation [9]. Beyond its direct antimicrobial effects, hBPI possesses anti-inflammatory properties [10,11]; however, excessive synthesis and release may indirectly contribute to the perpetuation of chronic inflammation [12].

Evaluation of the associations between serum levels of hBPI and morphological changes in the upper

gastrointestinal mucosa in *Helicobacter pylori*-associated diseases in children may enhance understanding of the biological significance of this antimicrobial peptide in the host immune response.

Purpose: To determine serum levels of hBPI in children with upper gastrointestinal tract diseases associated with *H. pylori* to elucidate its role in the development and progression of the infectious process.

Materials and Methods: The study included 60 children aged 10 to 17 years, 11 months, and 29 days (25 girls and 35 boys) hospitalized between 2022 and 2024. All patients presented with relevant complaints and underwent fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGDS), rapid urease test (RUT), and histological examination of gastric and duodenal mucosal biopsies.

Clinical diagnoses were established in accordance with the Standards of Medical Care «Peptic ulcer disease in adults and children» (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1514 dated August 25, 2023) [13]. Endoscopic examinations were performed using an MTW-Endoskopie W. Haag KG endoscope, with five biopsy specimens obtained from different gastric sites for subsequent analysis [14].

H. pylori infection was detected by rapid urease test using a commercial kit (Ure Hp-test; Erba Lachema, Czech Republic) [15] and by histological examination [16].

The degree of *H. pylori* bacterial load, density of lymphoplasmacytic infiltrate, and inflammatory activity were graded histologically according to the updated Sydney system (1994) [17].

The study group comprised 60 children with gastroduodenal diseases: chronic gastroduodenitis was diagnosed in 34 patients (56.7%), and gastric or duodenal ulcers in 26 patients (43.3%).

Patients were stratified into two subgroups based on the presence of *H. pylori* infection. Subgroup 1 included 30 children (17 boys and 13 girls; mean age 14.72 ± 1.9 years) with *H. pylori*-associated gastroduodenal disease. In this subgroup, chronic gastroduodenitis was diagnosed in 23 cases (76.7%), and mucosal disruption in 7 children (23.3%): duodenal bulb ulcer in 1 child (3.3%) and erosive gastroduodenitis in 6 children (20.0%). Histological examination revealed mild chronic inflammation in 10 children (33.3%), moderate in 17 (56.7%), and severe in 3 (10.0%). Subgroup 2 consisted of 30 children (18 boys and 12 girls; mean age 14.76 ± 2.5 years) with gastroduodenal diseases not associated with *H. pylori*. In this subgroup, chronic gastroduodenitis was diagnosed in

11 cases (36.7%), and mucosal disruption in 19 children (63.3%): gastric or duodenal ulcer in 8 patients (26.7%) and erosive gastroduodenitis in 11 children (36.7%). Histological examination showed minimal inflammatory changes in 13 children (43.3%), mild chronic inflammation in 12 (40.0%), and moderate chronic inflammation in 5 (16.7%). The control group comprised 20 apparently healthy children matched for age and gender.

Determination of hBPI levels in serum was performed by enzyme-linked immunosorbent assay using a commercially available Human BPI ELISA Kit (Elabscience Biotechnology, Houston, TX, USA).

The study protocol was approved by the Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The study was conducted in accordance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki and adhered to fundamental bioethical norms. Informed consent was obtained from the legal guardians of all participating children and, where age-appropriate, from the children themselves prior to enrollment.

Statistical analysis was conducted using Statistica for Windows, version 13.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA; serial number JPZ8041382130ARCN10-J). Normally distributed continuous variables are expressed as arithmetic mean (M) $\pm$ standard deviation (σ) or $\pm$ standard error of the mean (m) for participants stratified into categories that met the criteria of normality. Associations between variables were assessed using Spearman's rank correlation coefficient (r). To assess the significance of differences between the compared groups, the Student's t -test for small samples was used, supplemented by the nonparametric Mann–Whitney U test when appropriate. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The research was conducted under the departmental project entitled «Predicting the course of the most common inflammatory diseases of childhood» (registration number 01121U107520, 2020-2026).

Results and discussion

Serum hBPI concentrations in children with upper gastrointestinal tract diseases are summarized in Table 1. As indicated in the table, the presence of these diseases was associated with a significant elevation in serum hBPI levels in the main group compared with the control group (2.2-fold increase, $p < 0.05$). Stratification by *Helicobacter pylori* status revealed no statistically significant difference in hBPI levels between the two subgroups ($p > 0.05$). Nevertheless, a consistent tendency toward higher hBPI concentrations was observed in the subgroup with *H. pylori*-associated disease.

Table 1

Serum hBPI concentrations in children with upper gastrointestinal tract diseases ($M \pm m$).

Parameter	Main group n=60	Subgroup 1 n=30	Subgroup 2 n=30	Control group, n=20
Serum hBPI level (ng/ml)	13.2 $\pm$ 1**	14.4 $\pm$ 1.2**	10.9 $\pm$ 1.5*	5.9 $\pm$ 1
Serum hBPI level (ng/ml) in girls	13.6 $\pm$ 1.5*	15.2 $\pm$ 1.9*	11.2 $\pm$ 1.9	8.4 $\pm$ 1.4
Serum hBPI level (ng/ml) in boys	12.9 $\pm$ 1.5**	13.6 $\pm$ 1.7**	10.5 $\pm$ 1.3**	3.4 $\pm$ 0.5
Coefficient of variation (C_v , %)	45.6%	39.3%	57.5%	34%

Notes:

* – $p < 0.05$ – compared with the parameters of control group

** – $p < 0.01$ – compared with the parameters of control group

Given the heterogeneity of the study groups, including gender variability (C_v 34-57.5%), the sample was stratified by gender.

The findings, although somewhat unexpected, underscored the pathogenetic role of hBPI underlying gastroduodenal pathology. A clear gender difference in serum hBPI levels was observed in the control group ($p < 0.05$), whereas no such difference was present in the main group.

Analysis of serum hBPI levels in children with upper gastrointestinal tract diseases stratified by sex revealed the following patterns. Development of inflammatory pathology in the gastroduodenal region was associated with a statistically significant increase in serum hBPI in both sexes. Gender-specific features were evident. In particular, the highest hBPI levels were recorded in subgroups with inflammation associated with *Helicobacter pylori* infection. In girls with *H. pylori*-associated disease, serum hBPI levels increased by 80% compared with controls ($p < 0.05$). In girls without *H. pylori*, the increase was 33% and did not reach statistical significance ($p > 0.05$). A similar pattern was observed in boys; however, the elevation was more pronounced. In boys with *H. pylori*-associated gastroduodenal disease, serum hBPI levels rose by 300% ($p < 0.05$). In boys without *H. pylori*, the increase was 208%.

The relationship between serum hBPI levels and the degree of *H. pylori* bacterial load was evaluated. No significant correlation was found in the overall main group ($r = -0.09$, $p > 0.05$). However, gender-specific associations were identified: a strong positive correlation existed in girls ($r = +0.86$, $p < 0.05$), suggesting that hBPI levels may reflect the extent of *H. pylori* bacterial load in this subgroup. In boys, a significant but inverse correlation was observed ($r = -0.46$, $p < 0.05$), which may indicate gender-dependent differences in the immune response.

Serum hBPI levels were also analyzed in relation to the morphological state of the upper gastrointestinal mucosa. In children with overt gastric or duodenal ulceration, hBPI concentrations remained within the range of the control group (5.64 ± 1.3 ng/mL, $p > 0.05$). In contrast, erosive gastroduodenitis was associated with an almost threefold increase in serum hBPI (15.27 ± 1.2 ng/mL, $p < 0.05$), likely attributable to multiple superficial mucosal defects and consequent release of hBPI.

Serum hBPI concentrations in children with gastroduodenal inflammation were further evaluated according to the degree of inflammatory activity (Table 2). The data demonstrated that hBPI levels varied with the severity of inflammation, and the observed trends were consistent with those identified in the analysis of Table 1.

Table 2

Serum hBPI levels according to degree of inflammatory activity (based on morphological changes in the mucosa) in children with gastroduodenal diseases ($M \pm m$).

Parameter	Main group n=60	Subgroup 1 n=30	Subgroup 2 n=30	Control group, n=20
Lymphoplasmacytic infiltrate (points)	1.5 ± 0.1	1.8 ± 0.1	$1.3 \pm 0.1^*$	-
Activity of inflammation (points)	1.3 ± 0.1	1.5 ± 0.1	$1 \pm 0.1^*$	-
Serum hBPI level (ng/ml)	13.2 ± 1	14.4 ± 1.2	10.9 ± 1.5	5.91 ± 1
Serum hBPI level /lymphoplasmacytic infiltrate ratio (a.u.)	8.8 ± 0.5	8 ± 0.7	8.4 ± 0.8	-
Serum hBPI level /activity of inflammation ratio (a.u.)	10.2 ± 0.5	9.6 ± 0.7	10.9 ± 0.8	-

Note. * – $p < 0.05$ – compared with the parameters of subgroup 1

During exacerbation, serum levels of the studied peptide increased, which is consistent with the fact that hBPI is secreted by neutrophils, whose presence in biopsy specimens determines the degree of inflammatory activity. The obtained data demonstrate elevated hBPI levels in association with the development of chronic

severe inflammation, as evaluated by the density of lymphoplasmacytic infiltrate (LPI). To ascertain whether this relationship reflects a direct artifact or indirect mechanistic interactions, hBPI concentrations were analyzed according to the severity of chronic inflammation. The results are presented in Figures 1 and 2.

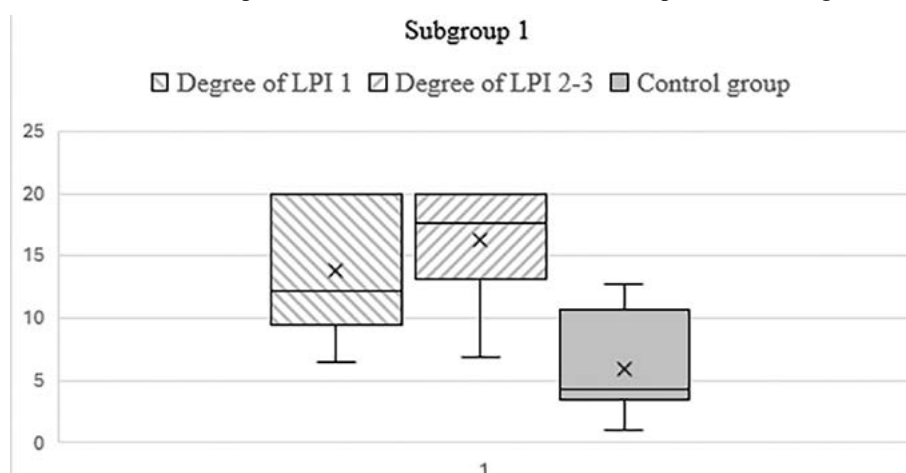


Figure 1. Serum hBPI concentration (ng/mL) in children with *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases, Me (Q25; Q75).

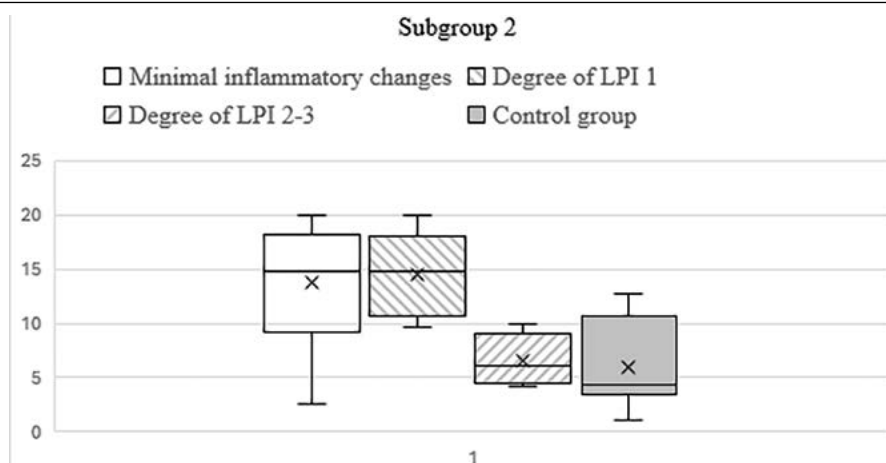


Figure 2. Serum hBPI concentration (ng/mL) in children with gastroduodenal diseases not associated with *H. pylori*, Me (Q25; Q75).

As shown in Figure 1, increasing severity of chronic inflammation (lymphocytic infiltrate) in subgroup 1 was accompanied by a statistically significant rise in serum hBPI levels, reaching 13.8 ± 1.9 ng/mL ($p < 0.05$). With grade 2-3 lymphoplasmacytic infiltrate, the mean hBPI level further increased to 16.2 ± 1.5 ng/mL, which was statistically higher than the group indicators ($p < 0.05$).

Serum hBPI concentrations in children with gastrointestinal diseases not associated with *H. pylori* exhibited an opposite pattern (Figure 2). The highest levels were recorded in the presence of grade 1 lymphoplasmacytic infiltrate (14.5 ± 1.8 ng/mL, $p < 0.05$) or minimal inflammatory changes in biopsy specimens (13.8 ± 1.8 ng/mL, $p < 0.05$). In cases with grade 2-3 lymphoplasmacytic infiltrate, hBPI levels did not differ from those in the control group (6.5 ± 1.2 ng/mL, $p > 0.05$). Thus, significant elevation of hBPI was observed even with minimal inflammatory changes accompanied by only limited immune cell infiltration. These findings suggest that the increase in hBPI levels may result from epithelial cell damage.

The mechanisms by which human bactericidal/permeability-increasing protein (hBPI) interacts with bacterial lipopolysaccharides provide insight into its role in host protective mechanisms [11,18]. hBPI is released from azurophilic granules of neutrophils [7] and from epithelial cells of the gastrointestinal tract [26]. This release is reflected in the observed association between serum hBPI levels and the activity of gastric mucosal inflammation ($p < 0.05$), as assessed by neutrophilic or lymphoplasmacytic infiltrate.

Elevated hBPI levels were detected in the presence of multiple gastric and duodenal erosions but not in cases of solitary ulcers ($p < 0.05$). This finding suggests increased hBPI synthesis in response to extensive epithelial cell damage in the gastroduodenal mucosa. Supporting evidence comes from Vllahu et al. (2024), who demonstrated that inflammation induces activation of epithelial cells, leading to synthesis and release of antimicrobial peptides, including hBPI, which contribute to mucosal protection [19].

Gender differences were evident: adolescent girls in the control group exhibited higher baseline hBPI secretion, whereas in gastroduodenal diseases not associated with *Helicobacter pylori*, the increase in this antimicrobial peptide was modest and did not reach statistical significance

($p > 0.05$). The literature describes modulatory effects of sex hormones on the synthesis and release of antimicrobial peptides [19,20]. Although data specific to hBPI are limited, sex hormones have been shown to influence antimicrobial peptide production by gastrointestinal epithelial cells [27]. Indirect regulatory mechanisms have also been proposed, involving sex hormone-mediated alterations in intestinal microbiota composition and proinflammatory cytokine levels [28].

The observed gender-specific differences in immune response may indicate a predisposition in girls toward more rapid onset and prolonged course of gastroduodenal disease. Overexpression of hBPI has been reported to indirectly sustain chronic inflammation [12].

The present findings align with and extend existing evidence on the involvement of this antimicrobial peptide in immune defense processes [7]. Published data elucidating the pathogenetic mechanisms of hBPI action on bacterial lipopolysaccharides have further clarified its contribution to host protective mechanisms [11,18]. Theprungsirikul et al. (2021) highlighted key aspects of hBPI's antimicrobial activity, including direct bactericidal effects mediated by binding of its positively charged N-terminal domain to negatively charged lipopolysaccharide molecules on Gram-negative bacteria, resulting in cell membrane disruption and enhanced phagocytosis [reference corresponding to cited work]. Kong et al. (2021) demonstrated that hBPI deficiency impairs mucosal protection, promotes inflammation, and increases bacterial load [11].

The release of human bactericidal/permeability-increasing protein (hBPI) from both azurophilic granules of neutrophils [7] and epithelial cells of the upper gastrointestinal tract [26] was clearly reflected in the observed associations between serum hBPI levels and the activity of mucosal inflammation ($p < 0.05$). Elevated hBPI levels were particularly evident in cases of severe chronic inflammation. Although an association between hBPI and the degree of lymphoplasmacytic infiltrate has not been previously described in the literature, the present relationship is most likely attributable to the chronicity of the inflammatory process and persistent epithelial cell damage, which sustains ongoing synthesis and release of hBPI [21].

Histological examination revealed no *Helicobacter pylori* organisms in gastroduodenal mucosa without signs of chronic inflammation. In the absence of bacteria, low hBPI levels were observed in cases with grade 2-3 lymphoplasmacytic infiltrate. This raises the question of whether the development of chronic inflammation accompanied by epithelial cell damage constitutes a prerequisite for bacterial adhesion and active colonization of the gastric mucosa. Such conditions are characterized by increased expression of Lewis antigens on epithelial surfaces, providing additional binding sites for BabA and SabA adhesins [22], elevated pH, and mucin liquefaction [23], all of which facilitate extensive bacterial colonization [24,25]. Secondary *H. pylori* infection further exacerbates epithelial cell destruction through bacterial virulence factors and indirectly sustains a baseline level of chronic inflammation [24].

Conclusion

1. The course of upper gastrointestinal tract diseases associated with *Helicobacter pylori* in children is accompanied by elevated serum levels of human bactericidal/permeability-increasing protein, which correlate directly with the severity and extent of mucosal involvement.

2. Distinct gender differences in hBPI levels were identified, with girls in the control group exhibiting higher concentrations than boys.

References:

- Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553-64. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00070-5](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00070-5) PMID: 37086739.
- Borka Balas R, Meliț LE, Mărginean CO. Worldwide Prevalence and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Children (Basel)*. 2022;9(9):1359. DOI: <http://doi.org/10.3390/children9091359> PMID: 36138669; PMCID: PMC9498111.
- Yuan C, Adeloye D, Luk TT, Huang L, He Y, Xu Y, et al. The global prevalence of and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):185-94. DOI: [http://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00400-4](http://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00400-4) PMID: 35085494.
- Borka Balas R, Meliț LE, Mărginean CO. Current Worldwide Trends in Pediatric *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance. *Children (Basel)*. 2023;10(2):403. DOI: <http://doi.org/10.3390/children10020403> PMID: 36832532; PMCID: PMC9954810.
- Ma X, Wang Q, Ren K, Xu T, Zhang Z, Xu M, et al. A review of antimicrobial peptides: structure, mechanism of action, and molecular optimization strategies. *Fermentation*. 2024;10(11):540. DOI: <https://doi.org/10.3390/fermentation10110540>
- Guzmán-Beltrán S, Juárez E, Cruz-Muñoz BL, Páez-Cisneros CA, Sarabia C, González Y. Bactericidal Permeability-Increasing Protein (BPI) Inhibits *Mycobacterium tuberculosis* Growth. *Biomolecules*. 2024;14(4):475. DOI: <http://doi.org/10.3390/biom14040475> PMID: 38672491; PMCID: PMC11048543.
- Theprungsirikul J, Skopelja-Gardner S, Burns AS, Wierzbicki RM, Rigby WFC. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Preeminently Mediates Clearance of *Pseudomonas aeruginosa* In Vivo via CD18-Dependent Phagocytosis. *Front Immunol*. 2021;12:659523. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.659523> PMID: 33981306; PMCID: PMC8107240.
- Calafat J, Janssen H, Knol EF, Malm J, Egesten A. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) is membrane-associated in azurophil granules of human neutrophils, and relocation occurs upon cellular activation. *APMIS*. 2000;108(3):201-8. DOI: <http://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2000.d01-45.x> PMID: 10752689.
- Balakrishnan A, Chakravorty D. Epithelial Cell Damage Activates Bactericidal/Permeability Increasing-Protein (BPI) Expression in Intestinal Epithelium. *Front Microbiol*. 2017;8:1567. DOI: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01567> PMID: 28861073; PMCID: PMC5559428.
- Scanu A, Luisetto R, Oliviero F, Galuppini F, Lazzarin V, Pennelli G, Masiero S, et al. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Downregulates the Inflammatory Response in In Vivo Models of Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13066. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms232113066> PMID: 36361854; PMCID: PMC9656099.
- Kong Q, Lv Z, Kang Y, An Y, Liu Z, Zhang J. Bactericidal Permeability Increasing Protein Deficiency Aggravates Acute Colitis in Mice by Increasing the Serum Levels of Lipopolysaccharide. *Front Immunol*. 2021;11:614169. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.614169> PMID: 33552078; PMCID: PMC7858664.
- Chuang HC, Chen MH, Chen YM, Yang HY, Ciou YR, Hsueh CH, et al. BPI overexpression suppresses Treg differentiation and induces exosome-mediated inflammation in systemic lupus erythematosus. *Theranostics*. 2021;11(20):9953-66. DOI: <http://doi.org/10.7150/thno.63743> PMID: 34815797; PMCID: PMC8581436.

Prospects for further research. Future studies should investigate antimicrobial peptides, particularly hBPI, and their interrelationships with other proteins, as well as changes in their serum levels in children with upper gastrointestinal tract diseases. Such research may deepen understanding of the pathogenesis of *H. pylori*-associated inflammatory gastroduodenal disorders, improve diagnostic approaches, and optimize treatment strategies in pediatric patients.

Authors' contribution: Savchenko D. S. – substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; references, agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved; Lezhenko H. O. – drafting the work or revising it critically for important intellectual content; Final approval of the version to be published;

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Use of Artificial Intelligence. No artificial intelligence methods were used in the conduct of the research and in the preparation of the manuscript.

Disclosure of financial relationships. This work was conducted as an initiative study with no external funding.

13. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi ta spetsializovanoi medychnoi dopomohy «Peptychna vyrazka shlunka ta dvanadtsiatypaloi kyshky u doroslykh i ditei» [Unified clinical protocol for primary and specialized medical care «Peptic ulcer of the stomach and duodenum in adults and children»]. Nakaz MOZ Ukrainy № 1514 vid 25 serpnia 2023 roku[Internet]. Kyiv: MOZ; 2023[cited 2025 Hru 18]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1514282-23#Text> (in Ukrainian)
14. MTW-Endoskopie. Our product portfolio [Internet]. MTW Endoskopie Manufaktur. 2026[cited 2026 Feb 5]. Available from: <https://en.mtw-endoskopie.com/products/https://en.mtw-endoskopie.com/products/>
15. Kim SH, Kim KA, Joo MK, Lee H, Chung JW, Yun SC, et al. Prospective Evaluation of a New Liquid-Type Rapid Urease Test Kit for Diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Diagnostics* (Basel). 2024;14(7):700. DOI: <http://doi.org/10.3390/diagnostics14070700> PMID: 38611613; PMCID: PMC11011464.
16. Yadav R, Sagar M. Comparison of Different Histological Staining Methods for Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Gastric Biopsy. *Cureus*. 2022;14(7): e27316. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.27316> PMID: 36043000; PMCID: PMC9411074.
17. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-81. DOI: <http://doi.org/10.1097/00000478-199610000-00001> PMID: 8827022.
18. Theprungsirikul J, Skopelja-Gardner S, Rigby WFC. Killing three birds with one BPI: Bactericidal, opsonic, and anti-inflammatory functions. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100105. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100105> PMID: 34142075; PMCID: PMC8187252.
19. Vllahu M, Voli A, Licursi V, Zagami C, D'Amore A, Traulsen J, et al. Inflammation promotes stomach epithelial defense by stimulating the secretion of antimicrobial peptides in the mucus. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2390680. DOI: <http://doi.org/10.1080/19490976.2024.2390680> PMID: 39244776; PMCID: PMC11382725.
20. Yoon K, Kim N. Roles of Sex Hormones and Gender in the Gut Microbiota. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(3):314-25. DOI: <http://doi.org/10.5056/jnm20208> PMID: 33762473; PMCID: PMC8266488.
21. Algood HMS. T Cell Cytokines Impact Epithelial Cell Responses during *Helicobacter pylori* Infection. *J Immunol*. 2020;204(6):1421-8. DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.1901307> PMID: 32152211; PMCID: PMC7080313.
22. Doohan D, Rezkitha YAA, Waskito LA, Yamaoka Y, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* BabA-SabA Key Roles in the Adherence Phase: The Synergic Mechanism for Successful Colonization and Disease Development. *Toxins* (Basel). 2021;13(7):485. DOI: <http://doi.org/10.3390/toxins13070485> PMID: 34357957; PMCID: PMC8310295.
23. Yang XT, Niu PQ, Li XF, Sun MM, Wei W, Chen YQ, et al. Differential cytokine expression in gastric tissues highlights *helicobacter pylori*'s role in gastritis. *Sci Rep*. 2024;14(1):7683. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-024-58407-x> PMID: 38561502; PMCID: PMC10984929.
24. Elbehiry A, Marzouk E, Aldubaib M, Abalkhail A, Anagreyah S, Anajirih N, et al. *Helicobacter pylori* Infection: Current Status and Future Prospects on Diagnostic, Therapeutic and Control Challenges. *Antibiotics* (Basel). 2023;12(2):191. DOI: <http://doi.org/10.3390/antibiotics12020191> PMID: 36830102; PMCID: PMC9952126.
25. Sijmons D, Collett S, Soliman C, Guy AJ, Scott AM, Durrant LG, et al. Probing the expression and adhesion of glycans involved in *Helicobacter pylori* infection. *Sci Rep*. 2024;14(1):8587. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-024-59234-w> PMID: 38615147; PMCID: PMC11016089.
26. Canny G, Levy O, Furuta GT, Narravula-Alipati S, Sisson RB, Serhan CN, Colgan SP. Lipid mediator-induced expression of bactericidal/ permeability-increasing protein (BPI) in human mucosal epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(6):3902-7. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.052533799> PMID: 11891303; PMCID: PMC122621.
27. van der Giessen J, van der Woude CJ, Peppelenbosch MP, Fuhler GM. A Direct Effect of Sex Hormones on Epithelial Barrier Function in Inflammatory Bowel Disease Models. *Cells*. 2019;8(3):261. DOI: <http://doi.org/10.3390/cells8030261> PMID: 30893871; PMCID: PMC6468635.
28. Tang L, Xie P, Wang H, Hong X, Gong Z, Zhao G, et al. The sex hormone-gut microbiome axis: mechanistic drivers of sex-disparate bacterial infection outcomes and precision clinical interventions. *Clin Microbiol Rev*. 2025;38(4): e0023625. DOI: <http://doi.org/10.1128/cmr.00236-25> PMID: 41263574; PMCID: PMC12697157.

БІОЛОГІЧНА РОЛЬ HUMAN BPI В ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ *HELICOBACTER PYLORI* У ДІТЕЙ

Д. С. Савченко, Г. О. Леженко

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
(м. Запоріжжя, Україна)

Summary.

Поширеність інфекції *Helicobacter pylori* (HP) варіює у різних регіонах світу залишається нерівномірною. Близько однієї третини дітей у світі мають HP, до того ж інфікування відбувається здебільшого у дитячому віці. Імунна відповідь при розвитку запальних захворювань здійснюється за рахунок синтезу та вивільнення антимікробних пептидів, які відіграють роль протективних факторів. Серед представників антимікробних пептидів human BPI (hBPI), механізми протимікробного захисту якого реалізуються різними шляхами. Вивчення зв'язків між рівнем hBPI та морфологічними змінами слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту при захворюваннях, асоційованих із HP у дітей, дасть змогу покращити розуміння біологічного значення даного антимікробного пептиду в імунній відповіді.

Мета. Дослідити рівень human BPI в сироватці крові дітей із захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, асоційованими із HP та його роль у розвитку та перебігу інфекційного процесу.

Матеріали і методи. Обстежено 60 пацієнтів, віком від 10 до 17 років. Підгрупу 1 склали 30 дітей із захворюваннями гастродуоденальної зони, асоційованими з HP. До підгрупи 2 увійшли 30 дітей із захворюваннями гастродуоденальної зони, неасоційованими з HP. До групи контролю увійшли 20 умовно здорових дітей, репрезентативних за віком і статтю. Для діагностики

було проведено лабораторне, ендоскопічне, гістологічне дослідження. Визначення рівнів hBPI в сироватці крові проводилося за допомогою імуноферментного аналізу з використанням комерційно доступного набору Human BPI ELISA Kit (Elabscience Biotechnology, Х'юстон, Техас, США). Протокол дослідження був затверджений Комітетом з біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Він був розроблений відповідно до етичних стандартів і принципів, що регулюють медичні дослідження на людях, і не порушував фундаментальних біоетичних норм. При включенні дітей у дослідження було отримано інформовану згоду. (Протокол № 3 від 28.10.2024 р.). Статистична обробка даних проводилася на ПК з використанням ліцензійного програмного пакету Statistica для Windows 13.0, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J, з використанням значень арифметичного середнього (M), середнього квадратичного середнього (σ) та середніх порівнянь (m) для учасників, розділених на категорії, що відповідали критеріям нормальності. Зв'язки між показниками оцінювали за допомогою додаткових методів рангової кореляції Спірмена (r). Для оцінки значущості показників у групах, що були рівними, використовували t-критерій Стюдента для малих вибірок з використанням непараметричного U-критерію Манна-Утні. Значущість вважали істотною при $p < 0,05$. Науково-дослідна робота кафедри на тему: «Прогнозування перебігу найбільш поширених запальних захворювань дитячого віку» (№ державної реєстрації 00121U107520, 2020-2026 рр.)

Результати. Встановлено, що рівень hBPI в сироватці крові дітей основної групи перевищував показники дітей групи контролю в 2,2 рази ($p < 0,05$). Спостерігалось підвищення рівню hBPI при ерозивному гастродуоденіті у 3 рази порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Виявлено гендерні особливості, а саме в підгрупі дівчат за наявності HP зростання рівню hBPI відбувалось на 80% ($p < 0,05$), у підгрупі хлопчиків зростання hBPI у сироватці крові відбувалось більш виражено – на 300% ($p < 0,05$). При наявності інфекції HP підвищення активності запалення відбувалось на фоні зростання hBPI ($p < 0,05$). При відсутності HP найвищий вміст hBPI в сироватці крові реєструвався при лімфоплазматичному інфільтраті 1 ступеня ($p < 0,05$) і при мінімальних запальних змінах ($p < 0,05$).

Висновки. За результатами проведеного дослідження встановлено, що перебіг захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, асоційованих із HP, у дітей відбувається на тлі зростання вмісту в сироватці крові hBPI, рівень якого прямо залежить від ступеню та площі уражень слизової оболонки. Відмічено гендерні відмінності у забезпеченні організму відповідним рівнем hBPI. Показано, що у дівчат контрольної групи рівень hBPI був вищим, порівняно з хлопчиками.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*; гастродуоденальна зона; діти; підлітки; діагностика; ендоскопія; human Bactericidal/Permeability-Increasing protein.

Контактна інформація:

Савченко Дар'я Сергіївна – аспірант кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, Україна)

e-mail: dariasav88@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9933-1885>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/LHA-5701-2024>

Леженко Геннадій Олександрович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, Україна)

e-mail: genalezh@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0851-4586>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57914222100>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-9298-2019>

Contact Information:

Daria Savchenko – PhD Student of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine)

e-mail: dariasav88@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9933-1885>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/LHA-5701-2024>

Hennadiy Lezhenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine)

e-mail: genalezh@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0851-4586>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57914222100>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-9298-2019>

Received by the editorial office: 05 January 2026.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



УДК. 612.35/.357+612.34]-053.32:612.357.131-008.61
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.9

Ю. М. Волосівська, Ю. Д. Годованець

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

ОЦІНКА МАРКЕРІВ ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ КРОВІ ПРИ НЕОНАТАЛЬНИХ ЖОВТЯНИЦЯХ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Резюме.

Поєднання структурно-функціональної незрілості печінки, підвищеної проникності біологічних бар'єрів та супутньої перинатальної патології у передчасно народжених дітей з клінічними проявами неонатальної жовтяниці обумовлює певні особливості метаболічних порушень в організмі, що вимагає моніторингу лабораторних показників сироватки крові. Комплексна оцінка функціонального стану гепатобіліарної системи (ГБС) з урахуванням важкості перебігу захворювань надасть змогу удосконалити лікувально-діагностичні заходи на основі уточнених патофізіологічних механізмів розвитку неонатальної жовтяниці з метою запобігання незворотним метаболічним та нейрогенним наслідкам.

Мета дослідження: Провести комплексний аналіз біохімічних показників сироватки крові, які характеризують функціональний стан ГБС у передчасно народжених дітей гестаційного віку 34-36 тижнів, які мають в комплексі перинатальної патології клінічні ознаки неонатальної жовтяниці.

Матеріали і методи. Було обстежено 85 передчасно народжених дітей (ПНД) гестаційного віку 34-36 тижнів, які мали в комплексі проявів перинатальної патології клінічні ознаки неонатальної жовтяниці. Новонароджені були розподілені на дві підгрупи відповідно важкості стану: до підгрупи А увійшли 28 дітей, які мали перинатальну патологію середньої важкості, до підгрупи Б – 30 дітей з важкими формами перинатальної патології; групу порівняння склали 27 новонароджених відповідного гестаційного віку, у яких відмічався задовільний перебіг постнатальної адаптації.

Перелік показників дослідження сироватки крові включає: рівень загального білірубіну сироватки (ЗБС) крові та фракцій білірубіну, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), гамаглутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ); рівень.

Дисертаційна робота виконується в межах НДР кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» на тему «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катamnестичного спостереження та реабілітації» (№ державної реєстрації 0115U002768, термін виконання 01.2015 р. – 12.2019 р.); НДР «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (0122U002245, термін виконання 01.2020 р. – 12.2024 р.).

Результати та обговорення. Для прогнозування та чіткого відокремлення патології від норми, слід орієнтуватися на рівень ЗБС з фракціями білірубіну, активність ЛДГ та холестатичних ферментів (ЛФ, ГГТ). Традиційні маркери цитолізу (АлАТ, АсАТ) у даному випадку не мають діагностичної ваги, що ще раз підкреслює специфіку метаболізму недоношених дітей – проблема не стільки в руйнуванні клітин (цитолізі), скільки в глибокому порушенні екскреторної функції печінки та обміні жовчних кислот.

Висновки. Рівень ЗБС є «золотим стандартом» для діагностики розвитку та моніторингу прогресування патології ГБС у недоношених дітей. Для раннього виявлення порушень ГБС пріоритетним є визначення ЗБС з фракціями білірубіну, активності ЛДГ, ГГТ та ЛФ.

Ключові слова: пізні недоношені діти, новонароджений, неонатальна гіпербілірубінемія; білірубін; АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЛФ, ЛДГ.

Вступ

Порушення функціонального стану гепатобіліарної системи (ГБС) у передчасно народжених дітей (ПНД) обумовлені глибокою морфо-функціональною незрілістю печінки та органів шлунково-кишкового тракту в цілому [1,6,7]. Дисбаланс між інтенсивністю утворення білірубіну та можливостями його метаболізму має негативні тенденції для організму, спричиняючи поглиблення дизадаптаційних процесів при перинатальній патології, що має високий ризик розвитку негативних наслідків [6,8,23-25]. Печінка новонародженої дитини, особливо при передчасно народженій, характеризується незавершеністю процесів дозрівання та ферментогенезу [23]. Провідними ланками метаболічних розладів в організмі є дефіцит або вкрай низька активність уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДГТ) та дефіцит транспортних протеїнів (лігандинів Y та Z), що критично обмежує здатність гепатоцитів до захоплення та кон'югації білірубіну [1,22]. Най-

більшу загрозу для організму недоношених дітей становить некон'югований (непрямий) білірубін [20,21]. За умов передчасного народження відмічається підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), а низький рівень сироваткового альбуміну обмежує зв'язувальну здатність крові [12]. Це створює умови для дифузії вільного білірубіну в тканини головного мозку навіть при відносно невисоких, порівняно з доношеними дітьми, показниках гіпербілірубінемії, що загрожує розвитком білірубінової енцефалопатії [6,22].

Порушення функціонального стану ГБС у цієї категорії пацієнтів посилюється низкою факторів, провідними серед яких є особливості розпаду фетальних еритроцитів, гіпоксичний фактор та схильність до холестазу [11-13]. Гемолітичне навантаження спричинене коротшим терміном життя еритроцитів, що містять фетальний гемоглобін, що призводить до масивного вивільнення білірубіну, з яким незріла ГБС не здатна впоратися [1,6,15]. Недоношені діти часто народжуються

в стані асфіксії або потребують тривалої респіраторної підтримки, що безпосередньо пригнічує активність гепатоцитів, посилюючи метаболічне напруження організму [9,12,14]. Схильність до холестатичних проявів у ПНД обумовлена незрілістю системи жовчовиділення та уповільненою моторикою кишківника, що часто викликає біліарний сладж, провокує запальні зміни, поглиблюючи прояви ендотоксикозу [6,18]. Результати опублікованих досліджень підтверджують також високий ризик розвитку гіпербілірубінемії у дітей, народжених від матерів, у яких виявлено підвищену ферментативну активність АлАТ, АсАТ та знижений вміст альбуміну у сироватці крові [1,2].

Таким чином, поєднання глибокої структурно-функціональної незрілості печінки, підвищеної проникності біологічних бар'єрів у передчасно народжених дітей створює особливі патологічні умови функціонування ГБС, що має суттєвий вплив на ефективність формування адаптаційних процесів в організмі та формування ступеню тяжкості перинатальної патології [23,17,25]. Це обумовлює необхідність не тільки моніторингу загального рівня білірубину сироватки крові, а й також комплексної оцінки функціонального стану печінки та жовчовивідних шляхів для обґрунтування відповідної терапевтичної корекції для запобігання розвитку незворотних метаболічних та нейрогенних наслідків [15,18,19].

Мета дослідження. Провести комплексний аналіз біохімічних показників сироватки крові, які характеризують функціональний стан ГБС у передчасно народжених дітей гестаційного віку 34-36 тижнів, які мають в комплексі перинатальної патології клінічні ознаки неонатальної жовтяниці.

Матеріали і методи

Для виконання поставленої мети було проведено клініко-лабораторне обстеження 85 передчасно народжених дітей гестаційного віку 34-36 тижнів, які були розділені на дві підгрупи: підгрупа А (28 ос.) – діти, які мали середню важкість стану та підгрупа Б (30 ос.) – діти, стан яких був оцінений як важкий при народженні або мало місце погіршення стану протягом подальшого періоду спостереження (1-3 доба після народження). Групу порівняння склали 27 умовно здорових передчасно народжених дітей із вказаним терміном гестації.

Критеріями включення у дослідження були: гестаційний вік при народженні ≤ 37 тижнів, клінічні ознаки неонатальної жовтяниці. Критеріями виключення були відповідно: термін гестації при народженні > 37 тижнів, вроджені вади розвитку, неонатальний сепсис. Клінічні діагнози визначалися згідно з Міжнародною класифікацією хвороб Х перегляду.

Окрім загальноприйнятих стандартних методів клініко-лабораторного обстеження – визначення рівня загального білірубину сироватки (ЗБС) крові та фракцій білірубину, ферментативної активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) у дітей визначалася активність лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та гамаглутамілтрансферази (ГГТ). Комплекс біохімічних досліджень сироватки крові

проведено з використанням аналізатору «ULTRA» фірми «Копе» (Фінляндія, реактиви фірми) та апарату для електрофорезу «PARAGON» фірми «Bekman» (Австрія, реактиви фірми) в умовах біохімічної лабораторії пологодопоміжного закладу та автоматичного біохімічного аналізатора ACCENT 200 (виробництво Cormay, Польща) на базі навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету.

Наукові дослідження виконувалися із дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (БДМУ) (Протокол № 2 від 09.02.2015 р.) Перед початком дослідження була отримана інформована письмова згода батьків із роз'ясненням мети, завдань та методів лабораторного дослідження.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програмного забезпечення STATISTICA (StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом здійснювалося з використанням t-критерію Стюдента ($p < 0,05$). Аналіз операційної характеристичної кривої (Receiver Operating Characteristic Curve, ROC) здійснено з використанням програми MedCalc Software (Statistical Software Package for Biomedical Research, 2023, Version 16.1).

Дисертаційна робота виконувалася у межах НДР кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ на тему: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (номер державної реєстрації – 0115U002768) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (номер державної реєстрації – 0122U002245).

Результати досліджень та їх обговорення

Кількість новонароджених підгрупи А становила 28 дітей, які мали гестаційний вік при народженні $35,2 \pm 0,65$ тижнів. Переважна більшість були народжені через природні пологові шляхи – 17 дітей (60,71%); шляхом кесаревого розтину – 9 дітей (32,14%), з них з приводу дистресу плоду – 2 дітей (7,14%). Найбільш поширеними причинами порушень ранньої неонатальної адаптації у новонароджених підгрупи А були: помірна асфіксія при народженні – 6 випадків (21,4%), дихальні розлади – 13 випадків (46,4%), неонатальна енцефалопатія – 10 випадків (35,7%), неонатальна гіпоглікемія – 6 випадків (21,4%), гемолітична хвороба новонароджених (ГХН) – 1 випадок (3,5%). Серед супутніх діагнозів були: гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи (ГТУ ЦНС) – 6 випадків (21,4%); неонатальна енцефалопатія (НЕ) – 13 випадків (46,4%); загроза ГХН була у 6 дітей (21,4%), недоношеність 34-36 тижнів була підтверджена усім 28 новонародженим (100,0%). Всі діти знаходились на змішаному вигодовуванні, 6 дітей (21,43%) вигодовувались за допомогою зонду.

До підгрупи Б увійшло 30 передчасно народжених дітей гестаційним віком $35,2 \pm 0,92$ тижні. З них 22 дітей (73,33%) були народжені шляхом вагінальних пологів, 8 дітей (26,66%) – шляхом кесаревого розтину; дистрес плоду, що загрожує життю, став причиною екстреного кесарського розтину в 5 випадках (16,66%). У 16 випадках (53,33%) стан дітей при народженні був оцінений як важкий. Діагноз гострої асфіксії мали 19 дітей (63,33%), первинні ателектази легень – 2 дітей (6,66%), 1 новонароджений мав діагноз ГХН, Rh-конфлікт, набрякову форму. Серед загальної кількості новонароджених у 19 дітей (63,22%) відмічалися важкі дихальні розлади, у 10 дітей (33,33%) – дихальні розлади помірного ступеня; кисневої дотації потребували 19 новонароджених (63,33%). Серед супутніх діагнозів у дітей даної підгрупи були: ГП

ЦНС – 19 випадків (63,22%), НЕ – 10 випадків (33,33%), морфо-функціональна незрілість до даного терміну гестації – 3 випадки (10,0%), загроза ГХН – 14 випадків (46,6%); недоношеність 34-36 тижнів була підтверджена усім 30 новонародженим (100,0%). Всі діти даної підгрупи отримували часткове парентеральне харчування (ЧПХ) та зіціджене грудне молоко матері через зонд.

Група порівняння була сформована з 27 умовно здорових передчасно народжених дітей гестаційним віком $35,7 \pm 0,8$ тижнів. Всі діти даної групи не мали клінічних ознак порушення постнатальної адаптації і знаходились на сумісному перебуванні з матер'ю.

Порівняльна характеристика груп спостереження за антропометричними показниками представлена в табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика новонароджених дітей груп спостереження за статевими та антропометричними ознаками

Показники	Група порівняння (n=27)	Групи спостереження	
		Підгрупа А (n=28)	Підгрупа Б (n=30)
Маса тіла (г)	2352 $\pm$ 346,48	2163,33 $\pm$ 461,52	2162,14 $\pm$ 334,12 ¹
Довжина тіла (см)	45,4 $\pm$ 1,82	45,07 $\pm$ 2,23	43,14 $\pm$ 2,5 ¹
Обвід голови (см)	32,7 $\pm$ 2,4	31,43 $\pm$ 1,65	32,12 $\pm$ 1,1
Обвід огруддя (см)	33,43 $\pm$ 1,32	31,12 $\pm$ 2,1 ¹	31,34 $\pm$ 1,4 ¹

Примітка: ¹ – вірогідна відмінність з групою порівняння, $p < 0,05$;

² – вірогідна відмінність між підгрупами спостереження, $p < 0,05$.

Порівняльний аналіз показав значно менший обвід огруддя у дітей підгрупи А порівняно з контрольними показниками ($p < 0,05$), а також вірогідно нижчі показники маси, довжини тіла та обводу огруддя у новонароджених підгрупи Б порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Аналіз результатів оцінки адаптації новонароджених за шкалою Апгар показав статистично значиму відмінність у групах спостереження. Зокрема, оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя складала: у дітей підгрупи А – $6,3 \pm 0,80$ та $7,1 \pm 0,60$ балів; підгрупи Б – $5,1 \pm 1,00$ та $6,6 \pm 0,80$ балів; у новонароджених групи порівняння – відповідно $6,7 \pm 0,7$ та $7,4 \pm 0,5$ бали ($p < 0,05$).

Порушення білірубінового обміну значно ускладнюють перебіг захворювань постнатального періоду, що супроводжується синдромом ендогенної інтоксикації на фоні фізіологічно незрілої функціонально-

метаболічної активності печінки у передчасно народжених [6,7,11,9,15,23]. При фізіологічному значенні рН крові білірубін не розчиняється в плазмі, а зв'язується з альбуміном і транспортується в печінку, де трансформується в прямий білірубін шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою та в складі жовчі поступає в кишечник [22]. Проте, за умов перинатальної гіпоксії рН крові зміщується в бік ацидозу, що негативно впливає на процеси фізіологічного зв'язування білірубину з альбуміном [14].

У ході виконання досліджень було проведено комплексне дослідження сироватки крові у новонароджених груп спостереження. Характеристика отриманих результатів враховуючи тяжкість перебігу перинатальної патології у порівнянні з контрольними показниками представлена у таблиці 2.

Таблиця 2

Показники біохімічного спектру крові у передчасно народжених дітей груп спостереження на 1-3 добу життя ($M \pm m$)

Показники	Група порівняння (n=27)	Групи спостереження	
		Підгрупа А (n=28)	Підгрупа Б (n=30)
ЗБС, мкмоль/л	45,67 $\pm$ 2,28	152,81 $\pm$ 14,84 ¹	173,36 $\pm$ 9,16 ^{1,2}
Білірубін прямий, мкмоль/л	7,04 $\pm$ 0,3	7,5 $\pm$ 0,97	11,57 $\pm$ 2,26 ¹
Білірубін непрямий, мкмоль/л	39,63 $\pm$ 5,99	145,81 $\pm$ 14,53 ¹	162,64 $\pm$ 9,82 ^{1,2}
АлАТ, Од/л	16,93 $\pm$ 1,24	13,59 $\pm$ 1,30	17,80 $\pm$ 0,99 ^{1,2}
АсАТ, Од/л	41,03 $\pm$ 2,18	47,24 $\pm$ 2,82	44,77 $\pm$ 2,62 ^{1,2}
ГГТ, Од/л	105,59 $\pm$ 5,99	168,73 $\pm$ 5,93 ¹	120,20 $\pm$ 6,58 ^{1,2}
ЛДГ, Од/л	750,08 $\pm$ 17,05	881,00 $\pm$ 41,34 ¹	838,70 $\pm$ 49,43 ^{1,2}
ЛФ, Од/л	350,78 $\pm$ 10,94	401,19 $\pm$ 18,74 ¹	349,63 $\pm$ 18,58 ²

Примітка: ¹ – вірогідна відмінність з групою порівняння, $p < 0,05$;

² – вірогідна відмінність між підгрупами спостереження, $p < 0,05$.

Середнє значення рівня загального білірубіну сироватки крові у дітей підгрупи А складало $152,81 \pm 14,84$ мкмоль/л, у дітей підгрупи Б – $173,36 \pm 9,16$ мкмоль/л, що мало вірогідно статистичну відмінність як порівняно зі значенням контрольної групи – $45,67 \pm 2,28$ мкмоль/л, так і між показниками підгруп спостереження ($p < 0,0001$).

Слід відмітити, що збільшення рівня ЗБС крові було переважно за рахунок непрямой фракції, яка становила у новонароджених підгрупи А $145,81 \pm 14,53$ мкмоль/л, підгрупи Б – $162,64 \pm 9,82$ мкмоль/л, при контрольному показнику групи порівняння $39,63 \pm 5,99$ мкмоль/л ($p < 0,0001$). Середній рівень прямого білірубіну у дітей підгрупи А становив $7,5 \pm 0,97$ мкмоль/л; у новонароджених підгрупи Б відмічалось значне підвищення показника – до $11,57 \pm 2,26$ мкмоль/л, що було вірогідно вищим як порівняно з підгрупою А, так і з показниками контрольної групи – $7,04 \pm 0,3$ мкмоль/л ($p < 0,0001$), що ймовірно підтверджує схильність даної категорії дітей до розвитку холестазу.

Аналіз результатів біохімічних досліджень показав при наростанні ступеня важкості патології у ПНД підвищення активності ферментів цитолізу – АлАТ та АсАТ, що є характерним для реакції організму за умов пологового стресу та гіпоксії за рахунок підвищення проникності плазматичних мембран гепатоцитів внаслідок їх незрілості або ушкодження, оскільки останні за своєю хімічною структурою є також ліпідвмісними структурами [3,4,6,16]. Аналіз цитолітичної активності АлАТ показав наступне: при середньому рівні показника групи порівняння, який складав $16,93 \pm 1,24$ Од/л, у новонароджених підгрупи А, які мали помірну важкість стану, відзначена тенденція до зниження його рівня до $13,59 \pm 1,30$ Од/л при значному зростанні показника у дітей підгрупи Б, які мали важкі форми перинатальної патології – до $17,80 \pm 0,99$ Од/л ($p < 0,0001$).

Ферментативна активність АсАТ, за нашими даними, була вищою у новонароджених підгрупи А $47,24 \pm 2,82$ Од/л, що є маркером активації порушень внутрішньоклітинного обміну при середній важкості стану, при зниженні показника у дітей підгрупи Б – до $44,77 \pm 2,62$ Од/л, стан яких розцінювався як важкий, що мало також вірогідну відмінність з контрольними показниками – $41,03 \pm 2,18$ Од/л ($p < 0,0001$). Результати досліджень на нашу думку свідчить, що активація зазначених ферментів в організмі ПНД за умов гіпоксії має певні особливості, які потребують поглибленого вивчення щодо механізмів розвитку поєднаних метаболічних порушень та цитолітичного синдрому з боку ГБС.

Проаналізувавши значення активності ферменту ГГТ були отримані наступні дані: середнє значення показника у новонароджених підгрупи А становило $168,73 \pm 5,93$ Од/л; у дітей підгрупи Б – $120,20 \pm 6,58$ Од/л при показнику групи порівняння $105,59 \pm 5,99$ Од/л ($p < 0,0001$). Відмічене суттєве зростання активності ГГТ у дітей при середній важкості стану та зменшення активності при важкому стані новонароджених, що підтверджує певні особливості ферментативної активності при формуванні дисметаболічних порушень у ПНД за умов гіпоксичного ураження організму.

Активність ферменту ЛДГ відображає інтеграцію вуглеводного та ліпідного обмінів, оскільки бере участь в перетворенні гідроксибутирата – кінцевого продукту обміну ліпідів. В ранньому неонатальному періоді ак-

тивність ферменту сироватки крові може значно підвищуватись при супутньому впливі важкої гіпоксії [5]. Аналіз активності ЛДГ дітей груп спостереження показав активацію даного ферменту в кореляції із наростанням ступеня тяжкості. Значення у дітей підгрупи А було найвищим і склало $881,00 \pm 41,34$ Од/л, у дітей підгрупи Б – $838,70 \pm 49,43$ Од/л, порівняно з показниками активності даного ферменту в дітей контрольної групи – $750,08 \pm 17,05$ Од/л ($p < 0,0001$).

Одним з ключових ферментів, що асоціюються з розвитком холестазу, є ЛФ [10]. Показники активності ЛФ у дітей підгруп А і Б становили відповідно $401,14 \pm 18,74$ Од/л та $349,63 \pm 18,58$ Од/л, у новонароджених групи порівняння – $350,78 \pm 10,94$ Од/л, що мало вірогідну відмінність між підгрупою А та контрольними показниками ($p < 0,0001$). Отримані результати також засвідчили подібну тенденцію, порівняно з іншими показниками, щодо недостатньої активності ферменту при зростанні важкості стану.

Таким чином, результати досліджень внутрішньоклітинної ферментативної активності в організмі ПНД показали певну недостатність за умов важкої гіпоксії, що супроводжується зростанням важкості стану. При цьому активність ферменту АлАТ, який є основним показником цитолізу гепатоцитів, був значно вищим при тяжких формах перинатальної патології. На нашу думку, це свідчить про необхідність поглибленого вивчення особливостей ферментативної активності як важливої ланки метаболічної адаптації організму у новонароджених за умов гіпоксії та пологового стресу, оскільки зазначений факт недостатності може бути предиктором розвитку важких дисметаболічних змін, що сприяє важкому перебігу перинатальної патології.

На основі отриманих показників біохімічного аналізу сироватки крові було проведено розрахунок показників чутливості, специфічності та прогнозованої цінності для визначення тяжкості дисметаболічних порушень у новонароджених з клінічними ознаками жовтяниці при перинатальній патології середньої тяжкості. Отримані результати представлені у таблиці 3.

Проведений ROC-аналіз кривих та операційних характеристик щодо визначеної групи біохімічних показників сироватки крові новонароджених показав, що асоціативним рівнем, який підтверджує середню ступінь важкості метаболічних порушень, обумовлених дисфункцією ГБС в комплексі перинатальної патології, є:

- рівень ЗБС $> 49,6$ мкмоль/л (AUC 1,000; 95% ДІ 0,935; 1,000, $p < 0,0001$);
- рівень непрямого білірубіну $> 44,05$ мкмоль/л (AUC 0,952; 95% ДІ 0,850; 0,993, $p < 0,001$);
- рівень прямого білірубіну $> 12,9$ мкмоль/л (AUC 0,743; 95% ДІ 0,580; 0,867, $p = 0,0097$);
- зниження активності АлАТ $\leq 15,0$ Од/л (AUC 0,966; 95% ДІ 0,879; 0,996, $p < 0,0001$);
- підвищення активності АсАТ $\geq 45,0$ Од/л (AUC 0,561; 95% ДІ 0,425; 0,691, $p = 0,0897$);
- підвищення активності ГГТ $> 116,65$ Од/л (AUC 1,000; 95% ДІ 0,937; 1,000, $p < 0,0001$);
- підвищення активності ЛФ $> 376,0$ Од/л (AUC 0,993; 95% ДІ 0,923; 1,000, $p = 0,0074$);
- підвищення активності ЛДГ $> 776,41$ Од/л (AUC 1,000; 95% ДІ 0,937; 1,000, $p < 0,001$);

Таблиця 3

Аналіз ROC-кривих біохімічних маркерів сироватки крові щодо розвитку порушень функціонального стану ГБС у дітей підгрупи А

Показник	AUC	Станд. похибка	p	95% ДІ	Індекс Юдена	ЧТ, %	СП, %	Асоц. критерій
ЗБС, ммоль/л	1,000	0,000	<0,0001	0,935-1,000	1,000	100,0	100,0	>49,6
Білірубін прям, ммоль/л	0,743	0,0938	0,0097	0,580-0,867	0,5119	58,33	92,86	>12,9
Білірубін непр., ммоль/л	0,952	0,0465	<0,001	0,850-0,993	0,9524	95,20	100,0	>44,05
АлАТ, Од/л	0,966	0,0206	<0,0001	0,879-0,996	0,8188	92,59	89,29	≤15,0
АсАТ, Од/л	0,561	0,0897	0,4941	0,425-0,691	0,5333	53,33	100,0	≥45,0
ГГТ, Од/л	1,000	0,000	<0,0001	0,937-1,000	1,000	100,0	100,0	>116,65
ЛФ, Од/л	0,993	0,0074	<0,0001	0,923-1,000	0,9333	93,33	100,0	>376,0
ЛДГ, Од/л	1,000	0,000	<0,001	0,937-1,000	1,000	100,0	100,0	>776,41

Високоінформативними маркерами (AUC = 1,000) виступають: рівень ЗБС > 49,6 ммоль/л, активність ЛДГ > 776,41 Од/л та активність ГГТ > 116,65 Од/л. Ці показники мають найвищу діагностичну цінність для оцінки ризику розвитку порушень функціонального стану ГБС у ПНД, які мають середньоважкі форми перинатальної патології, при найвищому рівні статистичної значущості (p < 0,0001). Якщо показники досягли зазначеного асоціативного рівня, ймовірність розвитку гепатобіліарної дисфункції у новонародженого є максимальною, що підтверджується найвищим 100,0% рівнем ЧТ та СП тесту. Показниками, що мають високу діагностичну цінність (AUC > 0,900) є ЛФ та рівень непрямого білірубину сироватки крові. Показник ЛФ (AUC = 0,993) при асоціативному пороговому значенні > 376 Од/л (ЧТ 93,33%, СП 100,0%) дозволяє з високою ймовірністю підтвердити високий ризик дисфункції ГБС. Враховуючи патофізіологічні механізми розвитку холестази, високий рівень ЛФ одночасно з підвищенням рівня ГГТ та прямої фракції білірубину у сироватці крові є підтвердженням даного процесу. Однак варто відмітити, що значення рівня прямої фракції білірубину сироватки крові при перевищенні показника >12,9 ммоль/л має помірне значення (AUC = 0,743), високу СП 100,0%, проте низьку ЧТ 58,33%, що обмежує його застосування, як самостійного маркера, проте дозволяє використовувати його в комплексі з іншими показниками. Показник рівня непрямого білірубину си-

роватки крові (AUC = 0,952) при перевищенні порогу > 44,05 ммоль/л показав себе як надійний діагностичний маркер (p < 0,001) при ЧТ 95,20% та СП 100,0%.

Показник активності АлАТ мав високий рівень інформативності для підтвердження порушень функціонального стану ГБС у недоношених при перинатальній патології середньої тяжкості (p < 0,0001), (AUC = 0,966), що підтверджується досить високим рівнем ЧТ 92,59% та СП 89,29%.

Показник ферментативної активності АсАТ показав недостатній рівень інформативності для підтвердження порушень функціонального стану ГБС у недоношених при перинатальній патології середньої тяжкості (p > 0,05) (AUC = 0,561), що підтверджується низьким рівнем ЧТ – 53,33%, але засвідчив максимально високий рівень щодо виключення патологічного процесу – СП 100,0%. На нашу думку, рівень трансаміназ у ПНД у повній мірі не може відображати реальну глибину ураження внаслідок незрілості ферментних систем або виснаження гепатоцитів, а також вказувати на переважання холестатичного синдрому над цитолітичним синдромом, що потребує додаткового поглибленого дослідження у кожному конкретному клінічному випадку.

Результати розрахунків показників чутливості, специфічності та прогнозованої цінності для визначення важких форм дисфункції ГБС у ПНД з клінічними проявами жовтяниці в комплексі перинатальної патології представлені у таблиці 4.

Таблиця 4

Аналіз ROC-кривих біохімічних маркерів сироватки крові щодо розвитку порушень функціонального стану ГБС у дітей підгрупи Б

Показник	AUC	Станд. похибка	p	95% ДІ	Індекс Юдена	ЧТ, %	СП, %	Асоц. критерій
ЗБС, ммоль/л	0,980	0,0201	<0,0001	0,894-1,000	0,9655	100,0	96,55	>49,6
Білірубін прям., ммоль/л	0,776	0,0651	<0,0001	0,642-0,878	0,5172	100,0	51,72	>7,0
Білірубін, непр., ммоль/л	1,000	0,000	<0,0001	0,936-1,000	1,000	100,0	100,00	>44,05
АлАТ, Од/л	0,716	0,0683	0,0016	0,582-0,827	0,3793	86,97	86,97	>17,0
АсАТ, Од/л	0,504	0,0832	0,9646	0,368-0,639	0,2894	60,71	10,34	>38,0
ГГТ, Од/л	0,614	0,0845	0,1771	0,472-0,743	0,3929	50,00	89,29	>110,65
ЛФ, Од/л	0,679	0,0839	0,0327	0,538-0,800	0,5797	61,54	96,43	≤325,0
ЛДГ, Од/л	0,791	0,0768	0,0001	0,658-0,891	0,7600	76,00	100,0	>776,41

ROC-аналіз кривих та їх операційних характеристик групи біохімічних показників, що мають вагоме значення для діагностики важкої дисфункції ГБС за на-

явності клінічних ознак жовтяниці при перинатальній патології мають значення наступні лабораторні критерії з урахуванням їх асоціативного рівня:

- підвищення рівня ЗБС $> 49,6$ мкмоль/л (AUC 0,980; 95% ДІ 0,894; 1,000, $p < 0,0001$);
- підвищення рівня прямого білірубину $> 7,0$ мкмоль/л (AUC 0,776; 95% ДІ 0,642; 0,878, $< 0,0001$);
- підвищення рівня непрямого білірубину $> 44,05$ мкмоль/л (AUC 1,000; 95% ДІ 0,936; 1,000, $p < 0,0001$);
- підвищення активності АлАТ $> 17,0$ Од/л (AUC 0,716; 95% ДІ 0,582; 0,827, $p = 0,0016$);
- підвищення активності АсАТ $> 38,0$ Од/л (AUC 0,504; 95% ДІ 0,368; 0,639, $p = 0,0832$);
- підвищення активності ГГТ $> 110,65$ Од/л (AUC 0,614; 95% ДІ 0,472; 0,743, $p < 0,0845$);
- зниження активності ЛФ $\leq 325,0$ Од/л (AUC 0,679; 95% ДІ 0,538; 0,800, $p = 0,0839$);
- підвищення активності ЛДГ $> 776,41$ Од/л (AUC 0,791; 95% ДІ 0,658; 0,891, $p = 0,0768$).

Показником, що має високий рівень доказовості для діагностики розвитку важких порушень функціонального стану ГБС (AUC $> 0,90$) у ПНД є: рівень ЗБС крові (AUC = 0,980) при пороговому значенні $> 49,6$ ммоль/л, ЧТ 100,0%, СП 96,55%; рівень непрямого білірубину (AUC = 1,000) при асоціативному значенні $> 44,05$ ммоль/л.

Результати проведеного аналізу дозволили зробити висновок, що рівень ЗБС крові залишається ключовим, найбільш інформативним маркером неонатальної жовтяниці, який при практично однаковому асоціативному рівні показника за умов середнього та важкого стану новонароджених підтверджує наявність порушень білірубінового обміну. Накопичення жовчних кислот є найбільш раннім і показовим індикатором наявності дисфункції ГБС у ПНД, що сприяє формуванню важкого перебігу захворювань перинатального періоду за рахунок ендотоксикозу. Варто відмітити, що вище діагностичне значення ($p < 0,0001$) має саме непряма фракція білірубину сироватки крові (AUC = 1,000) при асоціативному рівні $> 44,05$ ммоль/л, порівняно з прямою фракцією (AUC = 0,776) – асоціативний рівень $> 7,0$ ммоль/л. При цьому значення порогу для прямої фракції білірубину сироватки крові є значно нижчим у дітей при важкому стані порівняно із станом середньої важкості (7 проти 12 ммоль/л), що ймовірно підтверджує наявність, поряд із цитолітичним синдромом, холестатичних проявів в комплексі патофізіологічних механізмів розвитку неонатальної жовтяниці.

Показники ферментативної активності АлАТ показали достатній рівень значущості для підтвердження порушень функціонального стану ГБС у ПНД при важкій перинатальній патології тяжкості ($p = 0,0016$), (AUC = 0,716), що підтверджується достатньо високим рівнем ЧТ – відповідно 86,97% та СП 86,97%, що свідчить на користь розвитку цитолітичного синдрому.

Активність ЛДГ (AUC = 0,791) ($p = 0,0001$) є достатньо вагогим показником для діагностики порушень функціонального стану ГБС при важких формах перинатальної патології. Так, при перевищенні порогового рівня $> 776,41$ Од/л ймовірність розвитку дисфункції є дуже високою (ЧТ 76,00%, СП 100,0%).

Показник активності ЛФ (AUC = 0,679) має дещо нижче діагностичне значення, проте має також статис-

тичну значущість ($p = 0,0327$), ЧТ 61,54%, СП 96,43%. Цікаво, що критерієм виступає асоціативний пороговий рівень ≤ 325 Од/л, що може свідчити про специфічний характер ферментативної активності у цій підгрупі ймовірно, через виснаження ферментативної активності або особливості метаболізму передчасно народжених дітей.

Слід відзначити, що за показниками ROC-аналізу найвищий рівень асоціативної значущості серед лабораторних маркерів сироватки крові для підтвердження дисфункції ГБС при важких формах перинатальної патології у ПНД за наявності клінічних ознак неонатальної жовтяниці показали рівні ЗБС та непрямого білірубину; активність ЛДГ засвідчила високий показник СП (100,0%) для виключення патології. Інші загально-визнані показники, зокрема рівень прямого білірубину, активність АсАТ, ГГТ та ЛФ не мали достатнього рівня асоціативної значущості та прогнозованої цінності для уточнення важкості та глибини дисфункції ГБС при неонатальних жовтяницях у ПНД, що не дозволяє визначити провідні патофізіологічні механізми розвитку метаболічних порушень. Це підтверджує доцільність пошуку обґрунтованих лабораторних критеріїв сироватки крові для підвищення ефективності лікувально-діагностичних заходів у гострому періоді захворювань постнатального періоду.

Висновки

1. Таким чином, результати досліджень біохімічного спектру крові у ПНД за наявності клінічних проявів неонатальної жовтяниці показали збільшення рівня ЗБС крові переважно за рахунок непрямої фракції; збільшення ферментативної активності АлАТ та АсАТ при зниженні активності ГГТ та ЛДГ в кореляції з наростанням важкості стану новонароджених.

2. За результатами AUCROC, найбільш надійними маркерами для прогнозування розвитку порушень білірубінового обміну у недоношених дітей є: рівень ЗБС крові $> 49,6$ ммоль/л та фракції непрямого білірубину (AUC 0,981, $p < 0,0001$). У ПНД з перинатальною патологією середнього ступеня важкості високу діагностичну цінність (AUC 0,900-1,000, $p < 0,0001$) мають показники підвищення активності ЛДГ $> 776,41$ Од/л, ГГТ $> 116,65$ Од/л та ЛФ $> 376,0$ Од/л, що підтверджує наявність цитолітичного та холестатичного синдромів. При наростанні ступеня важкості у новонароджених відзначено зниження діагностичної значущості показників ЛДГ, ГГТ та ЛФ при зростанні важливості дослідження активності АлАТ, що підтверджує наявність цитолітичного синдрому (AUC = 0,716, $p = 0,0016$). ЧТ 86,97%, СП 86,97%.

3. Отримані результати статистичного аналізу визначених стандартних показників сироватки крові свідчать за доцільність подальшого пошуку лабораторних критеріїв сироватки крові для отримання валідних специфічних критеріїв діагностики з метою підвищення ефективності лікувально-діагностичних заходів при неонатальній жовтяниці у недоношених новонароджених дітей.

Перспективи подальших досліджень. Напрямок подальших наукових досліджень є пошук додаткових лабораторних маркерів сироватки крові для покращення підходів до диференційної діагностики неонатальної жовтяниці з урахуванням патофізіологічних механізмів її розвитку.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті: Волосівська Ю. М. – збір даних, аналіз та інтерпретація результатів, написання рукопису; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність; Годованець Ю. Д. – розробка концепції та дизайн дослідження, редагування рукопису з інте-

лектуальним внеском, фінальне схвалення статті, що подається до публікації; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність будь-якого реального чи потенційного конфлікту інтересів, який може мати вплив на результати представленого дослідження.

Використання штучного інтелекту. При проведеному дослідженні та підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література:

1. Queensland Clinical Guidelines. Neonatal Jaundice Guideline No. MN25.7-V11-R30. Queensland Health. 2025. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>
2. Fan X, Rong H, Wang Y, Li M, Song W, Su A, et al. The correlation between serum total bile acid and alanine aminotransferase of pregnant women and the disorders of neonatal hyperbilirubinemia-related amino acid metabolism. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):26. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12884-023-06226-9> PMID: 38172739; PMCID: PMC10763467
3. Olusola AE, Mokweyen V, Gideon MN, Ismaila I, Vitus EC. Comparative analysis of Bilirubin, Aspartate Transaminase, Alanine Aminotransferase, Alkaline Phosphatase and Lactate Dehydrogenase in Neonates with Jaundice and Healthy Controls in Keffi, Nigeria. *Asian J Pregnancy Childbirth*. 2025;8(1):408-18. DOI: <http://doi.org/10.9734/ajpcb/2025/v8i1178>
4. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18-35. DOI: <http://doi.org/10.1038/ajg.2016.517> PMID: 27995906
5. Elsadek AE, FathyBarseem N, Suliman HA, Elshorbagy HH, Kamal NM, Talaat IM, et al. Hepatic injury in neonates with perinatal asphyxia. *Glob Pediatr Health*. 2021;8:2333794X20987781. DOI: <http://doi.org/10.1177/2333794X20987781> PMID: 33614837; PMCID: PMC7868451.
6. Знаменська Т, Воробйова О, Добрянський Д. Пізні недоношені діти – недооцінена група високого ризику в неонатології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2025;15(2):5-14. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.2.56.2025.1>
7. Знаменська Т, Воробйова О, Біла В, Лапа О, Голота Т. Аналіз особливостей перинатального періоду у пізніх недоношених дітей від багатоплідної вагітності. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2025;15(3):46-51. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.3.57.2025.6>
8. Chen YS, Ho CH, Lin SJ, Tsai WH. Identifying additional risk factors for early asymptomatic neonatal hypoglycemia in term and late preterm babies. *Pediatr Neonatol*. 2022;63(6):625-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.04.011> PMID: 35977870.
9. Годованець ОС. Оцінка клініко-лабораторних маркерів харчової недостатності у новонароджених гестаційним віком 34-36/6 тижнів при тяжких формах перинатальної патології. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2025;24(1):43-51. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIV.1.91.2025.07>
10. Rajasegaran VP, Tamilarasan P, Thirunavukkarasu BK. Cord Blood Alkaline Phosphatase Level as a Predictor for Neonatal Jaundice in Healthy Term Newborns. *J Pediatr Rev*. 2025;13(1):57-64. DOI: <https://doi.org/10.32598/jpr.13.1.1135.1>
11. Lee B, Piersante T, Calkins KL. Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatr Ann*. 2022;51(6):e219-27. DOI: <https://doi.org/10.3928/19382359-20220407-02> PMID: 35667102.
12. Islam MT, Hoque SA, Nazir F, Bhuiyan MMR, Islam MN. Status of Serum bilirubin, Serum Proteins and Prothrombin time in babies with Perinatal Asphyxia. *Journal of Dhaka National Medical College Hospital*. 2013;18(2):43-6. DOI: <https://doi.org/10.3329/jdmch.v18i2.16022>
13. Teng J, Wickman L, Reilly M, Kofman S, Shaffer AD, Pradhan S, et al. Population-based incidence and risk factors for cholestasis in hemolytic disease of the fetus and newborn. *J Perinatol*. 2022;42(5):702-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01345-1> PMID: 35194159; PMCID: PMC9184269.
14. Muniraman H, Gardner D, Skinner J, Paweletz N, Vayalthrikkovil S, Lemyre B, et al. Biomarkers of hepatic injury and function in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and with therapeutic hypothermia. *Eur J Pediatr*. 2017;176(10):1295-303. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2956-2> PMID: 28741035.
15. Годованець О, Нечитайло Ю. Клінічна характеристика та можливості лабораторної діагностики гастроінтестинальних порушень при перинатальній патології у передчасно народжених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2024;14(2):28-33. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.5>
16. Chhavi N, Ojha S, Awasthi A, Shalimar, Goel A. Serum Level of Alanine- and Aspartate-Aminotransferase Levels in Newborns in India. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(2):306-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.08.024> PMID: 35535103; PMCID: PMC9077228.
17. Белоусова ОЮ, Казарян ЛВ. Функціональні гастроінтестинальні розлади в дітей раннього віку: лікувати, спостерігати чи корегувати? *Здоров'я дитини*. 2021;15(1):24-29. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.1.2020.196754>
18. Watchko JF, Maisels MJ. Management of severe hyperbilirubinemia in the cholestatic neonate: a review and an approach. *J Perinatol*. 2022;42(6):695-701. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01330-8> PMID: 35145210.
19. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2022;150(3):e2022058859. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058859> PMID: 35927462.

20. Wong RJ, Bhutani VK. Unconjugated hyperbilirubinemia in newborns ≥ 35 weeks of gestation: Screening and evaluation [Internet]. UpToDate; 2024 [update 2025 Oct 29; cited 2026 Mar 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/unconjugated-hyperbilirubinemia-in-term-and-late-preterm-newborns-screening>
21. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. British Journal of Hospital Medicine. 2017;78(12):699-704. DOI: <https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.12.699> PMID: 29240507.
22. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги «Жовтяниця новонароджених дітей». Наказ МОЗ України № 783 від 27.04.2023 [Інтернет]. Київ: МОЗ; 2023 [цитовано 2025 Гру 26]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0783282-23#Text>
23. Годованець ЮД, Попелюк НО, Годованець ОС, Юрків ОІ. Клінічні прояви та диференційна діагностика функціональних порушень гепатобіліарної системи у новонароджених при перинатальній патології. Здоров'я дитини. 2010;4(25):47-50.
24. Huff K, Rose RS, Engle WA. Late Preterm Infants: Morbidities, Mortality, and Management Recommendations. Pediatr Clin North Am. 2019;66(2):387-402. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.008> PMID: 30819344.
25. Dani C, Poggi C, Pratesi S. Bilirubin and oxidative stress in term and preterm infants. Free Radic Res. 2019;53(1):2-7. DOI: <http://doi.org/10.1080/10715762.2018.1478089> PMID: 29768941.

EVALUATION OF BLOOD SERUM ENZYME ACTIVITY MARKERS IN NEONATHAL JAUNDICE IN PREMATURE NEWBORNS

Yu. Volosivska, Yu. Hodovanets

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

Summary.

The combination of structural-functional hepatic immaturity, increased permeability of biological barriers, and concomitant pathology in premature newborns with clinical signs of neonatal jaundice (NJ) gives rise to distinctive patterns of metabolic dysregulation, necessitating systematic monitoring of blood serum enzyme activity. Comprehensive evaluation of hepatobiliary system (HS) functional status indicators – in particular, enzyme activity markers – enables optimization of diagnostic and therapeutic strategies through clarification of the pathophysiological mechanisms underlying NJ development, thereby preventing irreversible metabolic and neurological sequelae.

The aim: To perform a comprehensive analysis of blood serum enzyme activity as a marker of hepatobiliary system (HS) functional status in premature newborns presenting with clinical signs of neonatal jaundice (NJ).

Materials and methods: A total of 85 premature newborns of 34-36 weeks of gestational age presenting with clinical signs of NJ in the context of perinatal pathology were examined. The newborns were assessed and allocated into two subgroups based on condition severity: group A comprised 28 newborns with perinatal pathology of moderate severity, and group B comprised 30 newborns with severe perinatal pathology. The comparison group comprised 27 newborns of appropriate gestational age with a satisfactory course of postnatal adaptation. The following blood serum indicators were assessed: total bilirubin (TB) and bilirubin fractions, as well as the activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), and lactate dehydrogenase (LDH). The study was approved by the Biomedical Ethics Commission of Bukovinian State Medical University (BSMU) (Protocol No. 2, dated February 9, 2015). Prior to study initiation, written informed consent was obtained from the parents, with explanation of the purpose, objectives, and methods of the laboratory investigation. Statistical analysis was performed using STATISTICA (StatSoft Inc., USA; Version 10.0). Quantitative comparisons against reference values were conducted using Student's t-test ($p < 0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed using MedCalc Statistical Software (Statistical Software Package for Biomedical Research; Version 16.1; 2023). The dissertation work was conducted as part of the research activity of the Department of Pediatrics, Neonatology, and Perinatal Medicine of BSMU on the topics «Improvement of Prognostication, Diagnostics and Treatment of Perinatal Pathology in Newborns and Early-Age Children, Optimization of Catamnestic Observation and Rehabilitation Schemes» (state registration No. 0115U002768) and «Chronobiological and Adaptation Aspects and Features of Vegetative Regulation of Pathological Conditions in Children of Different Ages» (state registration No. 0122U002245).

Results and discussion. The most informative markers for confirming enzyme activity dysregulation in the context of HS dysfunction with concurrent clinical signs of NJ in perinatal pathology of moderate severity were elevated GGT activity exceeding 116.65 U/L and LDH activity exceeding 776.41 U/L. These threshold values, established by ROC analysis, demonstrated the highest sensitivity (SN) and specificity (SP) of 100.0%. Elevated ALP activity exceeding 376 U/L also demonstrated high diagnostic value (SN 93.33%, SP 100.0%). ALT and AST activity indicators (SN 63.33% and 53.33%, respectively) did not achieve sufficient discriminatory capacity in newborns with moderate-severity perinatal pathology presenting with NJ; however, both markers demonstrated maximal specificity for exclusion of the pathological process (SP 100.0%). In late preterm newborns with persistent NJ signs and severe perinatal pathology, LDH activity emerged as the defining diagnostic parameter. The conventionally accepted indicators – specifically ALT, AST, GGT, and ALP activities – did not demonstrate sufficient associative significance or prognostic value in NJ associated with severe perinatal pathology. To enhance the efficacy of clinical and diagnostic measures in NJ during the acute phase of perinatal pathology in late preterm newborns, further investigation of additional laboratory criteria characterizing enzyme activity – as a critical determinant of metabolic dysregulation arising from HS dysfunction – is warranted.

Conclusions. 1. Assessment of enzyme activity markers – specifically ALT, AST, GGT, ALP, and LDH – constitutes an essential component of the recommended laboratory evaluation of blood serum in newborns presenting with clinical signs of NJ in the context of perinatal pathology. 2. The laboratory criteria of enzyme activity dysregulation in severe-condition premature newborns are elevated GGT activity exceeding 116.65 U/L and LDH activity exceeding 776.41 U/L, which confirm the presence of HS dysfunction. 3. The conventionally accepted indicators – specifically ALT, AST, GGT, and ALP activities – did not demonstrate sufficient associative significance or prognostic value in NJ associated with severe perinatal pathology by ROC analysis, thereby justifying the need for further scientific investigation aimed at identifying additional diagnostic criteria.

Keywords: Newborns; Premature Newborns; Neonatal Jaundice; Hepatobiliary System; ALT, AST, GGT, ALP, LDH.

Контактна інформація:

Волосівська Юлія Михайлівна – аспірант кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: volosivska@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2872-2035>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57495540100>

Годованець Юлія Дмитрівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Contact Information:

Yulia Volosivska – PhD student, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: volosivska@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2872-2035>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57495540100>

Yuliya Hodovanets – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: yul.godovanets@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

Поступило до редакції: 05 січня 2026 р.
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
Опубліковано: 27 березня 2026 р.



UDC: 616.323-007.61-036.87-07-053.2

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.10

ADENOID RECURRENCE IN CHILDREN: RISK FACTORS

S. Levytska, A. Bodnar

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

Adenotomy ranks among the most frequently performed procedures in otorhinolaryngology in the pediatric population. Although it is regarded as a relatively straightforward and highly effective surgical intervention, adenotomy carries a well-recognized risk of adenoid recurrence. The precise etiological factors underlying recurrence, as well as the associated risk determinants, have not yet been fully established

The aim of the study was to evaluate the outcomes of surgical treatment of adenoid disease in the pediatric population and to identify the risk factors associated with postoperative recurrence.

Materials and Methods. A total of 112 children aged 2-15 years who had undergone adenotomy were enrolled in the study. A structured parental survey was administered to assess the primary symptoms of adenoid hypertrophy and their dynamics following surgery. In 56 children, follow-up evaluation was performed, encompassing nasal endoscopy of the nasopharynx and ears, tympanometry, and measurement of total immunoglobulin E (IgE), as well as immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) directed against the Epstein-Barr virus capsid antigen. Risk factors for adenoid recurrence were assessed by calculating the odds ratio (OR).

The study was conducted in compliance with established bioethical standards and received approval from the Bioethics Committee of Bukovinian State Medical University. Statistical analysis was performed using Statistica 6 and BIOSTAT software. Quantitative data were processed by means of variational statistical analysis. Binary parameters, expressed as «-» and «+», were analyzed using Fisher's exact test for 2×2 and 4×4 contingency tables, as well as Fisher's angular transformation (φ) following conversion of absolute values to percentages. The role of each studied indicator as a potential risk marker was evaluated using clinical epidemiology methods. OR and 95% confidence intervals (CI) were calculated for each factor. A factor was considered clinically significant if OR exceeded 1.2; an OR below 0.8 was interpreted as indicative of a clinically significant protective effect.

This study constitutes part of a planned comprehensive research project of the Department of Pediatric Surgery, Otolaryngology, and Ophthalmology at Bukovinian State Medical University, entitled «Clinical and Pathogenetic Rationale for the Correction of the Functional State of Certain Homeostatic Systems in Patients in Specific Sections of Surgical Practice and Intensive Care» (state registration number 0125U002045).

Results. The predominant preoperative complaints in the study group included persistent nasal breathing difficulty (77.6%), nocturnal snoring (77.6%), adenoid facies (19.6%), conductive hearing loss (50.9%), recurrent acute suppurative otitis media (24.1%), and recurrent acute bacterial tonsillitis (39.3%). Following adenotomy, nasal breathing was restored in 80.4% of patients, nocturnal snoring resolved in 77.7%, hearing was restored in 90.2%, the frequency of acute suppurative otitis media episodes was reduced in 69.6%, and the frequency of acute bacterial tonsillitis episodes decreased accordingly.

Follow-up examination of 56 children identified the following risk factors for adenoid recurrence: adenotomy performed at an early age (OR 2.7; 95% CI 0.85-8.69), elevated total IgE (OR 1.9; 95% CI 0.45-7.86), elevated IgM (OR 4.1; 95% CI 0.93-17.93) and IgG (OR 2.4; 95% CI 0.67-8.59) directed against the Epstein-Barr virus capsid antigen, periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome (OR 2.3; 95% CI 0.71-7.86), and recurrent acute bacterial tonsillitis (OR 1.9; 95% CI 0.45-7.86). Concurrent tonsillotomy was identified as a protective factor against adenoid recurrence (OR 0.2; 95% CI 0.11-0.69).

Conclusions. Adenotomy effectively restores nasal breathing, resolves conductive hearing loss, and reduces the frequency of middle ear infections. The reported recurrence rate ranges from 7% to 28%. Clinically, however, the presence of residual lymphoid tissue in the nasopharynx is of secondary importance; the determining factor is the persistence of symptoms attributable to nasal obstruction. Identified risk factors for adenoid recurrence include young age at the time of primary surgery, a history of atopic disease, prior Epstein-Barr virus infection, PFAPA syndrome, and recurrent acute bacterial tonsillitis.

Keywords: Adenoids; Recurrence; Risk factors; Adenotomy.

Adenotomy ranks among the most frequently performed surgical procedures in otorhinolaryngology in the pediatric population [1, 2]. Although it is regarded as a relatively straightforward and highly effective intervention [3-5], complications may occur and include postoperative hemorrhage, velopharyngeal insufficiency, Grisel syndrome, and nasopharyngeal stenosis [6-8]. A well-recognized feature of adenotomy is the potential for adenoid recurrence [9-12]. This phenomenon may be attributable to anatomical considerations – the pharyngeal tonsil lacks clearly defined boundaries with the surrounding tissues, thereby precluding guaranteed complete resection [13-16] – as well as to technical limitations inherent to the procedure, most notably

the absence of adequate visual control associated with conventional surgical technique [17-19]. Furthermore, adenotomy is performed predominantly in children at an age corresponding to peak lymphoid tissue activity in the pharynx [20, 21]. The precise etiological factors underlying adenoid recurrence, along with the definitive associated risk factors, have not yet been fully established [22-25].

The aim of the study was to evaluate the outcomes of surgical treatment of adenoid disease in the pediatric population. The following objectives were established: to assess the clinical efficacy of elective adenotomy based on analysis of the dynamics of predominant symptoms

(persistent nasal obstruction, adenoid facies, and conductive hearing loss); and to determine the rate of adenoid recurrence following adenotomy and identify the associated risk factors.

The study was conducted in compliance with established bioethical standards and received approval from the Bioethics Committee of Bukovinian State Medical University. Statistical analysis was performed using Statistica 6 and BIOSTAT software. Quantitative data were processed by means of variational statistical analysis. Binary parameters, expressed as «-» and «+», were analyzed using Fisher's exact test for 2×2 and 4×4 contingency tables, as well as Fisher's angular transformation (ϕ) following conversion of absolute values to percentages. The role of each studied parameter as a potential risk marker was evaluated using clinical epidemiology methods. OR and 95% CI were calculated for each factor. A factor was considered clinically significant if OR exceeded 1.2; an OR below 0.8 was interpreted as indicative of a clinically significant protective effect. This study constitutes a component of a planned comprehensive research project of the otorhinolaryngology course of the Department of Pediatric Surgery, Otolaryngology, and Ophthalmology at Bukovinian State Medical University, entitled «Clinical and Pathogenetic Rationale for the Correction of the Functional State of Certain Homeostatic Systems in Patients in Specific Sections of Surgical Practice and Intensive Care» (state registration number 0125U002045).

Materials and Methods

A total of 112 children aged 2-15 years underwent elective adenotomy, comprising 72 boys (64.2%) and 40 girls (35.8%). To evaluate treatment outcomes, a structured parental survey was administered, encompassing the predominant symptom profile prior to surgery, symptom dynamics following the intervention, and parental satisfaction with surgical outcomes.

The examination findings were recorded in case report forms developed specifically for this study. The study was conducted in compliance with established bioethical standards and received approval from the Bioethics Committee of Bukovinian State Medical University.

To identify risk factors for adenoid recurrence, 56 children were randomly selected from the total cohort of 112 for follow-up evaluation, comprising nasal endoscopy of the nasopharynx and ears, and tympanometry. Serum levels of total IgE, as well as IgM and IgG directed against the Epstein-Barr virus capsid antigen, were measured [25].

Statistical analysis was performed using Statistica 6 and BIOSTAT software. Quantitative data were processed by means of variational statistical analysis. Binary parameters, expressed as «-» and «+», were analyzed using Fisher's exact test for 2×2 and 4×4 contingency tables, as well as Fisher's angular transformation (ϕ) following conversion of absolute values to percentages [26].

The role of each studied parameter as a potential risk marker was evaluated using clinical epidemiology methods. OR and 95% CI were calculated for each factor. A factor was considered clinically significant if OR exceeded 1.2; an OR below 0.8 was interpreted as indicative of a clinically significant protective effect [27].

This study constitutes a component of a planned comprehensive research project of the otorhinolaryngology

course of the Department of Pediatric Surgery, Otolaryngology, and Ophthalmology at Bukovinian State Medical University, entitled «Clinical and Pathogenetic Rationale for the Correction of the Functional State of Certain Homeostatic Systems in Patients in Specific Sections of Surgical Practice and Intensive Care» (state registration number 0125U002045).

Results and Discussion

Persistent nasal breathing difficulty was the predominant complaint prompting parents to seek medical attention, with nasal obstruction reported in 77.6% of children (Table 1). Following adenotomy, nasal breathing was restored in 80.4% of patients, demonstrating the clinical efficacy of the procedure. Of note, 6.2% of respondents reported no improvement in nasal breathing; this subgroup warrants further scientific and clinical investigation.

Nocturnal snoring and nocturnal open-mouth breathing represent additional characteristic manifestations of adenoid disease. These symptoms were present preoperatively in 77.6% of children. Following adenotomy, nocturnal snoring resolved in the vast majority of patients (77.7%), while nocturnal open-mouth breathing and rhonchopathy persisted in 4.4% (Table 1).

Facial deformity was a less frequently reported parental concern. Typical *facies adenoides* with exclusively oral breathing was observed preoperatively in 19.6% of cases. Following adenotomy, transition to nasal breathing was documented in 83.9% of patients, while persistent oral breathing with a half-open mouth was observed in 16.1% (Table 1).

In a proportion of cases, adenotomy was performed concurrently with partial palatine tonsillectomy. Based on the study data, approximately one third of children underwent both procedures simultaneously.

Persistent conductive hearing loss resulting from obstruction of the pharyngeal openings of the auditory tubes represents a frequent indication for adenotomy. Preoperatively, persistent hearing loss was observed in one third of children, while in 17.9% it occurred exclusively during upper respiratory tract infections. Hearing was restored following adenotomy in 90.2% of patients, while in 5.3% no improvement was documented (Table 1).

Recurrent acute otitis media was characteristic of approximately one quarter of children undergoing adenotomy, with approximately half reporting a history of one to two episodes. Following surgery, no episodes of acute otitis media were recorded in 69.6% of patients, while two or more episodes occurred in 13.4% during the follow-up period (Table 1).

Although acute palatine tonsillitis does not constitute a symptom of adenoid disease and does not influence the indication for adenotomy, its frequency indirectly reflects the antigenic load on the upper airways and the functional state of the palatine tonsils. Recurrent bacterial tonsillitis was observed preoperatively in 39.3% of children, compared with 6.3% following adenotomy (Table 1). These findings suggest that restoration of nasal breathing exerts a favorable effect on the lymphoid apparatus of the pharynx and the condition of the upper airway mucosa.

Table 1

Preoperative and postoperative symptom dynamics in children undergoing adenotomy

No.	Before surgery	Results		
		Yes	Only during episode	No
1.	Persistent nasal breathing difficulty	87 (77.6%)	18 (16.1%)	7 (6.3%)
2.	Nocturnal snoring and open-mouth breathing	87 (77.6%)	17 (15.2%)	10 (7.2%)
3.	Persistent conductive hearing loss	37 (33.0%)	20 (17.9%)	55 (49.1%)
		Yes		No
4.	Facial deformity	22 (19.6%)		90 (80.4%)
		Frequently	1-2 times	No
5.	Acute otitis media	27 (24.1%)	48 (42.9%)	37 (33.0%)
6.	Acute bacterial tonsillitis	44 (39.3%)	40 (35.7%)	28 (25.0%)
		Results		
		Totally	Partially	No changes
1.	Restoration of nasal breathing	90 (80.4%)	15 (13.4%)	7 (6.2%)
2.	Resolution of nocturnal snoring	87 (77.7%)	20 (17.9%)	5 (4.4%)
3.	Restoration of nasal breathing pattern	94 (83.9%)		18 (16.1%)
4.	Hearing restoration	101 (90.2%)	5 (4.5%)	6 (5.3%)
		Frequently	1-2 times	No
5.	Acute otitis media	15(13.4%)	19(17.0)	78(69.6%)
6.	Acute bacterial tonsillitis	7(6.3%)	40(35.7%)	65(58.0%)
		Less frequently	The same	More frequently
7.	Episodes of acute respiratory viral infection	95 (84.8%)	15 (13.4%)	2 (1.8%)
		Yes	Partially	No
8.	Satisfaction with surgical outcome	86 (76.8%)	24 (21%)	2 (1.8%)

Although the frequency of acute respiratory viral infections (ARVI) is not directly attributable to adenoid disease, recurrent respiratory infections represent one of the most common reasons for parental referral for surgical treatment. While the majority of children experienced three to four ARVI episodes per year preoperatively, following adenotomy a reduction in both the frequency and severity of episodes was reported by 84.8% of parents (Table 1).

Adenotomy thus represents an effective surgical intervention that restores nasal breathing, resolves nocturnal snoring, prevents facial deformity, restores auditory tube patency, and reduces the incidence of acute otitis media and acute tonsillitis.

Cases in which surgical outcomes did not meet parental expectations are of particular clinical and scientific interest,

as they may indicate adenoid recurrence. To determine the recurrence rate, 56 children were randomly selected for follow-up examination.

Although endoscopic examination revealed adenoid recurrence in 16 cases (28.6%), clinically significant choanal obstruction exceeding one third of the choanal lumen with associated nasal obstruction symptoms was detected in only 4 cases (7.1%). Of note, palatine tonsil hypertrophy of grade II or higher was additionally identified in 12 cases (21.4%).

The following potential risk factors were evaluated: age at the time of primary surgery, concurrent palatine tonsil surgery, history of atopic disease, humoral immune response to Epstein–Barr virus infection, PFAPA syndrome, and recurrent bacterial tonsillitis (Table 2).

Table 2

Risk factors for adenoid recurrence

No.	Risk factor	OR	95% CI
1.	Adenotomy performed at an early age	2.7	0.85-8.69
2.	Elevated total IgE	1.9	0.45-7.86
3.	Concurrent tonsillotomy	0.2	0.11-0.69
4.	Recurrent bacterial tonsillitis	1.9	0.45-7.86
5.	PFAPA syndrome	2.3	0.71-7.86
6.	Elevated IgG directed against the Epstein–Barr virus capsid antigen	2.4	0.67-8.59
7.	Elevated IgM directed against the Epstein–Barr virus capsid antigen	4.1	0.93-17.93

Adenotomy during early childhood – a critical period of immunogenesis characterized by heightened lymphoid tissue activity – may be regarded as a potential risk factor for recurrence. Surgery performed before the age of 3 years was associated with an approximately threefold increase in the risk of adenoid recurrence during the follow-up period (OR 2.7; 95% CI 0.85-8.69).

Atopic diseases, particularly those affecting the upper airway mucosa, should be regarded as potential risk factors for adenoid recurrence. Elevated total IgE was associated with an approximately twofold increase in the risk of recurrence (OR 1.9; 95% CI 0.45-7.86).

Concurrent tonsillotomy was identified as a protective factor against adenoid recurrence (OR 0.2; 95% CI 0.11-0.69).

Recurrent bacterial tonsillitis was associated with an increased risk of adenoid recurrence (OR 1.9; 95% CI 0.45-7.86). PFAPA syndrome was similarly associated with an elevated likelihood of recurrence (OR 2.3; 95% CI 0.71-7.86).

Elevated humoral immune response to Epstein–Barr virus, manifested by elevated IgG (OR 2.4; 95% CI 0.67-8.59) and IgM (OR 4.1; 95% CI 0.93-17.93) directed against the capsid antigen, was similarly identified as a risk factor for adenoid recurrence.

Conclusions

1. Adenotomy effectively restores nasal breathing, resolves conductive hearing loss, and reduces the incidence of acute otitis media.

2. The reported recurrence rate ranges from 7% to 28%; however, the presence of residual lymphoid tissue in the nasopharynx is of secondary importance relative to the persistence of symptoms attributable to nasal obstruction.

3. Identified risk factors for adenoid recurrence include young age at the time of primary surgery, a history of

atopic disease, prior Epstein–Barr virus infection, PFAPA syndrome, and recurrent bacterial tonsillitis.

Prospects for Further Research

Further identification and systematic consideration of risk factors for adenoid recurrence in the pediatric population are expected to improve treatment outcomes and reduce the need for repeated surgical intervention.

Author Contributions: All co-authors made equal intellectual contributions to the development of the study concept, analysis of the scientific literature, and preparation and revision of the manuscript.

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

Funding: No financial support was received for the publication of this work.

Література:

1. Zalzal HG, Carr M, Nanda N, Coutras S. Drug Induced Sleep Endoscopy Identification of Adenoid Regrowth in Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Int J Otolaryngol*. 2018;2018:7920907. DOI: <http://doi.org/10.1155/2018/7920907> PMID: 29853903.
2. Dipalma G, Inchingolo AM, Palumbo I, Guglielmo M, Riccaldo L, Morolla R, et al. Surgical Management of Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Efficacy, Outcomes, and Alternatives-A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2024;14(12):1652. DOI: <http://doi.org/10.3390/life14121652> PMID: 39768359; PMCID: PMC11677306.
3. Bhandari N, Don DM, Koempel JA. The incidence of revision adenoidectomy: A comparison of four surgical techniques over a 10-year period. *Ear Nose Throat J*. 2018;97(6): E5-9. DOI: <http://doi.org/10.1177/014556131809700601> PMID: 30036416.
4. Alsharif S, Alessa S, Alshiqayhi S, AlAmoudi E, Alobiri F, Amro S, et al. Incidence and Characteristics of Revision Adenoidectomy Among Pediatric Patients at King Abdulaziz University Hospital in Saudi Arabia. *Cureus*. 2020;12(5): e7945. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.7945> PMID: 32499985.
5. Kosu R, Noda M, Nakamoto H, Kojima K, Sugimoto H, Fukuhara T, et al. Long-Term Outcomes of Microdebrider-Assisted Endoscopic Powered Intracapsular Tonsillectomy and Adenoidectomy in Pediatric Obstructive Sleep Apnea: A Questionnaire-Based Observational Study. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2025;10(5): e70274. DOI: <http://doi.org/10.1002/lio2.70274> PMID: 41048537; PMCID: PMC12493025.
6. Söderman AC, Odhagen E, Ericsson E, Hemlin C, Hultcrantz E, Sunnergren O, et al. Post-tonsillectomy haemorrhage rates are related to technique for dissection and for haemostasis. An analysis of 15734 patients in the National Tonsil Surgery Register in Sweden. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(3):248-54. DOI: <http://doi.org/10.1111/coa.12361> PMID: 25515059.
7. Nguyen BK, Quraishi HA. Tonsillectomy and Adenoidectomy – Pediatric Clinics of North America. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69(2):247-59. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.12.008> PMID: 35337537.
8. Benedek P, Keserü F, Kiss G, Bella Z, Rovó L, Katona G, et al. Postoperative respiratory complications in children with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2022;42(2):162-8. DOI: <http://doi.org/10.14639/0392-100X-N1803> PMID: 35612508; PMCID: PMC9132002.
9. Kim SY, Lee WH, Rhee CS, Lee CH, Kim JW. Regrowth of the adenoids after coblation adenoidectomy: cephalometric analysis. *Laryngoscope*. 2013;123(10):2567-72. DOI: <http://doi.org/10.1002/lary.23984> PMID: 23918261
10. Duval M, Chung JC, Vaccani JP. A case-control study of repeated adenoidectomy in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(1):32-6. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.1060> PMID: 23247971.
11. Paramaesarvan S, Ahmadzada S, Eslick GD. Incidence and potential risk factors for adenoid regrowth and revision adenoidectomy: A meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;137:110220. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110220> PMID: 32896343.
12. Paramaesarvan S, Ahmadzada S, Eslick GD. Corrigendum to «Incidence and potential risk factors for adenoid regrowth and revision adenoidectomy: A meta-analysis» [Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020;137:110220]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;149:110885. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110885> PMID: 34412898.
13. Arambula A, Brown JR, Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021;7(3):155-60. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.wjorl.2021.04.003> PMID: 34430822.
14. Rosso C, Bulfamante AM, Pipolo C, Fuccillo E, Maccari A, Lozza P, et al. Adenoidectomy for middle ear disease in cleft palate children: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(3):1175-80. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00405-021-07035-6> PMID: 34453572; PMCID: PMC8897369.
15. Zhang W, Tang L, Chen X, Wang P, Yang X, Xiao X, et al. Changes in Pre- and Post-adenoidectomy Bacterial Profile in Children With Chronic Rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2023;102(12):780-6. DOI: <http://doi.org/10.1177/01455613221135647> PMID: 36269763.
16. Liu K, Pereira N, Subramanian T, Chen X, Pearlman A, Maresh A. Microbiome of the Middle Meatus, Tonsils, and Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2025;172(2):642-50. DOI: <http://doi.org/10.1002/ohn.1014> PMID: 39403828.
17. Agrawal V, Agarwal PK, Agrawal A. Defining the Surgical Limits of Adenoidectomy so as to Prevent Recurrence of Adenoids. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;68(2):131-4. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12070-016-0971-7> PMID: 27340625.

18. Mølhave M, Ovesen T, Madzak A. Effects of visual guidance and instrument choice on symptom recurrence following adenoidectomy: a systematic review of randomized controlled trials. *BMJ Surg Interv Health Technol*. 2025;7(1): e000370. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmjsit-2024-000370> PMID: 40166698; PMCID: PMC11956394.
19. Redline S, Cook K, Chervin RD, Ishman S, Baldassari CM, Mitchell RB, et al. Adenotonsillectomy for Snoring and Mild Sleep Apnea in Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(21):2084-95. DOI: <http://doi.org/10.1001/jama.2023.22114> PMID: 38051326; PMCID: PMC10698619.
20. Lein A, Altumbabic H, Đešević M, Baumgartner WD, Salkic A, Umihanic S, et al. Association of adenoid hypertrophy and clinical parameters with preoperative polygraphy in pediatric patients undergoing adenoidectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2025;282(2):1075-84. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00405-024-09071-4> PMID: 39565377.
21. Zhan X, He W, Xu M, Ji J, Hu W, Tai J. The effect of adenoid hypertrophy duration on craniofacial development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2025;195:112397. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2025.112397> PMID: 40472428.
22. Niedzielski A, Chmielik LP, Mielnik-Niedzielska G, Kasprzyk A, Bogusławska J. Adenoid hypertrophy in children: a narrative review of pathogenesis and clinical relevance. *BMJ Paediatr Open*. 2023;7(1): e001710. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001710> PMID: 37045541.
23. Manthiram K. What is PFAPA syndrome? Genetic clues about the pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(6):423-8. DOI: <http://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000956> PMID: 37467064.
24. Gujar AA, Pernudi K, Adeyinka A, Kondamudi N. Epstein-Barr Virus (EBV) Masquerading as Exudative Tonsillitis and Rash in a Transgender Adolescent. *Cureus*. 2025;17(7): e87737. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.87737> PMID: 40786360; PMCID: PMC12335877.
25. Kalantari S, Zadheidar S, Heydarifard Z, Nejati A, Sadeghi K, Shatizadeh Malekshahi S, et al. Epstein-Barr virus in tonsillar tissue of Iranian children with tonsillar hypertrophy: Quantitative measurement by real-time PCR. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2024;10(4):270-4. DOI: <http://doi.org/10.1002/wjo2.156> PMID: 39677050; PMCID: PMC11634726.
26. Deeks JJ. Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med*. 2002;21(11):1575-600. DOI: <http://doi.org/10.1002/sim.1188> PMID: 12111921.
27. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):227-9. PMID: 20842279; PMCID: PMC2938757.

РЕЦИДИВ АДЕНОЇДНИХ ВЕГЕТАЦІЙ У ДІТЕЙ: ЧИННИКИ РИЗИКУ

С. А. Левицька, А. О. Боднар

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Видалення аденоїдних вегетацій у дітей є однією з найпоширеніших операцій в оториноларингології. Аденомотомію можна віднести до відносно легких, рутинних і високоефективних хірургічних втручань. Особливістю аденомотомії є ймовірність розвитку рецидиву аденоїдних вегетацій. Достеменно залишаються невідомими причини рецидиву аденоїдних вегетацій і чинники ризику.

Метою роботи було визначення ефективності хірургічного лікування аденоїдних вегетацій у дітей, а також чинників ризику розвитку рецидиву захворювання.

Матеріали і методи. Групу дослідження склали 112 дітей віком 2-15 років, котрим була виконана аденомотомія. Анкетування батьків дозволило визначити основні симптоми аденоїдів і їх динаміку після операції. У 56 дітей при повторному огляді проведено ендоскопічне дослідження носоглотки і вуха, тимпанометрію, визначені рівні загального імуноглобуліну Е, імуноглобуліни М і G до капсидного антигену вірусу Епштейн-Барр. Визначення чинників ризику розвитку рецидиву аденоїдних вегетацій проводили за показником відношення шансів. Методи, використані в дослідженні, не заперечують основним біоетичним нормам та затверджене комітетом біоетики Буковинського державного медичного університету. Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програм «Statistica 6» і «БІОСТАТ». Математична обробка проводилася з використанням варіаційного статистичного аналізу. Аналіз змін показників, які виражені у формі двох градацій («-», «+») здійснювали за допомогою точного методу Фішера для 4-польної та 2-польної таблиць та кутового ф-перетворення Фішера з попереднім переведенням абсолютних чисел у відсотки. Ідентифікацію досліджуваного показника як маркера ризику оцінювали методами клінічної епідеміології. Вираховували відношення шансів і 95% довірчі інтервали відношення шансів. Клінічно значимим фактором ризику вважали при значенні показника відношення шансів більшими 1,2. Клінічно значимим протективним ефектом володіє показник при відношенні шансів менше 0,8. Дослідження є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи курсу ЛОР хвороб кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології Буковинського державного медичного університету «Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції функціонального стану деяких гомеостатичних систем хворих в окремих розділах хірургічної практики та інтенсивної терапії», номер державної реєстрації 0125U002045.

Результати дослідження. Основними скаргами в групі дослідження до хірургічного втручання були стійке утруднення носового дихання (у 77,6%), нічне хрюпіння (77,6%), деформація обличчя за аденоїдним типом (19,6%), кондуктивна приглухуватість (50,9%), часті епізоди гострих гнійних середніх отитів (24,1%), часті епізоди гострих бактеріальних тонзилітів (39,3%). Виконання аденомотомії дозволило відновити носове дихання (в 80,4%), позбутися нічного хрюпіння (в 77,7%), відновити слух (в 90,2%), зменшити кількість гострих гнійних середніх отитів (в 69,6%) і гострих бактеріальних тонзилітів.

За результатами обстеження 56 дітей встановлені чинники ризику рецидиву аденоїдних вегетацій: виконання першої операції в ранньому дитячому віці (OR=2,7; 95%CI=0,85-8,69), збільшення загального імуноглобуліну Е (OR=1,9; 95%CI=0,45-7,86), імуноглобулінів М (OR=4,1; 95%CI=0,93-17,93) і G (OR=2,4; 95%CI=0,67-8,59) до капсидного антигену вірусу Епштейн-Барр, PFAPA-синдром (OR=2,3; 95%CI=0,71-7,86), часті епізоди гострих бактеріальних тонзилітів (OR=1,9; 95%CI=0,45-7,86). Одночасне виконання тонзилотомії виявилось протективним чинником, що зменшує ризик розвитку рецидиву аденоїдів (OR=0,2; 95%CI=0,11-0,69).

Висновки. Проведення аденомотомії дозволяє ефективно відновити носове дихання, усунути кондуктивну приглухуватість і зменшити частоту середніх отитів. Частота рецидиву складає 7-28% випадків, проте, важливим є не присутність лімфоїдної

тканини в носоглотці, а наявність пов'язаних із назальною обструкцією симптомів. Чинниками ризику розвитку рецидивів аденоїдних вегетацій виявилися ранній вік дитини, обтяжений алергологічний анамнез, перенесена Епштейн-Барр вірусна інфекція, PFAPA-синдром, часті епізоди бактеріальних тонзилітів.

Ключові слова: аденоїди; рецидив; чинники ризику; аденотомія.

Contact information:

Svitlana Levytska – MD, Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Otolaryngology, and Ophthalmology of the Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine))

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6616-3572>

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/>

Anastasiia Bodnar – 4th-year student of the Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine))

e-mail: nastya.281220@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4376-4387>

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/>

Контактна інформація:

Левицька Світлана Анатоліївна – д.мед.н., професор, професорка кафедри дитячої хірургії, отоларингології і офтальмології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6616-3572>

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/>

Боднар Анастасія Олегівна – студентка 4-го курсу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: nastya.281220@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4376-4387>

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/>

Received by the editorial office: 17 December 2025.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



UDC: 616.71-001.5:629.113

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.11

CLINICAL CONSEQUENTIAL RISKS OF FATAL OUTCOMES IN CHILDREN INJURED IN ROAD TRAFFIC ACCIDENTS

S. Guryev¹, V. Kushnir¹, N. Iskra²,
V. Grebeniuk³, O. Solovyov

State Institution «Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine»¹ (Kyiv, Ukraine),
Shupyk National Public Health University² (Kyiv, Ukraine),
Bukovinian State Medical University³ (Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

Road traffic injuries represent a leading cause of disability and mortality among the active, working-age population and constitute the primary cause of violent death in children worldwide.

The aim of the study. To determine and evaluate the clinical consequential risks of fatal outcomes in children injured in road traffic accidents, as a basis for developing and implementing clinical protocols and patient care pathways in the provision of medical assistance to victims.

Research materials and methods. This retrospective study analyzed 259 cases of road traffic injury (RTI) in children, forming the primary study cohort. The cohort was selected by irreversible randomization from a larger array of 1671 victims injured in road traffic accidents in rural and urban areas during 2022-2023, stratified by age. The study was conducted in accordance with evidence-based medicine principles and the requirements of the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Bioethics Commission of the State Institution «Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine» of the Ministry of Health of Ukraine. To ensure the clinical relevance of the study, the influence of epidemiological and nosological characteristics on the risk of adverse outcomes in the course of the traumatic process in injured patients was examined. Parametric methods were employed for analysis; fractal analysis and the laws of formal logic served as statistical analytical methods. The analysis was performed using computer-based technologies within the Statistica software system. The study was conducted as part of the research projects «Development of Clinical and Organisational Principles of Functioning, Structure, and Human and Material Resources of the Emergency Medical Care System for Road Traffic Accidents» (applied research, state registration No. 0113U002107, January 2013 – December 2015) and «Development of Contemporary Evidence-Based Principles and Measures of Medical Rehabilitation of Patients Injured in Road Traffic Accidents» (applied research, state registration No. 0116U003044, January 2016 – December 2018).

Research results. The study demonstrated that the clinical consequential risk of an adverse outcome in the traumatic process is influenced by both clinical-epidemiological and clinical-nosological risk factors, albeit with varying degrees of impact. The most substantial effects were observed for the factors «severity of injury,» «damaged anatomical-functional area,» and «mode of participation in traffic.» The least influential factors included «number of damaged anatomical-functional areas,» «gender,» and «age of the victim.» Boys exhibited the highest risk of an adverse outcome (significant risk). Among modes of participation in traffic, pedestrians were at significant risk. Damage to two, three, or five anatomical-functional areas (AFA) was associated with insignificant risk. Among mode «damaged AFA damage to the pelvis and abdomen carried significant risk. On the New Injury Severity Score (NISS), values exceeding 35 points indicated significant risk, while values exceeding 45 points indicated catastrophic risk.

Conclusions. 1. The clinical consequential risk of an adverse outcome in the traumatic process among children with road traffic injuries is multifactorial, resulting from the combined influence of multiple risk factors, with an overall risk level that is generally low (0.15), although ranging from theoretically absent (0) to catastrophic (0.81). 2. Both clinical-epidemiological and clinical-nosological risk factors contribute to the formation of this risk, but with differing intensities. 3. Among clinical-epidemiological factors, mode of participation in traffic exerts the greatest influence; among clinical-nosological factors, injury severity is predominant. 4. The highest risk of an adverse outcome is observed in boys (significant risk), school-aged (insignificant risk) and pedestrians (significant risk).

Keywords: Road Traffic Accident; Road Traffic Injury; Children; Clinical Outcome Risks; Mortality.

Introduction

Road traffic injuries are associated with high rates of disability and represent one of the leading causes of mortality among the active, working-age population [1-5]. In children, they constitute the primary cause of violent death worldwide [6-10]. The occurrence of an adverse outcome in the traumatic process among children injured in road traffic accidents is determined by both clinical-epidemiological and clinical-nosological risk factors.

Contemporary research in this field is predominantly based on a risk-stratified approach, with particular attention given to the assessment of clinical consequential risks. The most severe clinical outcome in injured individuals is fatal outcome [11-18]. Considerable attention is devoted worldwide to pediatric mortality and to the identification of factors influencing the occurrence of adverse outcomes in the traumatic process. A primary focus is placed on mechanisms for reducing mortality in children. One such

mechanism is the risk-based approach, which aligns with the principles of clinical risk management [19-26].

These considerations determine the relevance, scope, and direction of the present study.

Purpose and objectives of the study. To determine and evaluate the clinical consequential risks of fatal outcomes in children injured in road traffic accidents, thereby providing a foundation for the development and implementation of clinical protocols and patient care pathways during the provision of medical care to victims.

Materials and research methods

The study is based on a retrospective analysis of 259 cases of road traffic injury (RTI) in children, forming the primary study cohort. The cohort was selected by irreversible randomization from a larger array of 1671 victims injured in road traffic accidents in rural and urban areas during 2022-2023, stratified by age. Randomization was performed across the age range of 0-18 years, resulting in children comprising 15.50% of the total array of road traffic accident victims. The sample size exceeds the minimum required threshold as determined by the law of large numbers.

The analysis included the main clinical-epidemiological risk factors (gender, age, mode of participation in traffic) and clinical-nosological risk factors (number of damaged anatomical-functional areas [AFA], injury severity, and specific damaged AFA) that contribute to the formation of clinical outcome risk.

Age was categorized as follows: 0-3 years (early preschool period), 3-6 years (preschool period), and 6-18 years (school period). This classification corresponds to social developmental stages and was selected as optimal for the purposes of the study.

Injury severity was assessed using the standardized New Injury Severity Score (NISS).

To ensure the clinical relevance of the study, the influence of epidemiological and nosological characteristics on the risk of adverse outcomes in the course of the traumatic process in injured patients was examined.

Parametric methods were employed for analysis; fractal analysis and the laws of formal logic served as statistical analytical methods. The analysis was performed using computer-based technologies within the Statistica software system.

The study was conducted as part of the research projects «Development of Clinical and Organisational Principles of Functioning, Structure, and Human and Material Resources of the Emergency Medical Care System for Road Traffic Accidents» (applied research, state registration No. 0113U002107, January 2013 – December 2015) and «Development of Contemporary Evidence-Based Principles and Measures of Medical Rehabilitation of Patients Injured in Road Traffic Accidents» (applied research, state registration No. 0116U003044, January 2016 – December 2018).

Research results and their discussion

The most severe consequence of road traffic injury is the risk of an adverse outcome in the traumatic process, namely fatal outcome in the victim.

In the overall study cohort, the clinical consequential risk of death among children injured in road traffic accidents was 0.15 in quantitative terms, corresponding qualitatively to an insignificant risk.

The outcome of the traumatic process is determined by a combination of risk factors, primarily clinical-epidemiological and clinical-nosological.

One of the key clinical-epidemiological risk factors influencing fatal outcome in children after road traffic accidents is gender. The results of the analysis according to the risk factor «gender» are presented in Table 1.

Table 1

Analysis of clinical consequential risks of fatal according to the risk factor «gender»

Risk factor «gender»	Quantitative characterization of risk	Qualitative characterization of risk	Rank
Boys	0.25	significant	1
Girls	0.05	minimal	2

Analysis of the data in Table 1 revealed that the clinical consequential risk of fatal outcome in the traumatic process is five times higher in boys than in girls. Furthermore, the risks differ in both quantitative and qualitative characteristics between boys and girls. This distribution is primarily attributable to physiological and behavioral

differences, with boys tending to engage in more active lifestyles.

Another important risk factor influencing both the occurrence of road traffic injury and the outcome of the traumatic process is the age of the injured child. The results of this analysis are presented in Table 2

Table 2

Analysis of clinical consequential risks of fatal outcome according to the risk factor «age»

Risk factor «age»	Quantitative characterization of risk	Qualitative characterization of risk	Rank
0-3 (early preschool)	0	theoretically impossible	3
3-6 (preschool)	0.14	insignificant	2
6-18 (school age)	0.15	insignificant	1

Analysis of the data in Table 2 demonstrated that in children of preschool and school age, the risk of an adverse outcome in the traumatic process is insignificant in qualitative terms, with quantitative values being closely comparable. In children aged 0-3 years, the risk is theoretically absent. The ratio of maximum to minimum risk is 1.07, indicating low variability in distribution. This

suggests that the occurrence of an adverse outcome is predominantly influenced by other risk factors, primarily the level and quality of medical care. As demonstrated in previous publications [6,7], the factor «mode of participation in traffic» exerts a significant influence on the outcome of the traumatic process in road traffic accident victims. The results of this analysis are presented in Table 3

Table 3

Analysis of clinical consequential risks of fatal outcome according to the risk factor «Participation in traffic»

Risk factor «Participation in traffic»	Quantitative characterization of risk	Qualitative characterization of risk	Rank
Drivers and passengers of two-wheeled vehicles	0.08	minimal	3
Passengers of four-wheeled vehicles	0.11	insignificant	2
Pedestrians	0.23	significant	1

The data in Table 3 indicate that pedestrians have the highest risk of fatal outcome following road traffic injury, ranking first and qualifying as significant risk, consistent with patterns observed in adults. Passengers of four-wheeled vehicles rank second (0.11), corresponding to insignificant risk in qualitative terms. The ratio of maximum to minimum risk is 2.88, indicating moderate variability in distribution and suggesting that the risk factor «mode of participation in traffic» exerts a notable influence on the occurrence of an adverse outcome in the traumatic process.

Clinical-nosological risk factors, including extent of injury and specific damaged anatomical-functional areas, also exert substantial influence on the occurrence of an adverse outcome in the traumatic process, with injury severity playing a decisive role.

The results of the analysis of the risk factor «number of damaged anatomical-functional areas (extent of damage)» are presented in Table 4.

Analysis of the data in Table 4 revealed the following: no clear linear increase in the clinical consequential risk of an adverse outcome occurs with increasing number of damaged areas, indicating the influence of additional risk factors, primarily the quality and level of medical care. In qualitative terms, the risks are minimal or insignificant; in quantitative terms, they range from 0.08 to 0.18. The highest risk (rank 1) is associated with damage to 3 anatomical-functional areas. The lowest risks are associated with damage to 1 and 4 areas (0.08 and 0.09, respectively). The ratio of maximum to minimum risk is 2.25, indicating moderate variability in distribution and confirming the influence of other risk factors on clinical outcome risk.

Table 4

Analysis of clinical consequential risks of fatal outcome according to the risk factor «Number of damaged anatomical and functional areas (extent of damage)»

Risk factor «Extent of lesion»	Quantitative characterization of risk	Qualitative characterization of risk	Rank
1	0.08	minimal	5
2	0.17	insignificant	2
3	0.18	insignificant	1
4	0.09	minimal	4
5	0.15	insignificant	3

One of the clinical-nosological risk factors exerting a pronounced influence on the clinical consequential risk of an adverse outcome in the traumatic process among

road traffic accident victims is the risk factor «damaged anatomical-functional area» (AFA). The data are presented in Table 5.

Table 5

Analysis of clinical consequential risks of fatal outcome according to the risk factor «damaged AFA»

Risk factor «Damaged AFA»	Quantitative characterization of risk	Qualitative characterization of risk	Rank
Head and neck	0.20	significant	3
Spine	0.08	minimal	4
Chest	0.24	insignificant	2
Abdomen	0.33	significant	1
Pelvis	0.33	significant	1
Limbs	0.04	minimal	5

Analysis of the data in Table 5 revealed that the clinical consequential risk of an adverse outcome in the traumatic process ranges from minimal to significant in qualitative terms. Damage to the pelvis and abdomen is associated with the highest quantitative risk (0.33, rank 1) and qualifies as significant risk. This elevated risk is primarily attributable to uncontrolled bleeding and the quality and timeliness of medical care rather than the injury itself. Insignificant risk is observed with damage to the chest (0.24) and head and neck (0.20), likely due to respiratory failure in chest trauma and impairment of vital functions in head injury. The lowest (minimal) risk is recorded for spinal and limb injuries (0.08 and 0.04, respectively). The ratio of minimum to maximum

risk is 8.25, indicating high variability in distribution and confirming the substantial influence of the risk factor «damaged AFA» on the formation of clinical consequential risk of an adverse outcome in children injured in road traffic accidents.

An equally important risk-creating factor that has a decisive influence on the formation of the clinical effective risk of a negative outcome of the traumatic process is «severity of injury». The results of such an analysis are given in Table 6.

An equally important risk factor with decisive influence on the formation of clinical consequential risk of an adverse outcome is severity of injury. The results of this analysis are presented in Table 6.

Table 6

Analysis of clinical consequential risks of fatal outcome according to the risk factor «severity of injury»

Risk factor «severity of injury» (according to NISS)	Quantitative characterization of risk	Qualitative characterization of risk	Rank
Up to 16 points	0	theoretically impossible	5
16-24 points	0.01	minimal	4
25-34 points	0.19	insignificant	3
35-44 points	0.37	significant	2
45-75 points	0.81	disastrous	1

Analysis of the data in Table 6 revealed a clear linear trend: the quantitative indicator of the clinical consequential risk of an adverse outcome in the traumatic process increases with increasing injury severity as assessed by the standardized New Injury Severity Score (NISS). In qualitative terms, the risk ranges from theoretically impossible (NISS ≤ 16 points) to catastrophic (NISS 45-75 points). The ratio of maximum to minimum risk is 81, indicating very high variability in distribution and confirming the strong dependence of clinical consequential risk of an adverse outcome on injury severity.

The data demonstrate that clinical-epidemiological and clinical-nosological risk factors exert varying degrees of influence on the formation of clinical consequential risk of an adverse outcome in the traumatic process among children injured in road traffic accidents. The most substantial effects are observed for severity of the injury, specific damaged anatomical-functional areas, and mode of participation in traffic.

Conclusions

1. The clinical consequential risk of an adverse outcome in the traumatic process among children with road traffic injuries is multifactorial, resulting from the combined influence of multiple risk factors, with an overall risk level that is generally low (0.15), although ranging from theoretically absent (0) to catastrophic (0.81).

References:

1. Gu D, Ou S, Liu G. Global burden of road injuries and their attributable risk factors from 1990 to 2021: A systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Prev Med Rep.* 2025 Mar 27;53: 103051. doi: 10.1016/j.pmedr.2025.103051. PMID: 40235577; PMCID: PMC11997400.

2. Both clinical-epidemiological and clinical-nosological risk factors contribute to the formation of this risk, but with differing intensities.

3. Among clinical-epidemiological factors, mode of participation in traffic exerts the greatest influence; among clinical-nosological factors, injury severity is predominant.

4. The highest risk of an adverse outcome is observed in boys (significant risk), school-aged (insignificant risk) and pedestrians (significant risk).

Prospects for further research. Based on the present findings and previous studies, future work will focus on the development of a risk-stratified model for road traffic injuries in children.

Contribution of co-authors to the preparation of materials for the scientific article: S. Guriev – concept and design of the study; V. Kushnir – data analysis, text writing; N. Iskra – processing of materials; V. Grebenyuk – data collection, information analysis; O. Solovyov – collection and processing of research materials.

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

Use of Artificial Intelligence. Artificial Intelligence methods were not used in conducting scientific research and preparing the material for this article.

Sources of funding. This research was self-financed.

2. Ahmed SK, Mohammed MG, Abdulqadir SO, El-Kader RGA, El-Shall NA, Chandran D, Rehman MEU, Dhama K. Road traffic accidental injuries and deaths: A neglected global health issue. *Health Sci Rep.* 2023 May 2;6(5): e1240. doi: 10.1002/hsr.1240. PMID: 37152220; PMCID: PMC10154805.
3. Ozturk EA. Burden of deaths from road traffic injuries in children aged 0-14 years in Turkey. *East Mediterr Health J.* 2022;28(4):272-80. DOI: <https://doi.org/10.26719/emhj.22.013>. PMID: 35545908.
4. Padonou C, Bognon G, Alihonou F, Zohoun L, Bavi S, Sagbo G. Factors Associated with Home Accidents in Childhood at Regional Teaching Hospital of Oueme Plateau. *Open J Ped.* 2022;12(2):358-63. DOI: <https://doi.org/10.4236/ojped.2022.122040>
5. Popa S, Ciongradi CI, Sarbu I, Bica O, Popa IP, Bulgaru-Iliescu D. Traffic Accidents in Children and Adolescents: A Complex Orthopedic and Medico-Legal Approach. *Children (Basel).* 2023;10(9):1446. DOI: <https://doi.org/10.3390/children10091446>. PMID: 37761407; PMCID: PMC10527870.
6. Guryev S, Kushnir V, Grebeniuk V, Volianskyi P. Evaluation of the clinical and epidemiological characteristics of road traffic injuries in children as a medical and sanitary consequence of a man-made emergency. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 2023;13(4):78-83. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.10>
7. Guryev S, Kushnir V, Grebeniuk V. Assessment of the clinical and nosological characteristics of traffic injuries in children as a medical and sanitary consequence of a man made emergency situation. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 2024;14(1):113-8. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.16>
8. Deresse E, Komicha MA, Lema T, Abdulkadir S, Roba KT. Road traffic accident and management outcome among in Adama Hospital Medical College, Central Ethiopia. *Pan Afr Med J.* 2021 Feb 19;38:190. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.190.11650> PMID: 33995796; PMCID: PMC8106795.
9. Naqvi G, Johansson G, Yip G, Rehm A, Carrothers A, Stohr K. Mechanisms, patterns and outcomes of paediatric polytrauma in a UK major traumacentre. *Ann Royal Coll Surg Engl.* 2016;99(1):39-45. DOI: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0222>
10. Nunez-Samudio V, Mayorga-Marin F, Lopez Castillo H, Landires I. Epidemiological Characteristics of Road Traffic Injuries Involving Children in Three Central American Countries, 2012-2015. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;18(1):37. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18010037>. PMID: 33374643; PMCID: PMC7793503.
11. Mirahmadizadeh A, Hemmati A, Zahmatkesh S, Saffari M, Bagheri P. Incidence of accidents and injuries in children under 6 years old in southern Iran: a population-based study. *J Inj Violence Res.* 2020;12(2). DOI: <https://doi.org/10.5249/jivr.v12i2.1280>. PMID: 32475960.
12. Singh D, Singh SP, Kumaran M, Goel S. Epidemiology of road traffic accident deaths in children in Chandigarh zone of North West India. *Egypt J Forensic Sci.* 2016;6(3):255-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejfs.2015.01.008>
13. Taye A, Ayalew T, Zeleke B, Bante A, Endale A. Magnitude of mortality and associated factors among road traffic accident victim children admitted in East and West Gojjam Zone specialized public hospitals Northwest, Ethiopia. *BMC Pediatr.* 2025;25(1):135. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05314-9>. PMID: 39994643; PMCID: PMC11852557.
14. Farahnaz E, Masoud S, Taha M, Fereshte K, Zarnaq Rahim K. Factors Affecting Children's Mortality Due to Traffic Accidents Using Haddon Model and Statistical Process Control in Ardabil Province, Iran. *Health Scope.* 2022;11(3): e120953. DOI: <http://dx.doi.org/10.5812/jhealthscope-120953>
15. Seresirikachorn K, Singhanetr P, Soonthornworasiri N, Amornpetchsathaporn A, Theeramunkong T. Characteristics of road traffic mortality and distribution of healthcare resources in Thailand. *Sci Rep.* 2022;12(1):20255. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24811-4>. PMID: 36424407; PMCID: PMC9686261.
16. Lee YY, Fang E, Weng Y, Ganapathy S. Road traffic accidents in children: the 'what', 'how' and 'why'. *Singapore Med J.* 2018;59(4):210-6. DOI: <https://doi.org/10.11622/smedj.2017114>. PMID: 29214322; PMCID: PMC5915638.
17. Ghiasvand H, Roshanfekr P, Ali D, Ardakani HM, Stephens AN, Armoon B. Determinants of road traffic injuries in Iranian children; results from a National Representative Demographic- Health Survey 2010. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):231. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02127-4>. PMID: 32429865; PMCID: PMC7236294.
18. Goniewicz K, Goniewicz M, Powlowski W, Fiedor P, Lasota D. Risk of road traffic accidents in children *Medical Studies/Studia Medyczne* 2017;33(2):155-60 DOI: <https://doi.org/10.5114/ms.2017.68712>
19. Goodacre S. Using clinical risk models to predict outcomes: what are we predicting and why? *Emerg Med J.* 2023;40(10):728-30. DOI: <https://doi.org/10.1136/emered-2022-213057>. PMID: 37468227.
20. Gwak SY, Kim K, Lee HJ, Cho IS, Hong GR, Ha JW, et al. Clinical outcomes according to clinical and surgical risk scores for tricuspid regurgitation. *European Heart Journal.* 2024;45: ehae666.1857. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.1857>
21. Walker RJ, Williams JS, Linde S, Egede LE. Social Risk and Clinical Outcomes Among Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2024;7(8): e2425996. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.25996>. PMID: 39207760; PMCID: PMC11362860.
22. Guryev SO, Kushnir VA, Solovyov OS. Clinical effective risks of mortality in road traffic injury victims depending on the severity of damage. *Paediatric Surgery. Ukraine.* 2024;1:57-61. DOI: <https://doi.org/10.15574/PS.2024.82.57>.
23. Kamabu K, La O Soria J, Tumwesigye D, Okedi XF, Kyomukama L, Muhumuza J, et al. 24 h mortality and its predictors among road traffic accident victims in a resource limited setting; a multicenter cohort study. *BMC Surg.* 2023;23(1):97. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-023-02011-9>. PMID: 37101207; PMCID: PMC10131391.
24. Theofilatos A, Antoniou C, Yannis G. Exploring injury severity of children and adolescents involved in traffic crashes in Greece. *J Traffic Transp Engin (English Edition).* 2021;8(4):596-604. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtte.2020.07.005>
25. Aydogdu ZA, Ateş E, Set T. Assessment of mothers' measures against home accidents for 0-6-year-old children. *Turk Pediatrik Ars.* 2019;54(3):149-56. DOI: <https://doi.org/10.14744/turkpediatrics.2019.64614>. PMID: 31619926; PMCID: PMC6776450.
26. Batailler P, Hours M, Maza M, Charnay P, Tardy H, Tournier C, et al. Health status recovery at one year in children injured in a road accident: a cohort study. *Accid Anal Prev.* 2014;71:267-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aap.2014.06.001>. PMID: 24956131.

КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИВНІ РИЗИКИ ВИНИКНЕННЯ ЛЕТАЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТУ В ДІТЕЙ УНАСЛІДОК ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНИХ ПРИГОД

С. О. Гур'єв¹, В. А. Кушнір¹, Н. І. Іскра², В. І. Гребенюк³, О. С. Соловійов¹

Державний заклад «Український науково практичний центр екстреної медичної допомоги
та медицини катастроф МОЗ України»¹

(м. Київ, Україна),

Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика²

(м. Київ, Україна),

Буковинський державний медичний університет³

(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Травмування населення внаслідок дорожньо-транспортних пригод призводять до високої інвалідизації та є однією з основних причин смертності серед найбільш активного, працездатного населення, а у дітей – провідною причиною насильницької смерті в усьому світі.

Мета дослідження. Визначити та оцінити клінічні результативні ризики виникнення летального результату в дітей, які отримали пошкодження в результаті дорожньо-транспортної пригоди, як фундаментальної підстави розробки та формування клінічних протоколів та клінічних маршрутів пацієнта в процесі надання медичної допомоги постраждалим.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження ґрунтується на ретроспективному вивченні та аналізі 259 випадків дорожньо-транспортної травми (ДТТ) у дітей, що сформувало загальний масив вивчення. Масив вивчення формувався методом беззворотної рандомізації з масиву 1671 постраждалих, які отримали травми унаслідок ДТП в сільській та міській місцевості у 2022-2023 роках, за ознакою віку. Дане дослідження проведено відповідно до вимог та критеріїв доказової медицини з дотриманням вимог Гельсінської декларації, схвалено комісією з біоетики ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» МОЗ України. Для забезпечення клінічної спрямованості дослідження було вивчено вплив епідеміологічних та нозологічних ознак на ризик виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу в постраждалих. Методами аналізу були параметричні, методами статистичного аналізу – фрактальний аналіз, закони формальної логіки. Аналіз проводився за допомогою комп'ютерних технологій у системі Statistica. Дослідження проведено у межах виконання науково-дослідної роботи «Розробити клініко-організаційні принципи функціонування, структуру та кадрово-матеріальний ресурс системи надання екстреної медичної допомоги при дорожньо-транспортних пригодах» (прикладне дослідження, № ДР: 0113U002107, термін виконання січень 2013 рік – грудень 2015 рік) та науково-дослідної роботи «Розробити сучасні науково-обґрунтовані принципи та заходи медичної реабілітації постраждалих внаслідок дорожньо-транспортних пригод» (прикладне дослідження, № ДР: 0116U003044, термін виконання січень 2016 рік – грудень 2018 рік).

Результати. В результаті даного дослідження встановлено, що на клінічний результативний ризик виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу мають вплив як клініко-епідеміологічні, так і клініко-нозологічні ризикотворюючі фактори, але даний вплив має різну інтенсивність. Найбільш виражений вплив мають такі ризикотворюючі фактори, як «тяжкість пошкодження», «пошкоджена анатомо-функціональна ділянка», «ознака участі в русі». Менш виражений вплив мають такі ризикотворюючі фактори, як «кількість пошкоджених анатомо-функціональних ділянок», «стать постраждалого», «вік постраждалого». Найбільший ризик виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу мають хлопчики (ризик суттєвий). За ознакою участі в русі «пішоходи» – ризик суттєвий; за ризикотворюючим фактором «кількість пошкоджених анатомо-функціональних ділянок» при пошкодженні двох, трьох та п'яти АФД (ризик несуттєвий); за ознакою «пошкодженої АФД» таз та живіт (ризик суттєвий); за шкалою NISS більше 35 балів ризик суттєвий, а при більше 45 балів катастрофічний.

Висновки: 1. Клінічний результативний ризик виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу в постраждалих дітей з дорожньо-транспортною травмою є багатокомпонентним, що виникає під впливом низки ризикотворюючих факторів та в цілому є несуттєвим 0,15, хоча коливається від теоретично неможливого (0) до катастрофічного (0,81). 2. На формування клінічного результативного ризику виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу в постраждалих дітей унаслідок дорожньо-транспортної травми мають вплив як клініко-епідеміологічні, так і клініко-нозологічні ризикотворюючі фактори, але в різному ступені. 3. Серед клініко-епідеміологічних ризикотворюючих факторів найбільший вплив має ознака участі в русі, а серед клініко-нозологічних – тяжкість пошкодження. 4. Найбільший ризик виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу за гендерною ознакою мають хлопчики (ризик суттєвий), за ознакою віку – у шкільному віці (ризик несуттєвий), а за ознакою участі у русі пішохід (ризик суттєвий).

Ключові слова: дорожньо-транспортна пригода; дорожньо-транспортна травма; діти; клінічні результативні ризики; летальність.

Contact Information:

S. Guryev – MD, Doctor of Sci (Med), Professor, Deputy Director for Research, State Institution «Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: gurevsergej1959@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-945X>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=60079904400>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AFH-9593-2022>

Контактна інформація:

Гур'єв С.О. – д.мед.н., професор, заступник директора з наукової роботи Державного закладу «Український науково – практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (м. Київ, Україна)

e-mail: gurevsergej1959@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-945X>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=60079904400>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AFH-9593-2022>

V. Kushnir – MD, Doctor of Sci (Med), Chief Researcher State Institution «Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: kv78@i.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4569-7246>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57826024900>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ID PLR-9228-2026>

N. Iskra – MD, Doctor of Sci (Med), Professor, Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Training Shupyk National Public Health University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: natisat95@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5976-3625>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=23473273500>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/PLS-2328-2026>

V. Grebeniuk – MD, PhD (Med), Associate Professor of the Department of Surgery № 2 Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: wlad.grebeniuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3243-8299>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191075744>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ID D-4190-2017>

O. Soloviyov – MD, Doctor of Sci (Med), Professor, Chief Researcher State Institution «Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

e-mail: a.soloviov71@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6615-4868>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57208746322>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/FWT-8735-2022>

Кушнір В. А. – д.мед.н., с.н.с., головний науковий співробітник Державного закладу «Український науково – практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (м. Київ, Україна)

e-mail: kv78@i.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4569-7246>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57826024900>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ID PLR-9228-2026>

Іскра Н. І. – д.мед.н., професор, професор кафедри медицини катастроф та військової підготовки Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)

e-mail: natisat95@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5976-3625>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=23473273500>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/PLS-2328-2026>

Гребенюк В. І. – к.мед.н., доцент кафедри хірургії № 2 Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: wlad.grebeniuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3243-8299>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191075744>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ID D-4190-2017>

Соловійов О. С. – д.мед.н., професор, головний науковий співробітник Державного закладу «Український науково – практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (м. Київ, Україна)

e-mail: a.soloviov71@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6615-4868>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57208746322>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/FWT-8735-2022>

Received by the editorial office: 29 July 2025.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



UDC: 340.6+616-001-053.2:656.08

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.12

ALGORITHM FOR PREDICTING RISKS
OF CHILD PASSENGER INJURIES IN VARIOUS
TRAUMA SCENARIOS INSIDE AN AUTOMOBILEYu. Kotsiubynska, N. Kozan,
V. Chadiuk, M. YurakIvano-Frankivsk National Medical University
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)**Summary.**

Road traffic accidents remain a leading cause of mortality and disability among children worldwide and represent a major public health concern. The anatomical and physiological characteristics of the paediatric body – including a relatively larger head-to-body ratio, incomplete development of the musculoskeletal system, and insufficient myelination of the central nervous system – render children particularly susceptible to mechanical injuries in automobile collisions. This vulnerability underscores the need for effective preventive strategies and reliable risk assessment tools.

Objective: To develop and validate a mathematical algorithm for predicting injury risks to child passengers in automobile collisions, accounting for age, anthropometric characteristics, and use of child restraint systems.

Materials and Methods: A retrospective analysis was performed of 218 cases of child passenger injuries involving individuals aged 29 days to 18 years during the period 2014-2024. Data collected included age, sex, anthropometric parameters, type and correctness of child restraint system use, road traffic accident characteristics, and severity of traumatic injuries. The study was conducted in accordance with basic bioethical principles. Statistical methods applied were Spearman correlation analysis, multiple regression, discriminant analysis, and receiver operating characteristic (ROC) analysis.

Results and Discussion: A statistical model with high predictive performance was developed ($R^2 = 0.738$, $p < 0.001$). Correct use of child restraint systems was found to reduce the risk of severe injuries by 71% ($\beta = -0.508$, $p < 0.001$). The area under the ROC curve was 0.912, with model sensitivity of 86.8%, specificity of 81.5%, and overall classification accuracy of 84.2%. The high validity metrics support recommendation of the model for practical application.

Conclusion: The developed algorithm enables highly accurate assessment of individual risk of injury to child passengers and can be implemented in pediatric practice and forensic medical examination.

Keywords: Risk Prediction; Child Trauma; Automobile Trauma; Child Restraint Systems; Multiple Regression; Discriminant Analysis; Anthropometric Parameters.

Introduction

Road traffic accidents (RTAs) remain one of the leading causes of mortality and disability among children worldwide and represent a major challenge for contemporary pediatrics, pediatric traumatology, and forensic medicine [1,2]. According to the World Health Organization, more than 1 million children under 18 years of age die annually from road traffic injuries, while millions more sustain injuries of varying severity [3].

In European Union countries, the adoption of modern child restraint standards (ECE R129 [i-Size] and ECE R44) has been associated with a decrease in fatal outcomes among child passengers and an increase in appropriate child car seat utilization.

In Ukraine, recent regulatory changes have specified the mandatory use of child restraint systems for children up to 150 cm in height during car travel.

Nevertheless, national data on compliance with these requirements and on the incidence of severe injuries among child passengers remain limited, underscoring the need for the present study aimed at developing a risk prediction algorithm.

In Ukraine, child passengers account for 45% to 52% of all injured children in road traffic accidents [4-7]. Over the past five years, the proportion of child passengers among injured children has increased from 42% in 2018 to 52% in 2023 [8,9].

Frontal collisions, which constitute 56-62% of all RTAs involving child passengers, are associated with particularly severe outcomes [8,9]. At an impact speed of 50 km/h,

a child weighing 15 kg generates an approximate impact load of 375 kg [10].

Anatomical and physiological characteristics of children render them particularly susceptible to traumatic forces in automobile collisions. These include a disproportionately large head-to-body mass ratio (approximately 25% of total body weight in infants versus 6% in adults), underdeveloped cervical musculature, and incomplete skeletal ossification [11].

Incomplete bone tissue formation leads to specific injuries: greenstick fractures, epiphysiolysis, growth zone damage. The elasticity of ribs and cartilaginous connections determines the risk of internal organ damage even in the absence of fractures [12].

Incomplete ossification predisposes paediatric patients to distinctive injury patterns, including greenstick fractures, epiphysiolysis, and physeal injuries. Furthermore, the increased compliance of the rib cage and costal cartilages heightens the risk of intrathoracic and intra-abdominal organ injury in the absence of rib fractures [12].

International investigations have demonstrated that misuse of child restraint systems (CRS) occurs in 46-73% of cases. Predominant errors encompass selection of age-inappropriate restraints (32%), improper installation or securement (28%), premature transition to forward-facing orientation (24%), and incorrect routing or positioning of the harness or seat belt (19%) [13].

The application of multivariate statistical techniques facilitates the construction of individualized predictive

models, which are indispensable for effective injury prevention strategies, optimization of clinical management, and enhancement of forensic medical assessments [14].

Objective: to develop and validate a mathematical algorithm for predicting the risk of injury to child passengers in automobile collisions, incorporating the utilization of passive and active restraint systems, through multivariate statistical analysis.

Materials and Methods. A retrospective analysis was conducted on 218 cases of injuries sustained by child passengers aged 29 days to 18 years during the period 2014-2024. Data were retrieved from the Communal Non-Commercial Enterprise «Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital» and the State Institution «Ivano-Frankivsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination.»

Inclusion criteria comprised: age between 29 days and 18 years, documented injury as a vehicle passenger, availability of comprehensive medical documentation, and informed consent provided by parents or legal guardians. The study protocol received approval from the institutional bioethics committee (protocol No. 12, dated 15 March 2024).

Study participants were allocated to the following age-stratified groups: group 1 (29 days-1 year) – 23 children;

group 2 (1-3 years) – 28 children; group 3 (4-7 years) – 29 children; group 4 (7-11 years) – 32 children; group 5 (12-18 years) – 35 children. The control group consisted of 32 individuals aged 18-59 years. The total number of child passengers analysed was 218.

Investigative methods included morphometric assessment of injuries, diagnostic imaging modalities (radiography, computed tomography, magnetic resonance imaging), Spearman correlation analysis, multiple regression, discriminant analysis, receiver operating characteristic (ROC) analysis, k-fold cross-validation (k=10). A threshold for statistical significance was established at $p < 0.05$.

The degree of injury severity was determined in accordance with the «Rules for Forensic Medical Determination of the Severity of Bodily Injuries,» as approved by Order No. 6 of the Ministry of Health of Ukraine dated 17 January 1995 [15].

Results and Discussion. The structure of the study sample is presented in Table 1.

Spearman correlation analysis identified several statistically significant associations (Table 2). The strongest inverse correlation was observed between correct use of child restraint systems and injury severity ($r = -0.71$, $p < 0.001$).

Table 1

Characteristics of Study Groups

Group	Age	n	Boys	Girls
1	29 days-1 year	23	12 (52%)	11 (48%)
2	1-3 years	28	14 (50%)	14 (50%)
3	4-7 years	29	15 (52%)	14 (48%)
4	7-11 years	32	16 (50%)	16 (50%)
5	12-18 years	35	18 (51%)	17 (49%)
Control	18-59 years	32	16 (50%)	16 (50%)
Total	–	218	115 (53%)	103 (47%)

Table 2

Results of Correlation Analysis

Parameters	r	p	Interpretation
Age – Injury severity	-0.66	<0.001	Strong inverse
Correct use – Injury	-0.71	<0.001	Strong inverse
Height – Head injuries	-0.51	<0.001	Moderate inverse
Correct use – Neck injuries	-0.57	<0.001	Moderate inverse
Age – Thoracoabdominal injuries	-0.42	0.003	Moderate inverse
Type of protection – Injury severity	-0.47	<0.001	Moderate inverse

Child age exhibited a strong inverse correlation with injury severity ($r = -0.66$, $p < 0.001$), indicating greater vulnerability among younger children. The heatmap of the correlation matrix (Fig. 1) provides a visual representation of the interrelationships among all examined variables.

A multiple linear regression equation was developed:

$$Y = 0.842 - 0.044 \times X_1 - 0.0031 \times X_2 - 0.037 \times X_3 - 0.508 \times X_4,$$

where Y represents the predicted probability of severe injury, X_1 is age (years), X_2 is height (cm), X_3 is type of restraint system

(coded 0-4), X_4 is correctness of use (coded 0-1). Model fit statistics: $F = 263.18$; $p < 0.001$; $R^2 = 0.738$ (Table 3).

Correctness of use has the greatest impact ($\beta_4 = -0.508$, $p < 0.001$), corresponding to a 71% reduction in the risk of severe injuries. Each additional year of age was associated with a 4.4% reduction in risk.

Correct use of child restraint systems exerted the predominant protective effect ($\beta = -0.508$, $p < 0.001$), equivalent to a 71% decrease in the risk of severe injuries.

Wilks' lambda value of 0.312 indicated indicates high classification quality (Table 4).

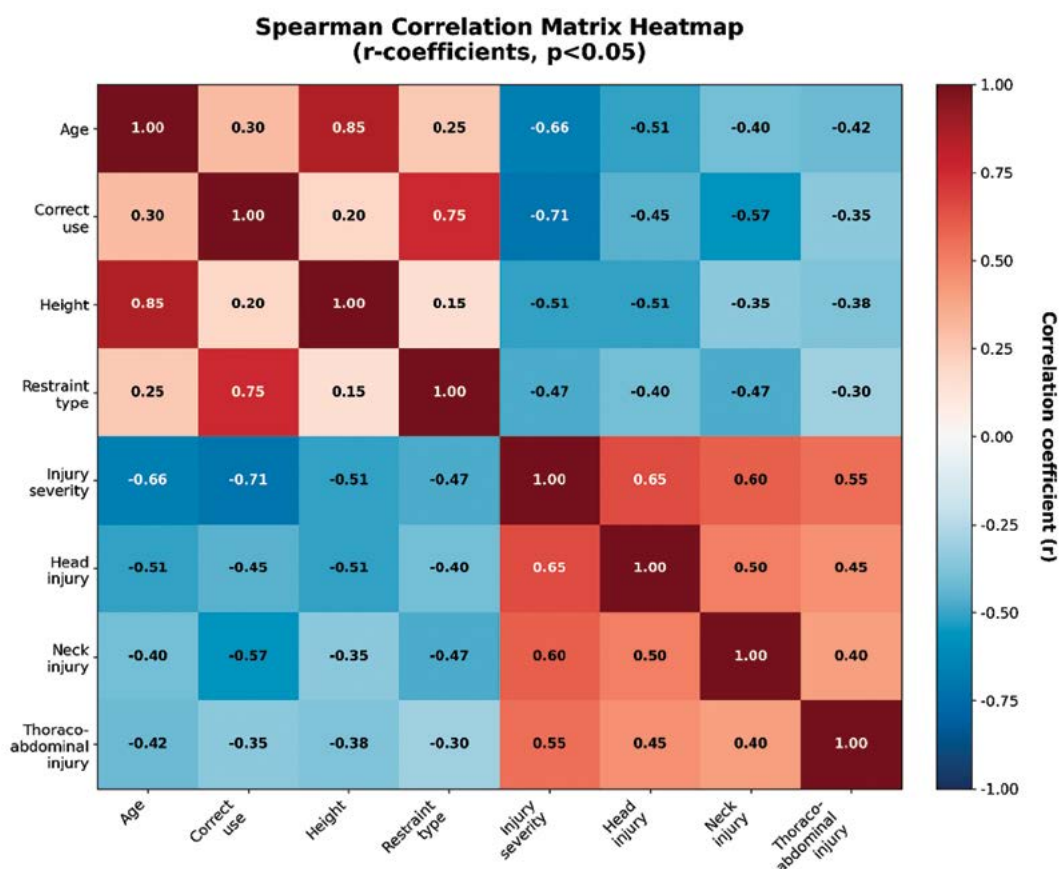


Fig. 1. Heat map of Spearman's correlation matrix. Red indicates a negative correlation, blue indicates a positive correlation. The intensity of the colour corresponds to the strength of the correlation. The strongest inverse correlation was found between the correct use of protective equipment and the severity of traumatic injuries ($r = -0.71$, $p < 0.001$).

Table 3

Multiple Regression Coefficients

Predictor	β	SE	t	p	95% CI
Constant (β_0)	0.842	0.056	15.04	< 0.001	0.732-0.952
Age (β_1)	-0.044	0.003	-14.67	< 0.001	-0.050-0.038
Height (β_2)	-0.0031	0.0004	-7.75	< 0.001	-0.004-0.002
Type of protection (β_3)	-0.037	0.006	-6.17	< 0.001	-0.049-0.025
Correctness (β_4)	-0.508	0.026	-19.54	< 0.001	-0.559-0.457

Table 4

Results of Discriminant Analysis

Indicator	Value	95% CI
Wilks' lambda	0.312	0.289-0.335
Classification quality, %	84.2	79.8-88.6
Sensitivity, %	86.8	82.1-91.5
Specificity, %	81.5	76.8-86.2
AUC	0.912	0.883-0.941
Positive predictive value, %	85.1	80.5-89.7
Negative predictive value, %	83.6	79.1-88.1
Cross-validation (k=10), %	84.0 $\pm$ 2.5	81.5-86.5

The diagnostic performance of the prognostic model is illustrated in Fig. 2. All metrics surpassed the acceptability

threshold of 80%, confirming the model's high diagnostic utility.

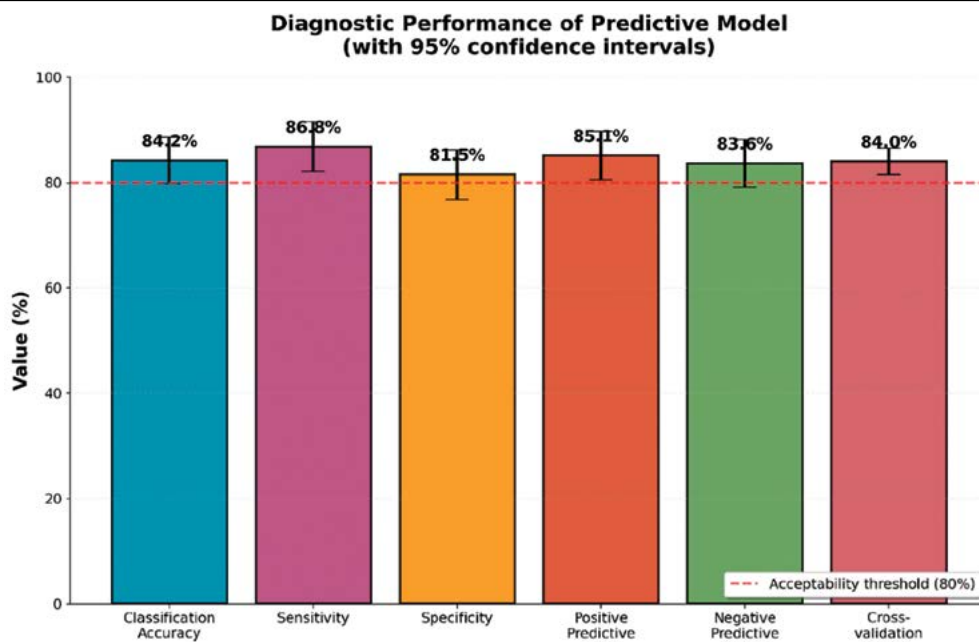


Fig. 2. Diagnostic performance metrics of the prognostic model with 95% confidence intervals. Overall classification accuracy is 84.2% (95% CI: 79.8-88.6%). The model e a balanced relationship between sensitivity (86.8%) and specificity (81.5%). Cross-validation (k=10) verified result stability (84.0±2.5%).

ROC analysis: AUC=0.912 (excellent predictive ability). Cross-validation confirmed model stability (84.0±2.5%). Age-stratified analysis of injury severity

revealed a statistically significant inverse association with increasing child age ($r = -0.66$, $p < 0.001$), corroborating the heightened vulnerability of younger children (Fig. 3).

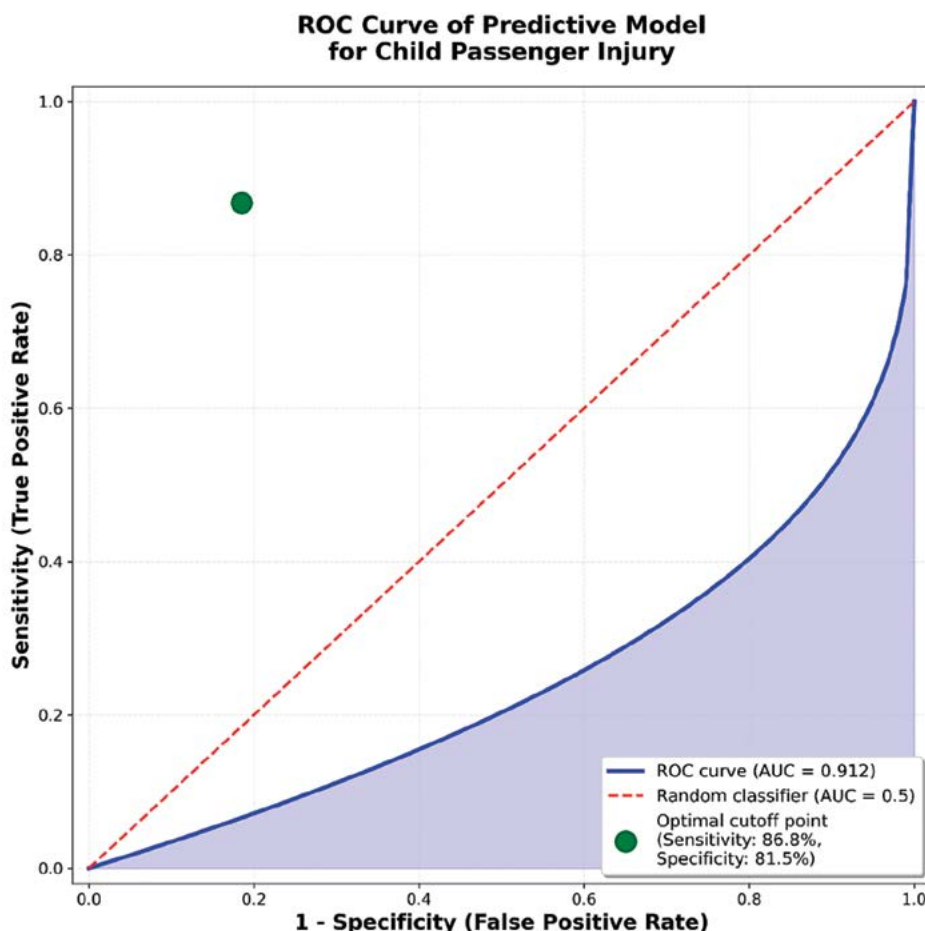


Fig. 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve of the predictive model for child passenger injuries. The area under the curve (AUC) is 0.912 (95% CI: 0.883-0.941), which indicative of excellent classification quality. The optimal cutoff point (marked in green) corresponds to sensitivity of 86.8% and specificity of 81.5%.

A comprehensive algorithm for predicting the severity of traumatic injuries in child passengers of vehicles was developed on the basis of a retrospective analysis of 218 documented road traffic accident cases involving child passengers. Statistical validation of the developed model demonstrated high predictive performance, with a coefficient of determination $R^2=0.738$ at a statistical significance level of $p < 0.001$, indicating that approximately 74% of the variability in injury severity can be accounted for by the included predictors. The diagnostic value of the algorithm is confirmed by the area under the ROC curve ($AUC=0.912$), reflecting model excellent classification performance and its capacity to discriminate between different levels of injury severity.

Discriminant analysis applied to evaluate the classification properties of the algorithm revealed high discriminatory quality across severity groups, as evidenced by a Wilks' lambda value of 0.312, which indicates substantial between-group differences.

Overall classification accuracy reached 84.2%, with sensitivity of 86.8% (demonstrating the model's strong ability to correctly identify cases of severe injury) and specificity of 81.5% (confirming reliable detection of less severe cases). These performance metrics reflect a well-balanced model suitable for implementation in routine clinical and forensic settings.

A central finding of the study was the substantial protective effect associated with correct use of child restraint systems and seat belts. Multiple regression analysis indicated that proper application of passive restraint devices was associated with a 71% reduction in the risk of severe traumatic injuries (standardized coefficient $\beta = -0.508$, $p < 0.001$). This result carries significant implications for the development of targeted prevention strategies and underscores the necessity of strict adherence to child passenger safety regulations. The finding highlights the critical importance of educational initiatives directed at parents and caregivers to promote both the mandatory and correct use of age-appropriate restraint systems across all paediatric age groups.

Correlation analysis identified several statistically significant associations among key injury-related variables. A strong inverse correlation was observed between child age and injury severity ($r = -0.66$, $p < 0.001$), corroborating the increased vulnerability of younger children owing to their anatomical and physiological characteristics, including lower body mass, disproportionately large head size, immature musculoskeletal development, and incomplete myelination of the central nervous system. An even stronger inverse correlation was found between correct use of restraint devices and injury severity ($r = -0.71$, $p < 0.001$), further reinforcing the pivotal role of appropriate passive safety measures in preventing the most severe consequences of road traffic accidents involving child passengers.

The results demonstrate high predictive performance of the proposed algorithm for severe injury risk assessment in child passengers ($R^2 = 0.738$; $AUC = 0.912$; overall classification accuracy 84.2%; sensitivity 86.8%; specificity 81.5%). Correct application of child restraint systems exerts the predominant protective effect ($\beta = -0.508$;

approximate risk reduction 71%). These findings align with international data indicating that proper child car seat use reduces fatal outcome risk by approximately 71% in infants and 54% in children aged 1-4 years. The association confirms the causal role of correct restraint application in preventing severe injuries, particularly in frontal collisions, the predominant injury mechanism in the paediatric population [16]. The present study extends conventional regulatory frameworks (ECE R44/04; ECE R129 i-Size) by providing a quantitative, individualized risk assessment that integrates age, anthropometric parameters, type and correctness of child restraint system use. The approach yields a clinically and forensically applicable tool [17].

The discriminatory performance of the developed model is comparable to or exceeds that reported for contemporary machine-learning approaches in related fields of paediatric trauma and neurology, where AUC typically ranges from 0.84 to 0.87 when predicting adverse outcomes (seizures in paediatric intensive care units, mortality, or functional scales in paediatric traumatic brain injury) [18].

Analysis confirmed an age-related gradient in injury risk, with a strong inverse correlation between age and injury severity. This finding is biomechanically consistent with the established vulnerability of younger children, which results from a disproportionately large head-to-body mass ratio, relative head size, immaturity of cervical musculature, and incomplete skeletal ossification. These characteristics increase the likelihood of craniocervical and thoracoabdominal injuries under equivalent collision forces. The predominant influence of correct child restraint system use corresponds to the high documented prevalence of misuse (incorrect selection, installation, or harness positioning), especially in transitional age groups. The data highlight the need for targeted educational interventions and technical advancements, including ISOFIX systems and anti-misuse designs, to minimize installation errors.

From a regulatory perspective, the findings provide empirical support for full the implementation and enforcement of UNECE Regulation R129 (i-Size), specifically mandatory rear-facing restraint until at least 15 months of age and ISOFIX anchorage requirements. Both provisions reduce misuse rates and enhance real-world effectiveness of child restraint systems. Combined with sustained national campaigns to promote child passenger safety – analogous to effective seat belt compliance programmes for adults – such measures can substantially decrease the incidence and severity of paediatric road traffic injuries.

The retrospective cohort design imposes certain limitations. Detailed collision kinematics (vehicle speed, impact direction, relative vehicle mass), subtypes of impact forces, and precise real-world misuse scenarios (incorrect restraint angles, insufficient belt tension, premature transition to booster seats) were not incorporated. These factors may exert substantial modifying effects on injury risk profiles. Prospective, multicentre studies with standardized collection of road traffic accident kinematic data, implementation of photodocumentation and telemetry protocols, and external validation on independent samples are required to enhance model transportability and to facilitate the development of practical nomograms or risk calculators suitable for clinical and forensic medical applications.

The presented model, derived from the analysis of 218 documented cases and providing quantitative confirmation of the protective effect of correctly applied child restraint systems, establishes a foundation for the integration of risk-stratified protocols into pediatric care and forensic medical examination. Such integration may span early triage, retrospective reconstruction of road traffic accident circumstances, and elucidation of causal relationships between the use or non-use of protective systems and outcomes affecting the child's life and health.

Conclusion

The developed prognostic algorithm demonstrates considerable potential for implementation in healthcare facilities at various levels and may be incorporated into clinical decision support systems during the provision of emergency medical care to children injured in road traffic accidents. Application of the algorithm in pediatric practice would optimize prehospital triage, enable more rational allocation of resources, enhance the accuracy of initial diagnosis, and support timely decisions regarding patient routing to specialized trauma centres. Concurrently, the algorithm holds substantial value for forensic medical examination by enabling objective evaluation of the correspondence between the nature and severity of traumatic injuries and the circumstances of the road traffic accident, determination of causal links between the use or non-use of restraint devices and adverse outcomes, and provision of a scientifically substantiated basis for expert conclusions in cases involving violations of child passenger safety regulations.

Prospects for further research. Prospects for further research include the development of mechanisms for implementing the proposed prognostic algorithm in the activities of practical healthcare institutions to improve the

effectiveness of medical care for paediatric patients in road traffic accidents, as well as for use in conducting relevant forensic medical examinations.

Author Contributions: Yu. Kotsyubynska – conceptualization of the study, methodology development, formulation of aims and objectives, scientific supervision, writing and editing of the original manuscript, overall responsibility for the integrity of the research; N. Kozan – scientific consultation and supervision, validation of methodological approaches, critical review and editing of the manuscript, verification of results in accordance with forensic medicine practice standards; V. Chadiuk – collection and formation of the primary database (218 clinical cases), processing of medical documentation, formal statistical analysis (Spearman correlation analysis, multiple regression, discriminant analysis, ROC analysis), preparation of tables and figures, writing of the «Materials and Methods» and «Results» sections; M. Yurak – clinical interpretation of results from the perspective of internal medicine and paediatrics, data collection from the Municipal Non-Profit Enterprise «Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital», participation in critical review and editing of the manuscript.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Use of Artificial Intelligence. In the preparation of this article, artificial intelligence tools were used solely for machine translation of selected portions of the text from Ukrainian into English.

Source of funding: The study was self-financed by the authors.

References:

1. Ishii W, Hitosugi M, Baba M, Kandori K, Arai Y. Factors Affecting Death and Severe Injury in Child Motor Vehicle Passengers. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(11):1431. DOI: <http://doi.org/10.3390/healthcare9111431> PMID: 34828478; PMCID: PMC8624717.
2. Spering C, Müller G, Füzesi L, Bouillon B, Rüther H, Lehmann W, et al. Prevention of severe injuries of child passengers in motor vehicle accidents: is re-boarding sufficient? *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(5):3989-96. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00068-022-01917-y> PMID: 35364691; PMCID: PMC9532307.
3. Sartin EB, Lombardi LR, Mirman JH. Systematic review of child passenger safety laws and their associations with child restraint system use, injuries and deaths. *Inj Prev*. 2021;27(6):577-81. DOI: <http://doi.org/10.1136/injuryprev-2021-044196> PMID: 34011513.
4. Batyrgareieva VS, Shramko SS, Samoilova OM. Mortality and injury in Ukraine as a result of traffic accidents in measuring of public health: to the analysis of social-legal and criminological problem. *Wiad Lek*. 2021;74(11):2870-6. DOI: <http://doi.org/10.36740/WLek202111202>
5. YuNISEF. Sytuatsiyni analiz stanovyscha ditei v Ukraini: 2024 [UNICEF. Situation Analysis of Children in Ukraine: 2024] [Internet]. UNICEF; 2024[cited 2026 Jan 7]. 148p. Available from: https://www.unicef.org/ukraine/media/49196/file/UNICEF_SitAn_2024_UKR.pdf (in Ukrainian)
6. Departament patrol'noi politsii Ukrainy. Statystyka dorozhn'o-transportnykh pryhod v Ukraini za 2021 rik [Statistics on road traffic accidents in Ukraine for 2021] [Internet]. Kyiv; 2022[cited 2025 Dec 28]. 15p. Available from: <https://patrolpolice.gov.ua/statystyka/> (in Ukrainian)
7. Departament patrol'noi politsii Ukrainy. Statystyka dorozhn'o-transportnykh pryhod v Ukraini za 2022 rik [Statistics on road traffic accidents in Ukraine for 2022] [Internet]. Kyiv; 2023[cited 2025 Dec 29]. Available from: <https://patrolpolice.gov.ua/statystyka/> (in Ukrainian)
8. Departament patrol'noi politsii Ukrainy. Statystyka dorozhn'o-transportnykh pryhod v Ukraini za 2023 rik [Statistics on road traffic accidents in Ukraine for 2023] [Internet]. Kyiv; 2024[cited 2025 Dec 29]. Available from: <https://patrolpolice.gov.ua/statystyka/> (in Ukrainian)
9. Departament patrol'noi politsii Ukrainy. Statystyka dorozhn'o-transportnykh pryhod v Ukraini za 2024 rik [Statistics on road traffic accidents in Ukraine for 2024] [Internet]. Kyiv; 2025[cited 2026 Jan 19]. Available from: <https://patrolpolice.gov.ua/statystyka/> (in Ukrainian)
10. Daley M, Cameron S, Ganesan SL, Patel MA, Stewart TC, Miller MR, et al. Pediatric severe traumatic brain injury mortality prediction determined with machine learning-based modeling. *Injury*. 2022;53(3):992-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.injury.2022.01.008> PMID: 35034778.

11. Tunthanathip T, Oearsakul T. Application of machine learning to predict the outcome of pediatric traumatic brain injury. *Chin J Traumatol*. 2021;24(6):350-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cjtee.2021.06.003> PMID: 34284922; PMCID: PMC8606603.
12. Ellethy H, Chandra SS, Nasrallah FA. The detection of mild traumatic brain injury in paediatrics using artificial neural networks. *Comput Biol Med*. 2021;135:104614. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104614> PMID: 34229143.
13. Miyagawa T, Saga M, Sasaki M, Shimizu M, Yamaura A. Statistical and machine learning approaches to predict the necessity for computed tomography in children with mild traumatic brain injury. *PLoS One*. 2023;18(1):e0278562. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0278562> PMID: 36595496; PMCID: PMC9810188.
14. Abeytunge K, Miller MR, Cameron S, Stewart TC, Alharfi I, Fraser DD, et al. Development of a Mortality Prediction Tool in Pediatric Severe Traumatic Brain Injury. *Neurotrauma Rep*. 2021;2(1):115-22. DOI: <http://doi.org/10.1089/neur.2020.0039> PMID: 34223549; PMCID: PMC8240826.
15. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Pro rozvytok ta vdoskonalennia sudovo-medychnoi sluzhby Ukrainy Nakaz MOZ Ukrainy № 6 vid 17.01.1995 [On the development and improvement of the forensic medical service of Ukraine] [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 1995 [tsytovano 2026 Liut 8]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0248-95> (in Ukrainian)
16. Hamed Al-Farsi FA, Said Al-Alyani OB, Jose S, Al-Saadi T. Predicting Patients at Risk for Prolonged Hospital Stays Following Pediatrics Traumatic Head Injuries in High-Income Developing Country: A Retrospective Cohort Study. *World Neurosurg*. 2022;166:e382-7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.07.004> PMID: 35817350.
17. Giovannini E, Santelli S, Pelletti G, Bonasoni MP, Cornacchia A, Pelotti S, Fais P. Pediatric motor vehicle crashes injuries: a systematic review for forensic evaluation. *Int J Legal Med*. 2024;138(4):1329-41. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00414-024-03174-7> PMID: 38337078; PMCID: PMC11164731.
18. Deluka-Tibljaš A, Šurdonja S, Ištoka Otković I, Campisi T. Child-pedestrian traffic safety at crosswalks – literature review. *Sustainability*. 2022;14(3):1142. DOI: <https://doi.org/10.3390/su14031142>

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКІВ ТРАВМУВАННЯ ДИТИНИ-ПАСАЖИРА ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ТРАВМИ В СЕРЕДИНІ АВТОМОБІЛЯ

Ю. З. Коцюбинська, Н. М. Козань, В. О. Чадюк, М. З. Юрак

Івано-Франківський національний медичний університет
(м. Івано-Франківськ, Україна)

Резюме.

Дорожньо-транспортні пригоди залишаються провідною причиною дитячої смертності та інвалідизації у всьому світі, становлячи серйозну проблему громадського здоров'я. Анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму, включаючи відносно більші розміри голови, незавершеність формування скелетно-м'язової системи та недостатню мієлінізацію центральної нервової системи, роблять дітей особливо вразливими до механічних ушкоджень під час автомобільних зіткнень, що обумовлює необхідність розробки ефективних превентивних стратегій та інструментів оцінки ризиків.

Мета дослідження – розробити та валідувати математичний алгоритм прогнозування ризиків травмування дітей-пасажирів при автомобільних зіткненнях з урахуванням віку, антропометричних характеристик та використання засобів пасивного захисту.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз 218 випадків травмування дітей-пасажирів віком від 29 днів до 18 років за період 2014-2024 роки. Аналізувалися дані щодо віку, статі, антропометричних параметрів, типу та правильності використання дитячих утримуючих пристроїв, характеристик дорожньо-транспортної пригоди та тяжкості отриманих травматичних ушкоджень. При виконанні досліджень збережені основні принципи біоетики. Використовувалися методи кореляційного аналізу Спірмена, множинної регресії, дискримінантного аналізу та ROC-аналізу.

Результати та обговорення. Розроблено статистичну модель з високою прогностичною спроможністю ($R^2=0,738$, $p<0,001$). Встановлено, що правильне використання дитячих утримуючих пристроїв знижує ризик тяжких травм на 71% ($\beta=-0,508$, $p<0,001$). Площа під ROC-кривою становила 0,912, чутливість моделі – 86,8%, специфічність – 81,5%, загальна точність класифікації – 84,2%. Високі показники валідності дозволяють рекомендувати модель для практичного застосування.

Висновок. Розроблений алгоритм дозволяє з високою точністю оцінити індивідуальні ризики травмування дітей-пасажирів та може бути впроваджений у педіатричну практику і судово-медичну експертизу.

Ключові слова: прогнозування ризиків; дитячий травматизм; автомобільна травма; захисні системи; множинна регресія; дискримінантний аналіз; антропометричні параметри.

Contact Information:

Yuliia Kotsyubynska – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Forensic Medicine, Medical and Pharmaceutical Law, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

e-mail: kotsyubynskayz@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6350-1791>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57353366800>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABF-7145-2020>

Nataliia Kozan – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Forensic Medicine, Medical and Pharmaceutical Law, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

e-mail: nmkozan@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1017-5077>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57385461000>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AAP-5644-2020>

Контактна інформація:

Коцюбинська Юлія – доктор філософії, доцент, завідувач кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: kotsyubynskayz@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6350-1791>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57353366800>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABF-7145-2020>

Козан Наталія – доктор медичних наук, професор кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)

e-mail: nmkozan@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1017-5077>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57385461000>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AAP-5644-2020>

Valeriia Chadiuk – PhD, Assistant Professor, Department of Forensic Medicine, Medical and Pharmaceutical Law, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
e-mail: vchadiuk@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7392-7905>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57941570100>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABF-8274-2022>

Marta Yurak – PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine named after M. Berezhnyskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.
e-mail: myurak@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7052-746X>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/HOH-3514-2023>

Чадюк Валерія – доктор філософії, асистент кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського Національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)
e-mail: vchadiuk@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7392-7905>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57941570100>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABF-8274-2022>

Юрак Марта – кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна)
e-mail: myurak@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7052-746X>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/HOH-3514-2023>

Received by the editorial office: 18 November 2025.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



УДК 618.3-06:616.98:578.834.1]-074
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.13

ПОКАЗНИКИ Д-ДИМЕРУ ТА АНЕКСИНУ A2 У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

А. В. Бойчук, Ю. Б. Якимчук,
О. М. Якимчук

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

Резюме.

Відомо, що лише 5% із усіх захворювань на з SARS-CoV-2, мають важкий перебіг захворювання, що очевидно, залежить від коморбідності захворювань організму людини. Актуальним і до кінця не вивченим на сьогодні є механізми розвитку ускладнень, викликаних коронавірусною інфекцією у вагітних.

Метою нашого дослідження було визначення рівня Д-димеру та анексину A2 у вагітних жінок із постковідним синдромом.

Методи та матеріали. У дослідженні взяли участь 60 вагітних жінок (основна група) із перенесеним SARS-CoV-2 з позитивним Ig A, M чи G до SARS-CoV-2. Контрольну групу склали 25 жінок з фізіологічною вагітністю.

Розподіл на клінічні групи здійснено так: першу клінічну групу склали 10 пацієнток з перенесеним SARS-Cov-2 у першому триместрі вагітності. До другої клінічної групи увійшли 25 вагітних, які перехворіли на SARS-Cv-2 в другому триместрі вагітності. До третьої групи було віднесено 25 вагітних із перенесеним SARS-Cov-2 у третьому триместрі вагітності. Дослідження анексин A2, Д-димеру проводились на аналізаторі Coag Chrom 3003. Проведення досліджень схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 61 від 13.11.2020 р.). Статистичний аналіз отриманих результатів виконували з використанням статистичного пакета програми Statistica.10 для Windows. Дослідження виконано в межах науково-дослідних робіт кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського на тему: «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» (державний реєстраційний номер N 0121U100153, термін виконання 2021-2023 рр.) та «Репродуктивна функція жінки та перебіг вагітності в умовах сучасних стресорних факторів» (державний реєстраційний номер N 0124U000054, термін виконання 2024-2026 рр.).

Результати дослідження та їх обговорення. У першій та другій групах показники анексину A2 достовірно не відрізнялись між собою ($P_2 > 0,05$). У третій групі вагітних, які перехворіли на SARS-CoV-2 в третьому триместрі і тривалість постковідного синдрому була найкоротшою, важкість перебігу захворювання вимагала стаціонарного лікування, показник ANXA2 становив $(21,45 \pm 1,31)$ нг/мл і відрізнявся від показників контролю, першої та другої групи ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,05$, $P_3 < 0,05$). При аналізі результатів Д-димеру показники у другій та третій групі достовірно ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$) відрізнялися від показників контрольної групи та першої групи відповідно; достовірних відмінностей між показниками другої та третьої групи не було ($P_3 > 0,05$).

Висновки. Отже, одним із механізмів розвитку ускладнень, викликаних коронавірусною інфекцією у вагітних жінок, є гіперкоагуляторний синдром, що є основною патогенетичною ознакою несприятливого прогнозу для пацієнтів з SARS-CoV-2. Тому, застосування низькомолекулярних гепаринів у вагітних з постковідним синдромом є патогенетично обґрунтованим способом профілактики тромботичних ускладнень у вагітних жінок.

Ключові слова: постковідний синдром; вагітність; Д-димер; анексин A2.

Вступ

Актуальним і до кінця не вивченим на сьогодні є механізми розвитку ускладнень, викликаних коронавірусною інфекцією у вагітних [1, 2]. Поява коагулопатії – основна патогенетична ознака несприятливого прогнозу для пацієнтів з SARS-CoV-2 [3, 4]. Відомо, що лише 5% із усіх захворювань на з SARS-CoV-2 мають важкий перебіг захворювання, що очевидно, залежить від коморбідності захворювань організму людини [5, 6, 7]. У зв'язку з цим зростає важливість вивчення факторів ризику виникнення захворювання. Важливим є те, що частина популяції мають не лише явні, але й приховані розлади гемостазу різного виду тромбофілії, такі як антифосфоліпідний синдром та гіпергомостистеїнемія, що і потрапляють в групи ризику тромботичних ускладнень [8, 9, 10].

Серед основних ускладнень вагітності при постковідному синдромі основне місце належить перинатальній смертності внаслідок плацентарної дисфунк-

ції в стадії декомпенсації та гострої серцево-судинної патології внутрішньоутробного плода (тромбозу плацентарних судин, пуповини та ін.), варто звернути увагу на порушення в системі гомеостазу, яка відіграє вирішальну роль в патогенезі перинатальних ускладнень [11, 12, 13, 14, 15]. Вагітні з вродженою чи набутою внаслідок ковіду тромбофілією входять до групи несприятливого перебігу вагітності. Існує залежність між спадковими гіперкоагуляціями, антифосфоліпідним синдромом і особливостями плацентарного кровообігу, ускладненнями вагітності (гестози, невиношування, дистрес плода, передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти, внутрішньоутробна загибель плода) [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Анексин A2 (ANXA2) в літературі найчастіше асоціюється з системним аутоімунним процесом під назвою системний червоний вовчак (Systemic Lupus Erythematosus (SLE)), визначення концентрації якого корелює з важкістю перебігу цієї хвороби [23]. Одним

із механізмів дії ANXA2 є його участь в активації ендотеліальних клітин і їх участь в антифосфоліпідному синдромі та здатності зв'язуватися з аутоантитілами до ядерних ДНК при SLE (системному червоному вовчакові). Деякі автори пов'язують пошкодження нефронів нирок зі значною експресією ANXA2, що є можливою причиною розвитку гіпертензивного синдрому [24].

Метою нашого дослідження було визначення рівня Д-димеру та анексіну А2 у вагітних жінок із постковідним синдромом.

Методи та матеріали

У дослідженні взяли участь 60 вагітних жінок (основна група), які мали в анамнезі перенесений SARS-CoV-2 з позитивним Ig A, M чи G до SARS-CoV-2. Контрольну групу склали 25 жінок з фізіологічною вагітністю.

Розподіл на клінічні групи здійснено так: першу клінічну групу склали 10 пацієнок, які перенесли SARS-CoV-2 у першому триместрі вагітності. До другої клінічної групи увійшли 25 вагітних, які захворіли на SARS-CoV-2 у другому триместрі вагітності. До третьої групи було віднесено 25 вагітних, які захворіли на SARS-CoV-2 у третьому триместрі вагітності.

Перед початком обстеження кожна жінка підписала інформовану згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування й обробку персональних даних.

Жінки з тяжкою екстрагенітальною патологією, імунними конфліктами та ознаками внутрішньоутробного інфікування плода були виключені з дослідження.

Дослідження анексіну А2, Д-димеру проводились на аналізаторі Coag Chrom 3003.

Проведення досліджень схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 61 від 13.11.2020 р.).

Результати кількісних вимірювань для даних з нормальним розподілом представлені як середнє арифметичне (M) ± середнє квадратичне відхилення (m). Результати якісних вимірювань були відображені у вигляді числа (n) та відсотків (%). Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням статистичного пакету програми Statistica.10 для Windows.

Дослідження виконано в межах НДР «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (державний реєстраційний номер N 0121U100153, термін виконання 2021-2023 рр.) та НДР «Репродуктивна функція жінки та перебіг вагітності в умовах сучасних стресорних факторів» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (державний реєстраційний номер N 0124U000054, термін виконання 2024-2026 рр.).

Результати дослідження та їх обговорення

За даними проведених досліджень, пацієнти обох груп за критеріями віку, показників індексу маси тіла (ІМТ), еритроцитів та гемоглобіну крові між собою не відрізнялися ($p > 0,05$). Основними скаргами пацієнок були гарячка у 68,3% (41 вагітна), кашель – у 70,0% (42 вагітні), міалгія – у 58,3% (35 вагітних), головний біль – 71,7% (43 вагітні), біль у горлі – у 40,0% (24 вагітні), загальна слабкість у 61,7% (37 вагітних). У 6 вагітних (10,0%) обстежених захворювання мало легкий безсимптомний перебіг.

Результати дослідження показників анексіну А2 та Д-димеру у периферійній крові вагітних контрольної групи та у вагітних з позитивним SARS-CoV-2 в першому, другому та третьому триместрі вагітності представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники анексіну А2 та Д-димеру у периферійній крові вагітних контрольної групи та у вагітних з позитивним SARS-CoV-2 в першому, другому та третьому триместрі вагітності (M±m)

Показники	Здорові вагітні	Вагітні з позитивним SARS-CoV-2		
	3 триместр	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	n=25	n=10	n=25	n=25
Annexin A2, нг/мл	11,85±0,10	13,13±1,06	13,95±1,41	21,45±1,31
		$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,001$
			$P_2 > 0,05$	$P_2 < 0,05$
Д-димер, мкгФЕО/мл	0,56±0,16	1,82±0,91	22,15±3,11	25,51±3,25
		$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,01$
			$P_2 < 0,001$	$P_2 < 0,001$
				$P_3 > 0,05$

P_1, P_2, P_3 достовірність між показниками у вагітних фізіологічним перебігом та 1,2,3 групами пацієнтів з SARS-CoV-2, між 1 та 2,3 групами та 2 і 3 групами.

У здорових вагітних рівень ANXA2 у третьому триместрі вагітності становив (11,85±0,10) нг/мл. У вагітних, які перехворіли на SARS-CoV-2 в першому та другому триместрі вагітності цей показник був відповідно (13,13±1,06) та (13,95±1,41) нг/мл, що достовірно

не відрізнялося від показників вагітних контрольної групи ($P_1 > 0,05$), та достовірно не відрізнялись між собою ($P_2 > 0,05$). У третій групі вагітних, які перехворіли на SARS-CoV-2 в третьому триместрі і тривалість постковідного синдрому була найкоротшою і важкість

перебігу захворювання вимагала стаціонарного лікування, показник ANXA2 становив $(21,45 \pm 1,31)$ нг/мл, що відрізнялися від показників контролю, першої та другої групи ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,05$, $P_3 < 0,05$).

Аналізуючи отримані показники, нами виявлено, що відсоток вагітних з показником ANXA2, що перевищував контроль в 1,5-2 рази у першій групі становив 10%, у другій групі вагітні з таким показником становили – 20%, а в третій групі – 63%. На нашу думку, такий розподіл, можливо, пов'язаний з важкістю перебігу захворювання та вірулентністю вірусу, який викликав захворювання. Але для остаточного висновку цей показник вимагає дослідження на більшій популяції вагітних.

При аналізі результатів Д-димеру в групі контролю нами виявлено, що його рівень у пацієнтів з фізіологічним перебігом вагітності він становив $(0,56 \pm 0,16)$ мкг ФЕО/мл. У першій групі вагітних рівень Д-димеру дещо зростає $(1,82 \pm 0,91)$ мкг ФЕО/мл, але достовірно не відрізнявся від групи здорових вагітних ($P_1 > 0,05$).

У пацієнтів з позитивним SARS-CoV-2 в другому триместрі вагітності результатів Д-димеру становив $(22,15 \pm 3,11)$ мкг ФЕО/мл, що достовірно $P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$ відрізнялося від показників контрольної групи та першої групи відповідно. У третій групі вагітних показник Д-димеру склав $(25,51 \pm 3,25)$ мкг ФЕО/мл, достовірно ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$) відрізнялося від показників контрольної групи та першої групи відповідно. Достовірних відмінностей між показниками другої та третьої групи не було ($P_3 > 0,05$).

Дослідження на мишах анексіну A2 показали важливі функції анексіну A2 та гетеротетрамера у фібринолізі, регуляції рецептора LDL та в клітинній окисно-відновній регуляції [23, 24].

Висновки. Отже, одним із механізмів розвитку ускладнень, викликаних коронавірусною інфекцією у вагітних жінок, є гіперкоагуляторний синдром, що

є основною патогенетичною ознакою несприятливого прогнозу для пацієнтів з SARS-CoV-2. Тому, застосування низькомолекулярних гепаринів у вагітних з постковідним синдромом є патогенетично обґрунтованим способом профілактики тромботичних ускладнень у вагітних жінок.

Перспективи подальших досліджень. Для оцінки шансів несприятливого перебігу коронавірусної хвороби в якості додаткових маркерів гіперкоагуляційного синдрому та імунної відповіді можна застосовувати Д-димер та анексин 2. Тому продовження вивчення даного маркера буде важливим у подальшому вивченні реакції організму на вірусне інфікування Covid 19.

Дольова участь співавторів у підготовці матеріалів: Бойчук А. В. – ідея дослідження, постановка наукової мети та завдань дослідження; Якимчук Ю. Б. – збір та обробка матеріалів дослідження, опис, формування результатів та їх обговорення, висновків; Якимчук О. М. – пошук літературних джерел, їх опрацювання, формулювання висновків та перспектив подальших досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Використання штучного інтелекту. При проведенні дослідження та підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

Фінансова підтримка: Дослідження є частиною гранту RECOOP № 028 Fusion Grant.

Подяки: Ми дякуємо Міжнародній дослідницькій та інноваційній програмі в медицині медичного центру Cedars-Sinai та Асоціації RECOOP HST за їхню підтримку.

References:

1. Aabakke AJM, Petersen TG, Wojdemann K, Ibsen MH, Jonsdottir F, Ronneberg E, et al. Risk factors for and pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 in pregnancy according to disease severity: A nationwide cohort study with validation of the SARS-CoV-2 diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(3):282-93. DOI: <http://doi.org/10.1111/aogs.14512>. PMID: 36695168; PMCID: PMC9951376.
2. Castro P, Matos AP, Werner H, Lopes FP, Tonni G, Araujo Junior E. Covid-19 and Pregnancy: An Overview. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(7):420-6. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0040-1713408>. PMID: 32559801; PMCID: PMC10798357.
3. Dashraath P, Wong JLL, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-31. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>. PMID: 32217113; PMCID: PMC7270569.
4. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):36-46. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.007>. PMID: 33148440; PMCID: PMC7605748.
5. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5). PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722.
6. Menter T, Mertz KD, Jiang S, Chen H, Monod C, Tzankov A, et al. Placental Pathology Findings during and after SARS-CoV-2 Infection: Features of Villitis and Malperfusion. *Pathobiology.* 2021;88(1):69-77. DOI: <http://doi.org/10.1159/000511324>. PMID: 32950981; PMCID: PMC7573905.
7. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):94. DOI: <http://doi.org/10.3390/diagnostics11010094>. PMID: 33435547; PMCID: PMC7827584.
8. Sato Y, Fujiwara H, Konishi I. Role of platelets in placentation. *Med Mol Morphol.* 2010;43(3):129-33. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00795-010-0508-1>. PMID: 20857260.
9. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358-64. DOI: <http://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>. PMID: 32467443; PMCID: PMC7255402.
10. Moser G, Guettler J, Forstner D, Gauster M. Maternal Platelets – Friend or Foe of the Human Placenta? *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5639. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms20225639>. PMID: 31718032; PMCID: PMC6888633.

11. Aabakke AJM, Petersen TG, Wojdemann K, Ibsen MH, Jonsdottir F, Rønneberg E, et al. Risk factors for and pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 in pregnancy according to disease severity: A nationwide cohort study with validation of the SARS-CoV-2 diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(3):282-93. DOI: <http://doi.org/10.1111/aogs.14512>. PMID: 36695168; PMCID: PMC9951376.
12. Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD, Ogbourne SM, Sit ML, Fuchs S, et al. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):561-72. PMID: 12624642.
13. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* 2020;37(8):861-5. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0040-1710050>. PMID: 32305046; PMCID: PMC7356080.
14. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, Jimenez D, Burton JR, Der Nigoghossian C, et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1004-24. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0040-1713152>. PMID: 32473596; PMCID: PMC7516364.
15. Blitz MJ, Gerber RP, Gulersen M, Shan W, Rausch AC, Prasannan L, et al. Preterm birth among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(12):2253-9. DOI: <http://doi.org/10.1111/aogs.14269>. PMID: 34546577; PMCID: PMC8652761.
16. Aguilar G, Tapia-Calle G, Robinson C, Baron B, Lowson D, Maximos B, et al. Safety, immunogenicity and pregnancy outcomes in mothers and infants after vaccination with an adenovirus-vector COVID-19 vaccine during pregnancy. *Hum Vaccin Immunother.* 2025;21(1):2538340. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2025.2538340>. PMID: 40808283; PMCID: PMC12355676.
17. Andraweera PH, Wang B, Danchin M, Blyth CC, Vlaev I, Ong JJ, et al. Randomised controlled trials of behavioural nudges delivered through text messages to increase influenza and COVID-19 vaccine uptake among pregnant women (EPIC study) in Australia. *Vaccine.* 2025;62:127477. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127477>. PMID: 40639178.
18. Tate M, Illingworth CJR, MacGregor G, Cunningham L, Divers L, McCartney E, et al. Clinical effectiveness, safety, and viral mutagenicity of oral favipiravir for COVID-19: results from a community-based, open-label, randomized Phase III trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;69(8): e0005425. DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.00054-25>. PMID: 40552814; PMCID: PMC12327002.
19. Einarsdottir K, Swift EM, Zoega H. Changes in obstetric interventions and preterm birth during COVID-19: A nationwide study from Iceland. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(10):1924-30. DOI: <http://doi.org/10.1111/aogs.14231>. PMID: 34255860; PMCID: PMC8444658.
20. Facciola A, Micali C, Visalli G, Venanzi Rullo E, Russotto Y, Lagana P, et al. COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes and scientific evidence about vaccination. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(7):2610-26. DOI: http://doi.org/10.26355/currev_202204_28499. PMID: 35442477.
21. GUO D, Lv Y, Qi Y, Pan S. Increased circulating microparticles and inflammatory factors aggravate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Res Square.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-19182/v1>
22. Sahu KK, Lal A, Mishra AK. COVID-2019 and pregnancy: A plea for transparent reporting of all cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):951. DOI: <http://doi.org/10.1111/aogs.13850>. PMID: 32191350; PMCID: PMC7228243.
23. Bharadwaj A, Bydoun M, Holloway R, Waisman D. Annexin A2 heterotetramer: structure and function. *Int J Mol Sci.* 2013;14(3):6259-305. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms14036259>. PMID: 23519104; PMCID: PMC3634455.
24. He X, Zhang W, Chang Q, Su Z, Gong D, Zhou Y, et al. A new role for host annexin A2 in establishing bacterial adhesion to vascular endothelial cells: lines of evidence from atomic force microscopy and an in vivo study. *Lab Invest.* 2019;99(11):1650-60. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41374-019-0284-z>. PMID: 31253864; PMCID: PMC6913097.

D-DIMER AND ANNEXIN A2 LEVELS IN PREGNANT WOMEN WITH POST-COVID SYNDROME

A. Boychuk, Yu. Yakymchuk, O. Yakymchuk

**Ternopil National Medical University named after I. Ya. Horbachevskyi Ministry of Health of Ukraine
(Ternopil, Ukraine)**

Summary.

It is established that only approximately 5% of SARS-CoV-2 infections progress to a severe course, a phenomenon largely attributable to underlying comorbidities. The mechanisms underlying complications of coronavirus infection in pregnant women remain relevant and incompletely elucidated.

The aim of study was to determine plasma levels of D-dimer and annexin A2 in pregnant women with post-COVID syndrome.

Methods and materials. The study enrolled 60 pregnant women (main group) with confirmed prior SARS-CoV-2 infection, as evidenced by positive IgA, IgM, or IgG antibodies to SARS-CoV-2. The control group comprised 25 women with physiological pregnancies. Participants were stratified into clinical subgroups as follows: Group 1 included 10 patients with SARS-CoV-2 infection during the first trimester; Group 2 included 25 pregnant women with SARS-CoV-2 infection during the second trimester; and Group 3 included 25 pregnant women with SARS-CoV-2 infection during the third trimester. Plasma annexin A2 and D-dimer levels were measured using a Coag Chrom 3003 analyzer. Statistical analysis was performed with the Statistica 10 software package for Windows. The study protocol was approved by the Ethics Committee of I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University (protocol No. 61, dated 13 November 2020). The investigation was conducted as part of the research project entitled «Improving diagnostics and treatment of pregnant women with a burdened somatic history» (Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, state registration No. 0121U100153, implementation period 2021-2023) and the research project entitled «Reproductive function of women and the course of pregnancy in conditions of modern stress factors» (Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, state registration No. 0124U000054, implementation period 2024-2026).

Results of the study and their discussion. Plasma annexin A2 and D-dimer levels were assessed in the control group and in pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection across the first, second, and third trimesters. In Groups 1 and 2, annexin A2 levels did not differ significantly from each other ($P_2 > 0.05$). In Group 3 (pregnant women with SARS-CoV-2 infection during the third trimester and the shortest duration of post-COVID syndrome, where disease severity necessitated inpatient treatment), the mean annexin A2 level was 21.45 ± 1.31 ng/ml, which was significantly different from the control group, Group 1, and Group 2 ($P_1 < 0.001$, $P_2 < 0.05$,

$P3 < 0.05$). Analysis of D-dimer levels revealed that values in Groups 2 and 3 differed significantly from those in the control group and Group 1, respectively ($P1 < 0.001$, $P2 < 0.001$), whereas no significant difference was observed between Groups 2 and 3 ($P3 > 0.05$).

Conclusions. Hypercoagulable syndrome represents one of the key mechanisms underlying complications of coronavirus infection in pregnant women and constitutes a major pathogenetic indicator of an unfavorable prognosis in patients with SARS-CoV-2 infection. Consequently, administration of low-molecular-weight heparins in pregnant women with post-COVID syndrome is a pathogenetically justified approach to the prevention of thrombotic complications.

Keywords: Post-COVID Syndrome; Pregnancy; D-Dimer; Annexin A2.

Контактна інформація:

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 ID: <http://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/W-1870-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603457364>

Якимчук Юлія Богданівна – доктор філософії, асистент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: yakymchuk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3905-1310>

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 ID: <http://orcid.org/0000-0002-6369-042X>

Contact Information:

Alla Boychuk – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky (Ternopil, Ukraine)

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/W-1870-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603457364>

Yulia Yakymchuk – Doctor of Philosophy, Assistant of the Department of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky (Ternopil, Ukraine)

e-mail: yakymchuk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3905-1310>

Oleksandr Yakymchuk – Doctor of Philosophy, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky (Ternopil, Ukraine)

e-mail: yakymchuk_om@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6369-042X>

Поступило до редакції: 29 листопада 2025 р.

Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.

Опубліковано: 27 березня 2026 р.



УДК: 616.179:618.141/.146-006.03-089.819.8-092(043.3)
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.14

Т. Ю. Адам¹, С. М. Геряк¹, Ю. М. Герус²

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України¹
(м. Тернопіль, Україна),
КП «Волинська обласна клінічна лікарня»
Волинської обласної ради²
(м. Луцьк, Україна)

РОЛЬ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ІМУНОГІСТІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ У ПРОГРЕСУВАННІ АТИПІЇ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЕНДОМЕТРІУ

Резюме.

Гіперпластичні захворювання ендометрію залишаються однією з найпоширеніших патологій у сучасній гінекології та характеризуються порушенням залозисто-стромального співвідношення внаслідок змін гормональної чутливості ендометрію. За даними дослідників, гіперпластичні процеси охоплюють 15-40% усієї гінекологічної патології та нерідко є передраковими станами, особливо за умови тривалого впливу естрогенів без адекватної прогестеронової протидії.

Мета дослідження: Встановити клініко-анамнестичні характеристики та імуногістіохімічні маркери у жінок з гіперплазією ендометрію для прогнозування прогресування неоплазії.

Матеріали та методи. У когортне проспективне рандомізоване дослідження було включено 130 жінок репродуктивного віку, які були розподілені на 3 групи відповідно до виявлених у них морфологічних змін ендометрію: I групу становили 80 жінок із гіперплазією ендометрію без атипії, II група – 30 жінок з верифікованим діагнозом гіперплазія ендометрію з атипією, III групу становили 20 жінок групи контролю з аномальною матковою кровотечею (АМК) згідно класифікації PALM-COEIN з приводу порушень за інших, відмінних від гіперплазії та поліпозу ендометрію причин. В усіх жінок було зібрано детальний анамнез та оцінено гінекологічний статус, супутні захворювання та характер проведених оперативних втручань. Жінкам з I та II груп дослідження після встановлення клінічного діагнозу було виконано гістерорезектоскопію, а жінкам III групи Ріппел-біопсію ендометрію, отриманий матеріал було направлено на патоморфологічне та імуногістіохімічне дослідження з визначенням наступних маркерів: Ki-67, PTEN, CD138, p53, ERα та PR рецепторів у ендометрії.

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України встановлено, що матеріали роботи щодо обстеження пацієнтів та проведення наукових досліджень відповідають вимогам норм та принципів біоетики (протокол № 84 від 20 січня 2026 року). При виконанні дисертаційного дослідження дотримувались усіх правил із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності, у відповідності з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.).

Статистичну обробку одержаних даних проводили методами дисперсійного аналізу з використанням програмного забезпечення Statistica 8.0 (StatSoft, США), а для оцінки достовірності різниць між середніми величинами розраховувались Т-критерії Стьюдента-Фішера. Різниця вважалась достовірною при значенні $p < 0,05$.

Дослідження виконано в межах міжкафедральної наукової роботи кафедри акушерства та гінекології № 2 та кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною «Клініко-морфологічні аспекти захворювань ендометрія. Застосування нових інформаційних технологій для їх ранньої діагностики, лікування та профілактики» (номер держреєстрації 0124U000802, терміни виконання 2023-2026 рр.).

Результати. Аналіз анамнестичних даних показав, що у жінок з гіперплазією ендометрію з атипією середній вік становив $55,2 \pm 1,42$ років та був достовірно вищий за вік жінок інших груп ($35,6 \pm 1,22$, $37,2 \pm 1,65$ $p < 0,005$). Також встановлено раннє настання менархе (у віці 9-11 років) у 30,0% жінок з гіперплазією ендометрію з атипією та більш ранній статевий дебют (у віці 16 років) у 53,3% пацієнток. Більшість жінок з гіперплазією ендометрію з атипією (49,0%) нехтували контрацепцією, у 29,0% був встановлений діагноз непліддя. У них достовірно частіше виявляли патологію шийки матки на 11,7% та хронічний ендометрит на 33,3% ($p < 0,05$). Найчастіше серед супутніх захворювань пацієнтки з гіперплазією ендометрію (ГЕ) та атипією мали ожиріння (30,0%), артеріальну гіпертензію (АГ) (33,0%), цукровий діабет (ЦД) II типу (29,0%), постгеморагічну анемію (31,0%). Імуногістіохімічним методом встановлено підвищена експресія Ki-67, різке зниження або повна втрата експресії PTEN, а також наявність мутаційного (ядерного) типу експресії p53, позитивна реакція на CD138 та зниження чутливості рецепторів ендометрію до прогестерону.

У пацієнток із гіперплазією ендометрію без атипії характерною є збережена експресія PTEN, підвищення рівня проліферації за маркером Ki-67, наявність плазматичних клітин CD138.

Висновки. 1. Атипова гіперплазія частіше асоціюється з вищим віком, раннім менархе та початком статевого життя, що може сприяти хронічному запаленню й атиповій трансформації ендометрію. 2. Хронічний ендометрит виявлено у значної частини пацієнток обох груп, що підтверджує його роль у розвитку гіперпластичних змін; додаткові ризики несуть ожиріння, АГ, ЦД, повторні внутрішньоматкові втручання. 3. Для гіперплазії без атипії типовим є збереження PTEN і помірне підвищення Ki-67, тоді як при атиповій формі відзначається висока проліферація (Ki-67), втрата PTEN та мутаційний тип p53, що свідчить про високий ризик неоплазії. 4. CD138 – маркер запалення та мікробного навантаження ендометрію, виявляється однаково часто у зразках ендометрію у жінок як з гіперплазією ендометрію без атипії так і з атипією. Оцінка ERα та PR чутливості ендометрію необхідна для прогнозу гормональної чутливості та вибору терапії.

Ключові слова: гіперплазія ендометрію без атипії; гіперплазія ендометрію з атипією; гістероскопія; імуногістіохімічні маркери; ризик неоплазії; прогнозування.

Вступ

Гіперпластичні захворювання ендометрію залишаються однією з найпоширеніших патологій у сучасній гінекології та характеризуються порушенням залозисто-стромального співвідношення внаслідок змін гормональної чутливості ендометрія [1]. За даними дослідників, гіперпластичні процеси становлять 15-40% від усієї гінекологічної патології та нерідко є основою для передракових станів, особливо за умови тривалого впливу естрогенів без адекватної прогестеронової протидії [2]. Окремі науковці повідомляють, що ймовірність переродження гіперплазії без ознак атипії у злоякісний процес становить приблизно 1-5%, тоді як за наявності атипії цей ризик підвищується майже до 25% [3]. У дослідженні Hasegawa-Nakajima R. та співавторів (2020) встановлено, що протягом середнього періоду спостереження, який становив 13 років, частота переходу гіперплазії ендометрію в карциному коливалася в межах 1-3% [4]. Водночас доведено, що майже половина випадків аденокарциноми ендометрію у жінок перименопаузального віку є наслідком гіперпластичних трансформацій слизової оболонки матки [5]. При цьому згідно статистичних даних різних авторів рак ендометрію посідає третє місце, а за деякими даними навіть друге місце серед онкологічної патології жінок [6, 7].

Етіопатогенез гіперплазії ендометрію з та без атипії є мультифакторним, і сучасні дослідження вказують на важливу роль гормональних, метаболічних, запальних та імунологічних чинників у формуванні патологічних змін ендометрію [8, 9]. Вважають, що деякі фактори ризику мають суттєвий вплив на розвиток неоплазії: так підвищені рівні глюкози натще та збільшений індекс маси тіла виступають незалежними предикторами гіперпластичних змін ендометрію навіть у жінок до 40 років [10, 11]. Дигормональні захворювання, доброякісні пухлини жіночих статевих органів, пізня менопауза, синдром полікістозних яєчників при яких ризик гіперплазії зростає внаслідок хронічної ановуляції, зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони також відіграють важливу роль в патогенезі розвитку гіперпластичних змін ендометрію [12]. Не менш важливою ланкою патогенезу гіперпластичних захворювань ендометрію є хронічне запалення. Доведено, що тривалий інфекційний процес у слизовій оболонці матки сприяє порушенню рівноваги між проліферацією та апоптозом, стимулює ангиогенез і неоваскулогенез, а також змінює імунний статус ендометрію [13]. Виявлення CD138-позитивних плазматичних клітин розглядається як ключовий критерій хронічного ендометриту, який у третини пацієнток із гіперпластичними процесами може співіснувати з морфологічними змінами ендометрію [14]. Порушення мікробіоценозу на цьому фоні також розглядається як важливий тригер у розвитку гіперпроліферативних змін ендометрію [15]. Для діагностики ГЕ в у світовій практиці широко застосовується ультразвукове дослідження органів малого таза, яке дозволяє запідозрити патологічні зміни ендометрію, однак остаточний діагноз встановлюється виключно на підставі гістологічного дослідження [16, 17, 18]. Окреме місце у вивченні гіперплазії ендометрію займають

імуногістохімічні маркери (ІГХ), що дозволяють охарактеризувати рецепторний фенотип ендометрію, стан проліферації, апоптозу та міжклітинної взаємодії, що може бути корисним в прогнозуванні неопластичних змін. Відомо, що зниження експресії прогестеронових рецепторів (PR) <100 балів за HISTOScore, підвищення Bcl-2 >2,4 бала та зростання кількості клітин APUD-системи >4,8 у полі зору вказує на прогестин-нечутливу форму гіперплазії, що потребує альтернативних підходів до терапії, включно з агоністами ГнРГ [19]. Маркер Ki-67, рівень якого прямо корелює з проліферативною активністю, є важливим прогностичним індикатором ризику прогресування ГЕ без атипії до ГЕ з атипією та навіть аденокарциноми ендометрію [20]. У випадку ГЕ з атипією та аденокарциноми ендометрію доведено підвищення експресії естрогенових рецепторів при зниженій експресії прогестеронових рецепторів, що має значення для вибору гормональної терапії та менеджменту пацієнток з даними захворюваннями [21].

Зростаючу роль у персоналізованому підході відіграють маркери апоптозу (Caspase-3), антиапоптичні білки (Bcl-2), фактори ангиогенезу (VEGF, eNOS), а також білки міжклітинної адгезії, такі як E-кадгерин та β -катенін, зміни експресії яких можуть визначати гормонорезистентність [22].

Дослідження останніх років засвідчують, що ефективність лікування гіперплазії ендометрію значною мірою залежить від стратифікації ризиків на основі ІГХ-профілю ендометрія. Так, важливим є визначення імуногістохімічних маркерів з метою стратифікації ризиків малігнізації у жінок з гіперпластичними захворюваннями ендометрію та підбору найбільш оптимального хірургічного та медикаментозного лікування [23]. Паралельно тривають дослідження моделей прогнозування рецидивів гіперплазії, що ґрунтуються на поєднанні клінічних, метаболічних та імуногістохімічних показників, включно з ІМТ >30 кг/м², наявністю метаболічного синдрому, рівнем Ki-67, Bcl-2, Caspase-3 та товщиною ендометрію >15 мм, а мутація p53 призводить до порушення співвідношення у клітинах ендометрію між проліферацією та апоптозом, за рахунок чого стає пусковим механізмом патологічного мітозу у клітинах [24].

Незважаючи на значний прогрес у вивченні гіперпластичних захворювань ендометрію, питання прогнозування їх перебігу, індивідуалізації лікування, визначення груп ризику гормонорезистентності та ранньої малігнізації залишаються актуальними. Гіперпластична патологія ендометрію у жінок репродуктивного віку є вагомим фактором не лише непліддя, а й потенційного канцерогенезу у молодому віці. Тому особливого значення набуває верифікація клініко-анамнестичних характеристик пацієнток, зокрема репродуктивного анамнезу, гормонального профілю, порушень менструального циклу та коморбідних захворювань з імуногістохімічними маркерами апоптозу, що дозволить комплексно оцінити ризики та сформулювати оптимальну тактику лікування та підґрунтя для персоналізованого ведення пацієнток, прогнозування перебігу ГЕ та попередження малігнізації даного патологічного процесу.

Мета роботи. Встановити клініко-анамнестичні характеристики та імуногістохімічні маркери у жінок з гіперплазією ендометрію з та без атипії для прогнозування прогресування неопластичних процесів ендометрію.

Матеріали та методи дослідження

У когортне проспективне рандомізоване дослідження було включено 130 жінок репродуктивного віку, які були розподілені на 3 групи відповідно до виявлених у них морфологічних змін ендометрію: I групу становили 80 жінок з гіперплазією ендометрію без атипії з поліпозом, II група – 30 жінок з верифікованим діагнозом гіперплазія ендометрію з атипією, III групу становили 20 жінок групи контролю з АМК згідно класифікації PALM-COEIN з приводу порушень за інших, відмінних від гіперплазії та поліпозу ендометрію причин.

Діагноз гіперплазія ендометрію (ГЕ) встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 05 травня 2021 року № 869 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія» [25]. У всіх пацієнток було здійснено всебічне обстеження, що включало аналіз вікового цензу, характеру скарг, особливостей репродуктивного анамнезу, клінічних симптомів захворювання, супутніх соматичних і гінекологічних порушень, використаних методів контрацепції та інформації про перенесені оперативні втручання. Критерії виключення з дослідження: вік молодше 18 і старше 57 років, аденокарцинома ендометрію, декомпенсований перебіг ендокринологічних захворювань таких як: цукровий діабет, захворювання підшлункової залози, наднирників; автоімунні захворювання, гострі інфекційні захворювання, у тому числі гепатит В та/або С, ВІЛ, сифіліс та туберкульоз, вагітність на момент включення в дослідження, злоякісні новоутворення іншої локалізації.

Жінкам з I та II груп дослідження після встановлення клінічного діагнозу було виконано гістерорезектоскопію, отриманий матеріал було направлено на патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження. Гістерорезектоскопію проводили за допомогою гістероскопічної установки на апараті Olympus (Японія) в умовах операційної зали з використанням розчину туросолу під час проведення оперативного втручання. Жінкам контрольної групи було виконано пайпель-біопсію ендометрію. Для проведення імуногістохімічних досліджень отриманий патогістологічний матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну (Leica, Австралія) протягом 24 годин. Після дегідратації матеріал заливали у високоочищений парафін з полімерними добавками (Leica, Австралія) при температурі до 60 °C. З парафінових блоків на ротарійному мікротомі Microm HM325 (Carl Zeiss, Німеччина) робили зрізи тканини товщиною 5 мкм. Зрізи тканини розміщували на предметному скельці (Menzel, Германия) після чого зафарбовували за стандартними методами гематоксиліном та еозином (Dako, Данія).

Для подальшого імуногістохімічного дослідження частину зрізів тканин розміщували на адгезивне скло

Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Дослідження проводили на депарафінованих та регідратованих зрізах. Для демаскування антигенності тканин використовували метод теплової обробки зрізів в буфері Target Retrieval Solution High pH (Agilent, США) шляхом нагрівання в РТ-модулі (Agilent, США) протягом 40 хвилин при температурі 98-99 градусів, згідно протоколів з урахування рекомендацій виробників. Після блокування неспецифічного зв'язування білків протейновим блоком (Agilent, США) наносили первинні антитіла. Використовували попередньо розведені (RTU) антитіла до CD138 (DAKO, клон MI 15), естроген-рецептор альфа (DAKO, клон EP1), прогестерон-рецептор (DAKO, клон PgR 636), Ki-67 (DAKO, MIB-1), PTEN (Biocare, клон 6H2.1), p53 (DAKO, клон DO-7).

Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою системи детекції EnVision FLEX (Agilent, США) в Autostainer Dako 48 Link згідно протоколу автоматичного зафарбовування компанії-виробника. Для візуалізації гістологічної структури досліджуваної тканини оброблені імуногістохімічні препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра (Agilent, США). Далі зафарбовані зрізи розміщували в заключне середовище Eukitt (Німеччина). На зрізи, котрі використовувалися для негативного контролю, замість первинних антитіл наносили буфер для розведення антитіл (Agilent, США).

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України встановлено, що матеріали роботи щодо обстеження пацієнтів та проведення наукових досліджень відповідають вимогам норм та принципів біоетики (протокол № 84 від 20 січня 2026 року). При виконанні дисертаційного дослідження дотримувались усіх правил із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності, у відповідності з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.).

Статистичну обробку одержаних даних проводили методами дисперсійного аналізу із використанням програмного забезпечення Statistica 8.0 (StatSoft, США), а для оцінки достовірності різниць між середніми величинами розраховувались Т-критерії Стьюдента-Фішера. Різниця вважалась достовірною при значенні $p < 0,05$.

Дослідження виконано в межах міжкафедральної наукової роботи кафедри акушерства та гінекології № 2 та кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною «Клініко-морфологічні аспекти захворювань ендометрія. Застосування нових інформаційних технологій для їх ранньої діагностики, лікування та профілактики» (номер держреєстрації 0124U000802, терміни виконання 2023-2026 рр.).

Результати дослідження

Аналіз вікового цензу пацієнток досліджуваних груп не виявив статистично значущої різниці між жінками I та III груп відповідно ($35,6 \pm 1,2$) та ($37,2 \pm 1,67$) роки і групою контролю лише, у пацієнток II групи вік був достовірно вищим ($55,2 \pm 1,42$) років. Провідними клінічними скаргами під час первинного звернення та

при надходженні до стаціонару були гіперполіменорея, метроррагія, хронічний тазовий біль і дисменорея (табл. 1). Ознаки гіперполіменореї виявлено у 57 (71,3%) пацієнток I групи та у 22 (73,3%) пацієнток II групи, що суттєво перевищує показники контрольної III групи (15,0%). Серед жінок I групи метроррагію від-

значено у 32,5% випадків, міжменструальні кровомазання – у 22,5%, а симптоми хронічного тазового болю спостерігалися у 38,8% обстежуваних. У пацієнток II групи частота метроррагії становила 46,7%, міжменструальних кровомазань – 30,0%, водночас хронічний тазовий біль відзначали 33,3% жінок.

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні дані пацієнток обстежуваних груп із гіперплазією ендометрію, n (%)

Акушерського-гінекологічні синдроми	I група n=80	II група n=30	III група n=20
Гіперполіменорея	57 (71,3%)*	22 (73,3%)*	3 (15,0%)
Метроррагія	26 (32,5%)	14 (46,7%)*	2 (10,0%)
Міжменструальні кров'янисті виділення	18 (22,5%)	9 (30,0%)*	1 (3,2%)
Хронічний тазовий біль	31 (38,8%)*	10 (33,3%)*	1 (5,5%)
Дисменорея	24 (30,2%)*	11 (36,6%)*	2 (8,4%)
Відсутні скарги	10 (12,5%)	7 (23,3%)	13 (65,0%)
Патологічні вагінальні виділення	12 (15,0%)	7 (23,3%)	1 (5,0%)
Раннє менархе	6 (7,5%)	9 (30,0%)*	2 (10,0%)
Ранній початок статевого життя	12 (15,0%)	16 (53,3%)*	3 (15,0%)
Доброякісні захворювання матки (міома до 3 см)	2 (2,5%)	3 (10,0%)	2 (10,0%)
Кісти яєчників	7 (8,8%)	8 (26,7%)*	2 (10,0%)
Захворювання шийки матки	12 (15,0%)	5 (16,7%)	1 (5,0%)
Бактеріальний вагіноз	23 (28,8%)*	5 (16,7%)*	-
Хронічний ендометрит	22 (27,5%)*	10 (33,3%)*	-
ІПСШ	10 (12,5%)	4 (13,3%)	1 (5,0%)
TORCH-інфекції	15 (18,8%)	7 (23,3%)*	1 (5,0%)

Примітка: * – статистично достовірна різниця між групами, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$

У більшості пацієнток контрольної групи менархе встановилося у віці 12-13 років (78,0%). У жінок II групи відмічали більш раннє настання першої менструації (у 9-11 років), що спостерігалось у 29,0% випадків. У III групі переважало формування менструальної функції в межах вікових норм 12-14 років (57,0%), із поодинокими випадками раннього та пізнього менархе. Середній вік статевого дебюту у жінок I групи становив 18 років. 53,3% пацієнток II групи розпочинали статеве життя раніше – у середньому у 16 років (53,3%), тоді як у III групі цей показник складав лише 15%. Аналіз гінекологічного анамнезу пацієнток було встановив статистично значущої різниці в частоті виникнення у них міоми матки: лише у 2 (2,5%) I групи та у 3 (10,0%) жінок II та 2 (10,0%) жінок III групи було виявлено міому під час ультразвукового дослідження органів малого тазу, що не потребувало оперативного лікування. Кісти яєчників мали місце в II групі у 8 (26,7%) хворих, в III групі дана патологія зустрічалась в 2 (10,0%) пацієнток, а в I групі кісти яєчників були діагностовані лише у 7 (8,8%) жінок. Патологічні зміни шийки матки, що включало ектопію циліндричного епітелію шийки матки, ендocerвіцит або ектропіон шийки матки достовірно частіше ($p < 0,05$) діагностували у жінок I та II групи відповідно у 12 (15,0%) та у 5 (16,7%), у порівнянні з пацієнтками групи контролю I (5,0%). Бактеріальний вагіноз (БВ) частіше виникав у пацієнток I групи – 23 (28,8%) порівняно з 5 (16,7%) у II групою. У групі контролю випадків БВ не виявлено. Хронічний ендометрит (ХЕ) спостерігався у 22

(27,0%) жінок I групи та 10 (33,3%) пацієнток II групи. Антитіла класу G до TORCH-інфекцій (токсоплазмоз, цитомегаловірус, вірус простого герпесу 1/2 типу) виявлено у 15 (18,8%) пацієнток I групи та у 7 (23,3%) жінок II групи, у III групі зареєстровано лише 1 (5,0%) випадок. Трихомоніаз, хламідіоз та мікоплазмоз діагностовані у 10 (12,5%) жінок I групи та у 4 (13,3%) пацієнток II групи, що статистично перевищує показники III групи, де інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), виявлено лише у 1 (5,0%) випадків за допомогою методу ПЛР у реальному часі.

Серед методів контрацепції переважав бар'єрний спосіб: ним користувалися 39 (41,0%) жінок I групи та 8 (39,0%) III групи, тоді як у II групі лише 5 (18,0%) пацієнток віддавали перевагу цьому методу. Перерваний статевий акт використовувався приблизно однаково у всіх групах. Внутрішньоматкові спіралі застосовували 18 (23,0%) жінок I групи та 7 (24,0%) II групи, у контрольній групі їх використання не відмічено. Комбіновані оральні контрацептиви приймали 6 (7,0%) жінок I групи, 2 (5,0%) II групи та 1 (1,0%) III групи. При цьому 13 (43,0%) пацієнток II групи не користувалися жодними засобами контрацепції.

Деталізуючи репродуктивну функцію пацієнток відмітимо, що 15 (19,0%) жінок I групи та 8 (25,0%) II групи ніколи не мали вагітностей, що статистично значимо ($p < 0,05$) перевищує показники контрольної групи, де вагітність не мала лише 1 (2,0%) жінка. Мимовільні викидні до 12 тижнів спостерігалися у 10 (12,0%) пацієнток I групи, 5 (17,0%) – II групи та у 1 (3,0%) жінки

III групи. Діагноз звичного невиношування встановлено у 2 (7,0%) пацієнток II групи. Частота медикаментозних абортів становила 9,0% у I групі та 25,0% у II групі, у групі контролю таких випадків не було.

Загалом, наявність особливостей у відхиленні анамнестичних показників репродуктивної функції не мають значущого впливу на розвиток атипових змін ендометрію, є неспецифічними та не можуть бути використані, як самостійні фактори ризику розвитку атипії.

Наявність екстрагенітальної патології може істотно впливати на перебіг і розвиток ГЕ з атипією та без неї. Найвищу поширеність хронічної артеріальної гіпертензії I-II ступеня виявлено в II групі – 10 (33,0%), що незначно перевищує показники I групи 24 (30,0%), але достовірно відрізняється від контрольної групи 1 (6,0%). Метаболічні порушення, зокрема ожиріння та цукровий діабет II типу, були достовірно частішими у пацієнток I та II груп. Ожиріння спостерігалось у 23 (29,0%) жінок I групи та 9 (30,0%) II групи, у контрольній групі – лише 1 (0,5%). ЦД II типу виявлено у 22 (28,0%) I групи та 9 (29,0%) II групи при відсутності випадків у контролі. Залізодефіцитна анемія також була частішою серед пацієнток I та II груп 22 (28,0%) та 9 (31,0%) відповідно порівняно з 1 (7,0%) у контрольній групі. Соматоформна вегетативна дисфункція переважала у жінок з атиповою ГЕ 4 (15,0%) порівняно з 3 (4,0%) жінками у I групі та 1 (2,0%) жінками групи. Варикозна хвороба нижніх кінцівок мала відносно рівномірний розподіл: 4 (5,0%) у I групі, 3 (10,0%) –

у II групі та 2 (10,0%) – у контролі. Інші супутні стани (дисліпідемія, захворювання щитоподібної залози, нирок, шлунково-кишкового тракту) були менш поширеними, проте частіші в основних групах, особливо серед пацієнток з атиповими змінами ендометрію.

Таким чином, за частотою клініко-анамнестичних акушерсько-гінекологічних порушень менструальної функції у обстежених груп жінок, а також за наявністю в них екстрагенітальних факторів ризику та супутніх патологічних станів не було виявлено статистично значущих індикаторів прогнозування розвитку атипії при гіперплазії ендометрію, що обґрунтувало проведення імуногістохімічного дослідження ендометрію у цих пацієнток.

З метою своєчасної діагностики та прогнозування перебігу ГЕ з атипією та без у жінок в II та I групі дослідження відповідно, а також у III групі було проведено визначення маркерів Ki-67, PTEN, CD138, p53, а також рецепторів ендометрію до естрогену та прогестерону імуногістохімічним методом.

Експресія Ki-67 оцінювалась за наявністю коричневого забарвлення у ядрах клітин ендометрію (табл. 2). Аналіз отриманих результатів показав, що найвищий проліферативний індекс спостерігався у жінок II групи з ГЕ та атипією і становив $47,6 \pm 3,4\%$, що практично в два рази перевищувало рівень даного маркеру у I групі з ГЕ та поліпозом без атипії $22,6 \pm 4,9\%$ та був в 4,8 разів вищий, ніж у жінок групи контролю, у яких експресія Ki-67 становила $10,1 \pm 3,9\%$.

Таблиця 2

Рівень маркеру проліферації Ki-67 в ендометрії досліджуваних когорт, $M \pm m$

Ki-67	I група n=80	II група n=30	III група n=20
Залози ендометрію %	$22,6 \pm 4,9$	$47,6 \pm 3,4^*$	$10,1 \pm 3,2$
Строма ендометрію %	$15,1 \pm 2,5$	$29,7 \pm 3,6^*$	$3,3 \pm 1,4$

Примітка: * – статистично достовірна різниця між групами, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$

Зауважимо також, що експресія Ki-67 в стромі була нижчою, ніж в залозах ендометрію і становила $15,1 \pm 2,5\%$ у I групі жінок, $29,7 \pm 3,6\%$ у II групі жінок та $3,3 \pm 1,4\%$ в III групі пацієнток. Аналізуючи результати імуногістохімічного дослідження в цілому було встановлено, що у пацієнток I групи з ГЕ та поліпозом без атипії індекс проліферативної активності можна охарактеризувати як помірний, у II групі з ГЕ та атипією – високий, в III групі – низький. При цьому відмітимо, що лише у жінок з ГЕ з атипією рівень Ki-67 був достовірно вищим у порівнянні з відповідними даними у пацієнток контрольної групи.

При проведенні нами визначення реакції PTEN в тканинах ендометрію у жінок в I групі дослідження

було отримано наступні результати (табл. 3): в 77 (96,25%) випадків в отриманих гістологічних зразках зберігалась позитивна реакція в клітинах ендометрію, у 3 (3,75%) виявили негативну реакцію в клітинах пухлини, при цьому, у цих двох пацієнток спостерігали рецидивуючий перебіг захворювання ГЕ відповідно 3 та 5 епізодів за 12 місяців. Аналіз отриманого матеріалу в жінок II групи показав, що в 11 (36,70%) пацієнток діагностували позитивну реакцію PTEN в тканинах, у 19 (63,30%) жінок реакція була негативна. У групі контролю не було зафіксовано жодного випадку негативної реакції в резекованих тканинах ендометрію, що свідчить про високу діагностичну цінність позитивної реакції показника PTEN в прогнозуванні неоплазії.

Таблиця 3

Реакція PTEN в тканинах ендометрію, n (%).

Реакція на PTEN	I група n=80	II група n=30	III група n=20
Позитивна	77 (96,25%)	11 (36,70%)	20 (100,00%)
Негативна	3 (3,75%)	19 (63,30%)*	0 (0,00%)

Примітка: * – статистично достовірна різниця між групами, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$

Патоморфологічний матеріал, отриманий під час гістерорезектоскопії, також досліджували з метою виявлення експресії маркера онкогенезу P53 (табл. 4). При цьому у 76 (95,0%) пацієнток I групи була виявлена гетерогенна позитивна реакція в клітинах ендометрію, у 4 (5,0%) реакція була відсутня. У абсолютно всіх жінок з ГПЕ та поліпозом без атипії виявлено слабку, фокальну експресію, тобто «дикий» тип експресії P53. У домі-

нуючої більшості жінок II групи, а саме у 22 (73,4%) імуногістохімічно встановлено сильну, дифузну ядерну надекспресію або ж «мутаційний тип», у 7 (23,3%) діагностували «дикий тип» експресії P53, що розцінювали як прогностично хорошу ознаку перебігу ГПЕ з атипією. Аналіз результатів ПГХ у III групі у всіх пацієнток показав «дикий тип» експресії P53, що свідчило про відсутність в їхньому ендометрію атипової проліферації клітин.

Таблиця 4

Типи експресії P53 в резекованому ендометрію, n (%).

Тип експресії P53	I група n=80	II група n=30	III група n=20
«Дикий» тип	76 (95,0%)	22 (73,4%)	20 (100,0%)
Відсутня експресія	4 (5,0%)	1 (3,3%)	-
«Мутаційний» тип або надекспресія	-	7 (23,3%)*	-

Примітка: * – статистично достовірна різниця між групами, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$

Дослідження імунної реакції в отриманих зразках пацієнток I групи показало 5-9 CD138 клітин у 10 полях зору в 16 (20,0%) жінок та ≥ 10 CD138 клітин у 10 полях зору в 6 (7,5%) жінок (табл. 5). У 10 зразках II когортної групи реакція CD138 була позитивною. Число плазма-

тичних клітин у 2 (2,5%) випадках було понад 5 на одне поле зору, а у 8 (29,5%) жінок понад 10 плазматичних клітин в одному полі зору. Різниця між I та II групою була статистично не значимою, при цьому жодної позитивної реакції CD138 не діагностували у III групі контролю.

Таблиця 5

Рівень CD138 в ендометрії досліджуваних когорт, n (%).

Кількість плазматичних клітин в одному полі зору	I група n=80	II група n=30	III група n=20
0 клітин	-	-	100%
≥ 5 клітин	16 (20,0%)*	2 (2,5%)	-
≥ 10 клітин	6 (7,5%)	8 (29,5%)	-

Примітка: * – статистично достовірна різниця між групами, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$

Дослідження чутливості рецепторів ендометрію до естрогенів та прогестерону показало, що у групі контролю сильну позитивну експресію ER α виявлено у 85% зразків (табл. 6). У I групі пацієнток з гіперплазією ендометрію без атипії та поліпозом – у 72 (90,0%)

випадків встановлено сильну позитивну реакцію ($\geq 90\%$ клітин), що свідчить про активну естрогенову стимуляцію. У II групі з атиповою гіперплазією сильна позитивна експресія ER α також зберігалася у 28 (93,3%) випадків, із ще вищою інтенсивністю забарвлення.

Таблиця 6

Частка зразків із сильною позитивною реакцією ER α та PR, n (%).

Група	I група n=80	II група n=30	III група n=20
ER α $\geq 90\%$	72 (90,0%)	28 (93,3%)	17 (85,0%)
P $\geq 90\%$	70 (87,5%)	20 (66,6%)*	19 (95,0%)

Примітка: * – статистично достовірна різниця між групами, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$

При цьому PR у контрольній групі визначали у 19 (95,0%) зразків як сильно позитивний. При гіперплазії ендометрію без атипії з поліпозом цей показник становив 70 (87,5%), а в групі з гіперплазією ендометрію з атипією – 20 (66,6%). Зниження частоти сильної PR-експресії при атиповій гіперплазії є статистично достовірним ($p < 0,001$) і свідчить про часткову втрату чутливості до прогестинової терапії у жінок з ГЕ з атипією.

Обговорення

Таким чином, пацієнтки з атиповою ГЕ частіше мали вищий середній вік ($55,2 \pm 1,42$) років, раннє менархе у (9-11 років), що спостерігалось у 9 (29,0%) жінок, ранній початок статевого життя до 16 років

у 16 (53,3%) жінок, що можуть сприяти розвитку хронічного запального процесу ендометрію та атипової трансформації. Виявлення ХЕ у 22 (27,0%) жінок I групи та 10 (32,0%) жінок II групи підтверджує його взаємозв'язок із розвитком гіперпластичної трансформації ендометрію. Своєчасна діагностика та купування проявів патології шийки матки є важливим предиктором запобігання висхідному інфікуванню порожнини матки. Крім того, незалежними факторами ризику гіперпластичної трансформації є коморбідні стани, зокрема хронічна артеріальна гіпертензія, ожиріння та цукровий діабет II типу, які згідно нашого дослідження мали місце у жінок з атиповою ГЕ відповідно в 10 (33,0%), 9 (30,0%) та 9 (29,0%).

Беручи до уваги результати імуногістохімічного дослідження, у пацієнток з атиповою ГЕ підвищена експресія Ki-67, різке зниження або повна втрата експресії PTEN, а також наявність мутаційного (ядерного) типу експресії p53 свідчать про високий ризик неопластичної трансформації та можливість розвитку передракових і злоякісних змін. Важливим є визначення CD138⁺ для виявлення кількості плазматичних клітин як маркерів запалення та мікробного навантаження ендометрію. Варто зазначити, що визначення чутливості рецепторів ендометрію до ERα та PR є важливим з точки зору своєчасного прогнозування відповіді пацієнток на гормональну терапію.

Висновки

1. Атипова гіперплазія ендометрію у жінок частіше асоціюється із старшим віком, раннім менархе та початком статевого життя, що може сприяти хронічному ендометриту, який виявлено у значної частини пацієнток обох досліджуваних груп. Наявність додаткових факторів ризику для розвитку атипії при ГЕ на тлі супутніх патологічних станів, таких як ожиріння, АГ, ЦД II типу, повторні внутрішньоматкові втручання сприяє розвитку гіперпластичних змін у таких пацієнток. При цьому маркери запалення та мікробного навантаження ендометрію (CD138) виявляються однаково часто у зразках ендометрію в жінок як з гіперплазією ендометрію без атипії, так і з атипією.

2. Для гіперплазії без атипії типовим є збереження позитивного PTEN і помірне підвищення Ki-67, тоді як при атиповій формі ГЕ відзначається висока проліфе-

рація (Ki-67), втрата PTEN та мутаційний тип p53, що свідчить про високий ризик неоплазії.

3. Рівні ERα та PR чутливості ендометрію тісно пов'язані з естроген-прогестероновою гормональною дисфункцією у пацієнток з ГЕ, що обґрунтовує доцільність використання цих маркерів для прогнозування гормональної чутливості та вибору лікувальної тактики.

Перспективи подальших досліджень. Перспективами подальших досліджень є встановити чіткі критерії рівня імуногістохімічних маркерів, що можуть достовірно вказувати на високий ризик неоплазії ендометрію та розробити програму прогнозування онкоризику у жінок із гіперплазією ендометрію.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті: Адам Т. Ю. – збір даних, статистична обробка, узагальнення результатів, написання та підготовка статті до друку; Геряк С. М. – дизайн дослідження, наукове редагування, остаточне затвердження статті; Герус Ю. М. – статистична обробка.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь якого конфлікту інтересів.

Використання штучного інтелекту. При проведенні дослідження та підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

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

Література:

1. Lee, S. U., Choi, S. K., Song, H., & Kim, Y.-W. (2025). Pregnancy outcomes of endometrial hyperplasia with or without atypia. *Scientific Reports*, 15, Article 23231. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-05906-0>
2. Горбань Н. Є. Сучасний погляд на проблему гіперпроліферативних процесів в ендометрії (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 1. С. 39-44. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.1.8741>
3. Patrizi, L., Ticconi, C., Borelli, B., Finocchiaro, S., Chiaramonte, C., Sesti, F., Mauriello, A., Exacoustos, C., & Casadei, L. (2022). Clinical significance of endometrial abnormalities: an observational study on 1020 women undergoing hysteroscopic surgery. *BMC women's health*, 22(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01682-5>
4. Hasegawa-Nakajima, R., Kiseki, H., & Ikeda, S. I. (2020). Villoglandular Papillary Adenocarcinoma With Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 of the Cervix in a Woman With a Misdiagnosis of a Cervical Polyp. *Journal of medical cases*, 11(12), 407-410. <https://doi.org/10.14740/jmc3589>
5. Дубініна В. Г. Вплив комплексної терапії неатипової гіперплазії ендометрія з включенням препаратів, що містять таргетні селективні фітомолекули, на стан маткового кровообігу у жінок репродуктивного віку / В. Г. Дубініна, К. М. Візір // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – 2016. – Вип. 2. – С. 162-166. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/znpaagu_2016_2_30.
6. Ravi, R. D., Kalra, J., Srinivasan, R., Bagga, R., Jain, V., Suri, V., & Sachdeva, N. (2021). A Randomized Clinical Trial of Levonorgestrel Intrauterine System with or without Metformin for Treatment of Endometrial Hyperplasia without Atypia in Indian Women. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 22(3), 983-989. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.3.983>
7. Bourou, M. Z., Matsas, A., Vrekoussis, T., Mastorakos, G., Valsamakis, G., & Panoskaltsis, T. (2023). Conservative treatment of endometrial cancer in women of reproductive age (Review). *Molecular and clinical oncology*, 19(1), 55. <https://doi.org/10.3892/mco.2023.2651>
8. Tian, Y., Liu, Y., Wang, G., Lv, Y., Zhang, J., Bai, X., Zhang, H., & Song, X. (2020). Endometrial hyperplasia in infertile women undergoing IVF/ICSI: A retrospective cross-sectional study. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 49(9), 101780. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101780>.
9. Nees, L. K., Heublein, S., Steinmacher, S., et al. (2022). Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 306(2), 407-421. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
10. Chou, A.-J., Bing, R.-S., & Ding, D.-C. (2024). Endometrial Atypical Hyperplasia and Risk of Endometrial Cancer. *Diagnostics*, 14(22), 2471. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14222471>
11. Patrizi L, Ticconi C, Borelli B, Finocchiaro S, Chiaramonte C, Sesti F, Mauriello A, Exacoustos C, Casadei L. Clinical significance of endometrial abnormalities: an observational study on 1020 women undergoing hysteroscopic surgery. *BMC Womens Health*. 2022 Apr 7;22(1):106. doi: 10.1186/s12905-022-01682-5. PMID: 35392892; PMCID: PMC8991822. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35392892/>

12. Zhong, X., Li, Y., Liang, W., Hu, Q., Zeng, A., Ding, M., Chen, D., & Xie, M. (2023). Clinical and metabolic characteristics of endometrial lesions in polycystic ovary syndrome at reproductive age. *BMC women's health*, 23(1), 236. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02339-7>
13. Надашкевич О. Н. Поліпи ендометрія у пацієнток фертильного віку: клінічний досвід комплексної ультразвукової та патоморфологічної діагностики / О. Н. Надашкевич, І. О. Макагонов, А. Р. Вергун, З. М. Кіт, О. М. Вергун, О. Б. Олексюк, І. В. Шалько // *Перспективи та інновації науки*. – 2023. – № 11. – С. 721-732. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/prainnsc_2023_11_64.
14. Вовк І. Б. Клініко-імуногістохімічна характеристика неатипової гіперплазії ендометрія в жінок репродуктивного віку / І. Б. Вовк, Т. Д. Задорожна, Н. Є. Горб, В. К. Кондратюк // *Медичні перспективи*. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 134-141. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2020_25_1_21.
15. Кишакевич І. Т. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістоскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриту, вибір лікування / І. Т. Кишакевич, Н. В. Коцабин, В. В. Радченко // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2017. – № 2. – С. 24-27. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe_2017_2_5.
16. Boureka, E., Tsakiridis, I., Kapetanios, G., Michos, G., Giouleka, S., Liberis, A., Mamopoulos, A., Dagklis, T., & Kalogiannidis, I. (2025). Management of Endometrial Hyperplasia: A Comparative Review of Guidelines. *Cancers*, 17(19), 3143. <https://doi.org/10.3390/cancers17193143>
17. Геряк, С., Адам, Т., Сельський, П., Корда, І., & Кучмій, В. (2024). Ранні патоморфологічні маркери онкогенезу при атипичній гіперплазії ендометрія у пацієнток з поліпозом. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (8), 31-36. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2024.320079>
18. Selsky, P., Hladii, O., Heryak, S., Sverstiuk, A., Slyva, A., Televiak, A., Parahnyuk, I., Golovata, T., Orel, Y., & Adam, T. (2025). PROGNOSIS FOR ENDOMETRIAL HYPERPLASIA PROGRESSION IN PREMENOPAUSAL AND MENOPAUSAL WOMEN BASED ON THE ANALYSIS OF CELLULAR IMMUNITY INDICATORS USING MULTIPARAMETRIC NEURAL NETWORK CLUSTERING. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 13(3), 674-682. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(3\):674-682](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(3):674-682)
19. Гончаренко В. М. Обґрунтування етапного лікування хворих з гіперплазією ендометрія з застосуванням імуногістохімічних технологій / В. М. Гончаренко, В. О. Бенюк, Ю. В. Кравченко, А. В. Ганущак, О. В. Забудський, О. В. Каленська // *Scientific digest of Association of obstetricians and gynaecologists of Ukraine*. – 2019. – Вип. 2. – С. 35-42. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/znpaagu_2019_2_8.
20. Савченко П. В. Проліферативна активність і гормональний статус атипичної гіперплазії та ендометріоїдних аденокарцином ендометрія: імуногістохімічне дослідження / П. В. Савченко, І. С. Шпонька, П. О. Гриценко, О. А. Савченко // *Патологія*. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 51-56. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pathology_2024_21_1_9
21. Рожковська Н. М. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі / Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2020. – № 4. – С. 39-45. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/gerpe_2020_4_7.
22. Хасахчих Д. А. Розробка моделі прогнозування рецидиву та прогресування гормонорезистентної форми гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку / Д. А. Хасахчих // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Медицина*. – 2025. – Т. 33, № 1. – С. 33-47. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhM_2025_33_1_5.
23. Mittermeier, T., Farrant, C., & Wise, M. R. (2020). Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD012658. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012658.pub2>
24. Бенюк, В., Гончаренко, В., Кравченко, Ю., Каленська, О., & Астанег, Н. А. (2021). Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (4), 7-18. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238156>
25. НАКАЗ МОЗ України № 869 від 05.05.2021 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія». <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0869282-21#Text>

THE ROLE OF CLINICAL, AND ANAMNESTIC, AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES IN THE PROGRESSION OF ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC DISEASES

T. Adam¹, S. Heryak¹, Yu. Gerus²

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine¹
(Ternopil, Ukraine),

Volyn Regional Clinical Hospital²
(Lutsk, Ukraine)

Summary.

Endometrial hyperplastic diseases remain among the most prevalent gynecological conditions and are characterized by an altered glandular-to-stromal ratio resulting from changes in endometrial hormonal responsiveness. According to published data, hyperplastic processes account for 15-40% of all gynecological disorders and frequently represent precancerous conditions, particularly in cases of prolonged unopposed estrogen exposure without adequate progesterone opposition.

Objective. To determine clinical and anamnestic characteristics as well as immunohistochemical markers in women with endometrial hyperplasia to predict the risk of neoplastic progression.

Materials and methods. A prospective randomized cohort study enrolled 130 women of reproductive age, who were divided into three groups based on endometrial morphology. Group I comprised 80 women with non-atypical endometrial hyperplasia; Group II included 30 women with confirmed atypical endometrial hyperplasia; Group III in the control group consisted of 20 women with abnormal uterine bleeding (AUB), classified according to the PALM-COEIN system and attributed to causes other than endometrial hyperplasia. A comprehensive medical history was obtained for all participants. Gynecological status, concomitant diseases, and details of prior surgical interventions were evaluated. Patients in Groups I and II underwent hysteroresectoscopy after clinical diagnosis, whereas Group III underwent endometrial Pipelle biopsy. The obtained endometrial samples were examined by pathomorphological and immunohistochemical methods to assess the expression of the following markers: Ki-67, PTEN, CD138, p53, estrogen receptor alpha (ERα), and progesterone receptor (PR).

Results. Analysis of anamnestic data revealed that women with atypical endometrial hyperplasia had a significantly higher mean age (55.2 ± 1.42 years) compared with the other groups (35.6 ± 1.22 years and 37.2 ± 1.65 years, respectively; $p < 0.005$). Early menarche (9-11 years of age) was documented in 30.0% of women with atypical endometrial hyperplasia, and early sexual debut (≤ 16 years of age) was recorded in 53.3% of these patients. Most women with atypical endometrial hyperplasia (49.0%) did not use contraception, and infertility was diagnosed in 29.0% of them. Cervical pathology was detected significantly more frequently (11.7%), and chronic endometritis was identified in 33.3% of cases ($p < 0.05$). The most prevalent comorbidities in patients with endometrial hyperplasia with atypia included obesity (30.0%), arterial hypertension (33.0%), type 2 diabetes mellitus (29.0%), and posthemorrhagic anemia (31.0%). Immunohistochemical analysis demonstrated increased Ki-67 expression, a marked decrease or complete loss of PTEN expression, a mutational (nuclear) pattern of p53 expression, positive CD138 immunoreactivity, and reduced endometrial sensitivity to progesterone.

Patients with endometrial hyperplasia without atypia were characterized by preserved PTEN expression, increased proliferation as assessed by Ki-67, and the presence of CD138-positive plasma cells.

Conclusions. 1. Atypical endometrial hyperplasia is more frequently associated with advanced age, early menarche, and early sexual debut, factors that may contribute to chronic inflammation and subsequent atypical endometrial transformation. 2. Chronic endometritis was identified in a substantial proportion of patients in both groups, supporting its role in the pathogenesis of hyperplastic endometrial changes; additional risk factors include obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus, and repeated intrauterine interventions. 3. Endometrial hyperplasia without atypia is typically characterized by preserved PTEN expression and a moderate increase in Ki-67 proliferation index, whereas the atypical form exhibits high proliferative activity (Ki-67), PTEN loss, and a mutational p53 pattern, indicating elevated neoplastic risk. 4. CD138 serves as a marker of endometrial inflammation and microbial colonization and was detected with comparable frequency in endometrial samples from women with endometrial hyperplasia without atypia and with atypia. Assessment of endometrial estrogen receptor alpha (ER α) and progesterone receptor (PR) expression is essential for predicting hormonal responsiveness and guiding therapeutic selection.

Keywords: Endometrial Hyperplasia Without Atypia; Endometrial Hyperplasia With Atypia; Hysteroscopy; Immunohistochemical Markers; Risk of Neoplasia, Prognosis.

Контактна інформація:

Адам Тетяна Юріївна – аспірант кафедри акушерства та гінекології № 2, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)
e-mail: adam_t@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1002-7579>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=60140585300>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JRW-7389-2023>

Геряк Світлана Миколаївна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)
e-mail: heryak@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7894-1009>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57208701709>

Герус Юрій Михайлович – лікар акушер-гінеколог вищої категорії, завідувач відділення оперативної гінекології КП «Волинської обласної клінічної лікарні» Волинської обласної ради (м. Луцьк, Україна)
e-mail: yragerus.34@gmail.com

Contact Information:

Tetyana Adam – PhD student of Obstetrics and Gynecology Department No. 2 I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)
e-mail: adam_t@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1002-7579>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=60140585300>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JRW-7389-2023>

Svitlana Heryak – MD, PhD, D.Sc., Professor, The Head of Obstetrics and Gynecology Department No. 2 I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)
e-mail: heryak@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7894-1009>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57208701709>

Yurii Gerus – obstetrician-gynecologist of the highest category, head of the department of operative gynecology of the Volyn Regional Clinical Hospital (Luts'k, Ukraine)
e-mail: yragerus.34@gmail.com

Поступило до редакції: 22 грудня 2025 р.
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
Опубліковано: 27 березня 2026 р.



УДК: 618.3-007.23:618.36

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.15

РІДКІСНИЙ ВИПАДОК НЕІМУННОЇ ВОДЯНКИ ПЛОДА, УСКЛАДНЕНИЙ МАТЕРИНСЬКИМ ДЗЕРКАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

С. Р. Галич

Міжнародний гуманітарний університет
(м. Одеса, Україна)**Резюме.**

Неімунна водянка плода (НІВП) та материнський дзеркальний синдром (МДС) є рідкісними ускладненнями вагітності. За останнє десятиліття значно розширилися можливості діагностики та ведення таких випадків, що робить актуальним детальний аналіз кожного спостереження.

Мета дослідження: Опис рідкісного клінічного випадку НІВП, ускладненої МДС.

Матеріал і методи: Ретроспективно описаний випадок НІВП із МДС, який завершився антенатальною загибеллю плода. Проаналізовано перебіг вагітності, проблеми діагностики та розродження, а також результати патолого-анатомічних, мікробіологічних та вірусологічних досліджень. Дослідження виконано з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації та схвалено Локальною комісією з питань біоетики та етики наукових досліджень Міжнародного гуманітарного університету. Інформована згода пацієнтки на опублікування випадку наявна.

Результати: У першовагітної жінки на 32 тижні гестації виявлено ознаки НІВП: полігідрамніон; плацентомегалію; набряк м'яких тканин; гідроторакс; асцит, поєднаний з макросомією, гіпоплазією серця та легень, гіперехогенністю кишкового тракту. Лабораторно ознак інфекції чи запалення не виявлено. На 34 тижні спостерігалось прогресування НІВП та антенатальна загибель плода. У матері з'явилися симптоми МДС: анасарка; асцит; помірна гіпертензія без протеїнурії; згушення крові. Кесарів розтин ускладнився індуративним набряком тканин великого плода (вага 5250 г). Патологічно підтверджено макросомію, НІВП, мікроцефалію; ознак інфекції не було. Симптоми МДС зникли на 3-тій добу. Через 4 роки жінка народила здорову доношену дитину.

Висновки: НІВП, ускладнена МДС, залишається рідкісною патологією. Клінічний випадок та катамнез підтверджують роль плаценти у їх розвитку. Сучасне ведення дозволяє знизити частоту ускладнень, проте дослідження цих рідкісних синдромів тривають.

Ключові слова: вагітність; перинатальна патологія; неімунна водянка плода; материнський дзеркальний синдром; гестаційні ускладнення; материнські ускладнення.

Вступ

Неімунна водянка плода (НІВП) (лат. hydrops fetalis non-immunis; англ. non-immune hydrops fetalis, NIHF) – рідкісне, але надзвичайно тяжке ускладнення внутрішньоутробного розвитку, що характеризується накопиченням рідини щонайменше у двох серозних порожнинах плода та/або генералізованим набряком, який не пов'язаний з імунною сенсibiliзацією матері [3, 8, 12]. Частота неімунної водянки плода, за даними літератури, становить менше 1 випадку на 1500-4000 вагітностей і супроводжується високою перинатальною захворюваністю та смертністю [15, 19]. Етіологія НІВП вважається поліфакторною і включає серцево-судинні аномалії, хромосомні порушення, внутрішньоутробні інфекції, гематологічні та метаболічні захворювання, а також патологію фетоплацентарного комплексу [15,17]. Незважаючи на розвиток сучасних методів пренатальної діагностики, у значній частині випадків встановлення причини гідропсу залишається складним, що ускладнює прогнозування перебігу вагітності та вибір оптимальної тактики ведення. Особливу клінічну значущість має поєднання НІВП з материнським дзеркальним синдромом.

Материнський дзеркальний синдром (МДС) (Balantyne syndrome, mirrore syndrome) – це ще більш рідкісний клінічний стан, що характеризується поєднанням водянки плода (hydrops fetalis), плацентомегалії та набрякового синдрому у матері, при якому клінічні прояви матері «віддзеркалюють» стан плода [1, 6, 18].

Синдром був описаний вперше у 1882 році John William Ballantyne [2]. У великих сучасних ретроспективних дослідженнях частота МДС серед усіх вагітностей становила 0,016-0,024%, тобто приблизно 1-2 випадки на 10 000 вагітностей [1, 5, 10]. У вагітних із фетальним гідропсом ризик розвитку дзеркального синдрому значно вищий – у різних серіях випадків показано від ~5% до ~38% таких випадків [7, 13].

У зв'язку з рідкісністю поєднання НІВП з МДС, а також обмеженою кількістю описів таких випадків у доступній літературі, наведення конкретних клінічних спостережень має важливе практичне значення для підвищення настороженості лікарів акушерів-гінекологів, удосконалення діагностичного алгоритму та вибору оптимальної тактики ведення зазначених ускладнених вагітностей.

Мета роботи

Опис рідкісного клінічного випадку неімунної водянки плода, яка ускладнилась материнським дзеркальним синдромом.

Матеріал і методи

Ретроспективно описано випадок розвитку НІВП у першовагітної жінки Б., 27-ми років без вихідної соматичної патології та з неускладненим анамнезом. Розвиток НІВП призвів до антенатальної загибелі плода, а додаткове ускладнення з боку матері у вигляді раптового виникнення материнського дзеркального син-

дрому (МДС), призвело до необхідності термінового розродження шляхом кесарева розтину 20.03.2014 р. Здійснено патологоанатомічне дослідження плода і плаценти, повне мікробіологічне та вірусологічне обстеження плода та посліду. Надана катамнестична інформація щодо наступної вагітності у даної пацієнтки, яка перебігала без ускладнень та завершилася народженням живої здорової дитини. Дослідження проведене відповідно до принципів Гельсінської декларації та схвалене Локальною комісією з питань біоетики та етики наукових досліджень Міжнародного гуманітарного університету (протокол № 2 від 05.12.2025). Інформована згода пацієнтки на опублікування випадку наявна.

Результати дослідження та їх обговорення

Першовагітна жінка Б., 27 років, перебувала на обліку по вагітності з терміну 16 тижнів. У дитинстві хворіла на вітряну віспу, була вакцинована відповідно до національного графіку щеплень. Відмічала алергічну реакцію у вигляді чхання та сльозотечі на квіти амброзії, шкірну висипку на деякі овочі (морква, картопля). Мала першу групу крові, позитивний резус-фактор. Менструації розпочалися з 16-ти років, регулярні, безболісні, помірної рясності. Спадкових захворювань у власній родині не відмічала. Завагітніла самостійно

без проблем. Ультразвукове дослідження (УЗД) за програмою пренатального скринінгу першого триместру не проводилося. УЗД у межах другого пренатального скринінгу проведено у 16 тижнів – без відхилень від гестаційної норми, до особливостей ехографії слід віднести низьку плацентацию. Біохімічний скринінг другого триместру не проводився. У 24 тижні вагітності перенесла гостру респіраторну вірусну інфекцію (ГРВІ) в легкій формі, медикаментозне лікування не отримувала. У 31 тиждень лабораторно була виявлена безсимптомна бактеріурія, яка коригована згідно з діючими на той час клінічними настановами, застосуванням триденної дози фосфаміцину. При контрольному ультразвуковому дослідженні в третьому триместрі, а саме у 32 тижні гестації, вперше були виявлені ультразвукові ознаки, які були значно відхилені від нормативних показників. Відмічалось виразне багатоводдя – висота стояння амніотичної рідини (BCAP) – 105 мм при гестаційній нормі до 8 мм, а індекс амніотичної рідини (IAP) – 32 мм при нормі до 24-х мм. Визначалось значне потовщення плаценти (50 мм при гестаційній нормі до 33-х см). Плацента виглядала набряклою та мала 1-у ступінь зрілості. Подвійний контур голівки плода свідчив про набряк м'яких тканин. У грудній та плевральній порожнинах візуалізувалась вільна рідина (фото 1).



Фото 1. Ультразвукове дослідження у 32 тижні, вільна рідина у грудній порожнині плода.

Ультразвукові показники розмірів серця і обох легень плода були зменшені. Визначалася гіперехогенність кишківника, як його товстого, так і тонкого відділів. Фетометричні розміри утробного плода не відповідали терміну гестації, вони були збільшені і тому оцінені як макросомія (розрахована маса тіла – 3 584 грамів). На підставі отриманих ехографічних показників пацієнтку було госпіталізовано до акушерського стаціонару другого рівня. Виказана підозра на множинні вроджені вади розвитку плода та ймовірне внутрішньоутробне інфікування фетоплацентарного комплексу (багатоводдя, гіпертрофія плаценти, гідроторакс, подвійний контур голівки плода, гіперехогенний кишківник). При оцінці функціонального стану плода відхилень вияв-

лено не було. Сумарна оцінка кардіотокограми (КТГ) за шкалою Фішера показала адекватні показники реактивності частоти серцевих скорочень (ЧСС) плода та позитивний нестресовий тест, що свідчило про задовільний стан плоду. Біофізичний профіль плода (БПП) було оцінено у межах нормативних значень за всіма показниками. Враховуючи підозру на інфікування фетоплацентарного комплексу, було здійснено забір матеріалу із піхви для проведення культурального дослідження вмісту. Розпочато проведення антибактеріальної терапії. Результати рутинних клінічних лабораторних аналізів були у межах нормативних значень; ознаки запалення були відсутні як у загальному аналізі крові, так і при визначенні додаткових показників за-

палення. Рівень глюкози сироватки крові був у межах норми, тест толерантності до глюкози також без відхилень. Загальний стан матері оцінювався як задовільний. Показники гемодинаміки (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень) були у межах нормативних значень. Протеїнурії не визначалося.

Пацієнтка була переведена в акушерський стаціонар вищого рівня – до обласного перинатального центру, де продовжувався моніторинг стану плода. У 33 тижні

вагітності було констатоване швидке наростання багатоводдя (BCAP + 35 мм, IAP + 5 мм) при незмінних нормальних показниках КТГ та БПП. При доплерометрії кровоплину у судинах фетоплацентарного комплексу визначалися нормальні показники швидкостей кровоплину в усіх ланках кровопостачання. При УЗД відмічено посилення подвійного контуру голівки плода (фото 2), виявлено подвійний контур кінцівок плода, що було розцінено як наростання набряку плода.



Фото 2. Ультразвукове дослідження, подвійний контур голівки плода у 33 тижні гестації.

У черевній та грудній порожнинах визначалась вільна рідина (асцит + гідроторакс). Вперше було виявлено ультразвукові ознаки гепатомегалії – збільшення розмірів печінки розміру 77x43 мм. Проводився щоденний моніторинг функціонального стану плода (КТГ, доплерометрія кровоплину у судинах фетоплацентарного комплексу), проводилася профілактика синдрому дихальних розладів та нейропротекція з метою його підготовки до можливого розродження. Через два дні під час доплерометрії вперше було констатовано порушення кровоплину у фето-плацентарному комплексі II ступеню (маткові артерії – МА, пупкова артерія – ПА) при нормальних показниках швидкості кровоплину у середній мозковій артерії (СМА). Показники КТГ та БПП залишалися нормативними. Питання про термінове розродження не розглядалось, оскільки чинні на той час нормативні документи чітко прописували показники, що свідчили про дистрес плода, що потребували термінового розродження, і проресуюча водянка плода (гідропс) до таких станів не відносилася. Прогресуючий гідропс на цьому етапі спостереження розглядали як ймовірний варіант прихованих вроджених вад розвитку плода, які не візуалізуються рутинно, або як ідіопатичну водянку.

У 34 тижні гестації вагітна вперше повідомила про скарги на постійний розпирюючий біль у животі та відсутність відчуття рухів плоду. При об'єктивному обстеженні було виявлено помірну гіпертензію (АТ 125/100 мм рт. ст. на обох руках). Живіт був напруженим, висота стояння дна матки (ВДМ) – 42 см, обвід живота (ОЖ) – 120 см. Вперше з'явилися набряки нижніх кінцівок. Протеїнурія не визначалась. Матка була напруженою, болючою при пальпації. Положення плода поздовжнє, передлежання головне, голівка знаходилася

високо над входом до малого тазу. Перкуторно визначався тупий звук по усій поверхні живота та по бічним фланкам (асцит). Серцебиття плода не вислуховувалось, при КТГ не визначалось. При УЗД верифіковано відсутність серцебиття плода, виразне порушення кровоплину у фетоплацентарному комплексі та критичні показники гемодинаміки плода. При внутрішньому акушерському дослідженні – незріла шийка матки (1 бал за шкалою Бішоп). Через склепіння визначалася високо розташована голівка плода і значно напружений плодовий міхур. Виділення слизові, прозорі. Враховуючи наявні клінічні симптоми у матері (виражене прогресуюче багатоводдя, асцит, артеріальна гіпертензія без протеїнурії) за наявності ультразвукових ознак неімунної водянки антенатально мертвого плода (асцит, гепатомегалія, гідроторакс, виражений набряк м'яких тканин плода) виставлено діагноз: «Вагітність I, 34-35 тижнів. Поздовжнє положення, головне передлежання плоду. Макросомія. Полігідрамніон. Материнський дзеркальний синдром при неімунній водянці плода (виразний набряк м'яких тканин, асцит, гідроторакс). Антенатальна загибель плода». З огляду на розвиток МДС, а також стійкого гіпертонусу матки, спричиненого різким наростанням багатоводдя (ризик передчасного відшарування плаценти), прийнято рішення про негайне розродження за показами з боку матері. Враховуючи неможливість швидкого розродження через природні пологові шляхи («незріла» шийка матки), було вирішено розродити вагітну шляхом операції кесаревого розтину.

Операція: Лапаротомія за Пфанненштілем. Кесарів розтин у нижньому сегменті матки» мала значні особливості, а саме:

- при розтині черевної порожнини матері виявлено значний абдомінальний трансудат (асцит – 2000 мл);

- після розтину матки вилилося близько 3000 мл прозорих, світлих навколоплідних вод (полігідрамніон);
- голівка плода була виведена із матки зі значними труднощами внаслідок виразного індуративного набряку тканин, у тому числі в області ший плода, що унеможливило проведення згинання голівки при її виведенні;
- плечики плода були вилучені після додаткового Т-подібного розрізу матки внаслідок неможливості їх виведення традиційним шляхом, що було обумовлено щільним набряком тканин тіла і ручок плода.

Після пологів у пацієнтки відразу встановився нормотензивний стан, периферичні набряки не виявлялися вже на 3-тю добу після операції.

Після народження мертвої дитини 20.03.2014 р. було здійснено її вимірювання та зважування: маса тіла – 5250 г, довжина – 57 см, обвід голови – 39 см,

обвід грудної клітки – 43 см. При огляді плаценти – материнська поверхня мала блідо-сірий колір, розміри – 25x21x2,5 см, маса плаценти була 420 г.

Патологоанатомічне дослідження здійснювалося консиліумно – спільно лікарем-патологанадомом, лікарем акушером-гінекологом, лікарем-генетиком з метою пошуку ймовірних генетичних клінічних синдромів. При патологоанатомічному дослідженні було констатовано, що дитина масою тіла 5250 грамів довжиною 57 см, яка народилася у терміні гестації 34 тижні, була недоношеною (відсутні ядра Беклара, наявні інші візуальні ознаки недоношеності). Звертали на себе увагу виразні прояви водянки плода (гідропс), а саме анасарка з полісерозитами (асцит, гідроторакс, гідроперикард) (фото 3).

Набряки м'яких тканин мали генералізований індуративний характер (напружені набряки) (фото 4).



Фото 3. Асцит, гідроторакс, гідроперикард, набряк м'яких тканин (+ 20 мм)



Фото 4. Зовнішній вигляд новонародженого: виразний індуративний набряк м'яких тканин дитини. Макросомія.

Товщина підшкірно-жирової клітковини коливалася у межах від 15 до 30 мм (животик – 18 мм, голова – 15 мм, стегно – 30 мм). Під скальпом виявилось значне накопичення трансудату (35 мл). При цьому набряк мозку плода був невираженим, після його ретельного вимірювання та зважування зроблено висновок про наявність мікроцефалії. Наявність гіпоплазії легенів, серця та гепатомегалії, які визначалися при УЗД, у ході патолого-анатомічного дослідження не підтвердилося. Зазначене потребує додаткового осмислення – чи це

було відображенням змін зазначених органів внаслідок внутрішньоутробного прогресування водянки плода, чи при УЗ – вимірюванні розмірів органів плода були отримані помилкові показники, оскільки органи були стисненими значним об'ємом навколоплідних вод.

Плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) становив 0,08, що є нижчим за загальноприйняті референтні значення для доношеної вагітності (0,12-0,18). Враховуючи, що у даному випадку вагітність вважалася недоношеною, плацентарно-плодовий коефіцієнт 0,08 є

значно нижчим за очікувані референтні значення для даного гестаційного віку (0,18-0,25) [4, 14]. Подібне зниження показника вказує на відносну недостатність плаценти порівняно з масою плода і підтверджує існуюче в медичній науковій літературі уявлення про плацентарне походження НІВП та МДС. У літературі та на практиці зниження ППК у недоношених дітей традиційно асоціюється з обмеженням росту плода, підвищеною функціональною напруженістю плаценти та перинатальними ускладненнями [9, 14, 16]. У даному випадку зниження ППК було обумовлене значною масою плода (5250 г) за відносно невеликої маси плаценти (420 г), що теж свідчило про диспропорцію у системі «плацента–плід». Подібне співвідношення може відображати підвищену функціональну напруженість плаценти або її відносну гіпоплазію при реалізованій макросомії плода. Отримані результати підтверджують доцільність подальшої комплексної оцінки масо-структурних показників плаценти при аналізі перинатальних наслідків.

При морфологічному дослідженні плаценти було зроблено висновок про її гіпотрофію і патологічну незрілість ворсин. Виявлене під час УЗД потовщення плаценти (гіпертрофія), вочевидь було обумовлено її набряком, а не власне великими розмірами, що підтверджено подальшим морфологічним дослідженням. Важливо, що у наявних описах синдрому НІВП, представлених у науковій літературі, підреслюється, що гіпертрофія плаценти при УЗД є одним з його важливих проявів. Наголос на результатах УЗД у даному випадку дуже важливим, оскільки при морфологічному дослідженні плаценти виявилася гіпопластичною з незрілими ворсинами. Тобто пренатальна УЗ-ознака – потовщення плаценти свідчило про її значний набряк, а не про власно плацентомегалію.

При ретельному патолого-анатомічному (зокрема, гістологічному) дослідженні внутрішніх органів, тканин плода та посліду морфологічних ознак інфікування виявлено не було. Будь-яких генетичних синдромів також не підтверджено.

Було здійснено бактеріологічне в вірусологічне дослідження крові і асцитичної рідини матері, навколоплідних вод, плевральної, перикардальної асцитичних рідин плода, змивів з поверхні плаценти. Результати бактеріоскопії показали, що мікрофлора була відсутньою, специфічні віруси не ідентифіковані (у тому числі – парвовірус В19, вірус Коксаки, вірус Ебштейн-бара, цитомегаловірус). Відсутніми були також будь-які пухлини плода чи плаценти. При проведенні каріотипування батьків обоє мали нормальні каріотипи.

Дані катамnestичного спостереження жінки показали, що через 4 роки після даної вагітності у неї настала спонтанна бажана вагітність, яка протікала фізіологічно, без ускладнень. Була розроджена шляхом кесарева розтину з огляду на наявність рубця на матці з попереднім Т-подібним розрізом. Народився живий здоровий хлопчик з масою тіла 3800 г, довжиною 53 см, оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини відповідно 9-9 балів. Розвиток дитини протікає відповідно віковим нормам.

Аналізуючи зазначений клінічний випадок, який відбувся понад 10 років тому з позицій сучасних знань,

слід звернути увагу на те, що на момент перебігу означеної вагітності лікарі, які спостерігали пацієнтку, не мали уявлення про МДС. На той час підходи до ведення НІВП були не визначеними і виглядали контраверсійно. Відповідно, зіштовхнувшись з випадком багатоводдя і прогресуючого набряку плода, діагностичний алгоритм обстеження полягав насамперед у пошуку вроджених вад розвитку, інфікування фетоплацентарного комплексу та ймовірного цукрового діабету. У подальшому клініко-лабораторні та морфологічні дослідження дозволили відхилити традиційні причини розвитку НІВП, а мікробіологічне та вірусологічне дослідження не дозволяли думати про роль інфекційних агентів у даному клінічному випадку.

При патолого-анатомічному розборі даного випадку було зроблено висновок про найбільш вірогідну роль первинної плацентарної дисфункції у розвитку танатогенезу антенатально загиблої дитини. Про це свідчила морфологічно верифікована гіпоплазія плаценти та патологічна незрілість її ворсин, що, однак при УЗД виглядало як гіпертрофія плаценти внаслідок її набряку. На той період ще не увійшло до рутинної практики визначення таких важливих біохімічних маркерів як PIGF та співвідношення PIGF/sFlt-1, які сьогодні рекомендують визначати на ранніх термінах вагітності. Даній пацієнтці взагалі не проводився біохімічний скринінг, тож не було можливості прогнозувати прееклампсію, затримку росту плода і застосувати доказові стратегії профілактики. Розуміння ролі біохімічних критеріїв плацентарної дисфункції дозволяє зробити висновок, що відомі нам на сучасному етапі маркери були б доцільними й обґрунтованими для прогнозування плацентарної проблеми. Тож важливість розвитку прогностичних стратегій у даному випадку вбачається очевидною.

Важливим уявляється і зміна підходів до оцінки кровотоку при дослідженні фетоплацентарного комплексу. У даному випадку на момент розродження вагітної відмічено прогресування водянки плоду, однак фактично до настання антенатальної загибелі (принаймні за добу) зберігалися нормальні показники функціонального стану плода (кровоплину у фетоплацентарному комплексі, даних КТГ та БПП). Відсутність традиційних ознак дистресу плода обмежили можливість своєчасного розродження, яке було проведено у зв'язку зі зростанням ризиків для матері, а не виходячи зі стану плода. Відповідно до сучасних позицій наших знань, розродження могло бути здійснено після діагностики прогресування гідропсу великого для гестаційного віку плода при нормальних показниках гемодинаміки плоду. А діагностика можливої анемії плода за даними доплерометричного дослідження могла би посилити аргументи щодо доцільності дострокового розродження. Однак і сьогодні, як десять років тому, ця теза не виглядає абсолютно обґрунтованою з огляду на відсутність таких показань до проведення кесарева розтину. Окрім того, наявність у новонародженого мікроцефалії, яку виявили при патолого-анатомічному обстеженні та яка не носила виразного характеру, не додає впевненості у тому, що своєчасне розродження в інтересах плода спрямо би народженню здорової дитини. На період, коли відбувся описаний випадок, у доступній науковій

літературі було описано менше 100 випадків МДС. За останнє десятиліття оприлюднення таких випадків почастило, хоча поки що відсутнє системне уявлення щодо патогенезу вказаного синдрому. Не викликає сумніву лише його плацентарне, а не материнське походження, що є диференціально-діагностичною ознакою МДС від прееклампсії у випадку приєднання до МДС гіпертензії [11]. Тим не менш, наші можливості у менеджменті таких вагітностей значним чином покращилися за рахунок рекомендацій FMF щодо визначення ризиків прееклампсії та затримки росту плода. Згідно з рекомендаціями FMF, для пацієнток, в яких у подальшому розвивається МДС, притаманні певні показники при скринінгових обстеженнях (PIGF 0.3-0.5 МоМ; UtA PI >95 перцентилів, помірно підвищений показник sFlt-1) [19].

Аналізуючи даний клінічний випадок з позицій сучасних знань, вбачається, що основні драматичні події розвивалися у плаценті і сформувалися переважно у першому триместрі вагітності. Так, мало місце низьке розташування плаценти у 16 тижнів, з наступною «міграцією» плаценти та об'єктивна гіпоплазія плаценти з патологічно незрілими ворсинами, яка суб'єктивно при УЗД виглядала як потовщена плацента за рахунок її набряку. На наш погляд, саме в цьому криється загадка. Чому у даному випадку первинна плацентарна дисфункція не викликала затримку росту плода, а реалізувалась у виразний та прогресуючий набряк з формуванням гігантського плода, маса якого була неадекватною не лише для недоношеної дитини, але і для доношеної? Маса тіла недоношеної дитини 5250 г та довжина 57 см, ймовірно, були обумовлені щільним індуративним набряком м'язів тканин та полісерозитами. При патологоанатомічному дослідженні прозорий транссудат вільно витікав з-під скальпу дитини, з черевної та грудної порожнин. Однак ультразвукова фетометрія, відповідно до визначеної методики, здійснювалася з урахуванням кісткових орієнтирів анатомічних ділянок плоду (довжина стегнової кістки, біпаріетальний розмір та обвід голівки), які у даному випадку теж були значно більшими за нормативні показники для даного гестаційного віку. Тобто ми можемо стверджувати, що у даному випадку мова йшла про власне макросомію, ускладнену виразним набряковим синдромом. Питання про те, чому первинна плацентарна дисфункція не реалізувалась у порушення гемодинаміки фетоплацентарного комплексу з розвитком затримки росту плода, а призвела до формування макросомії та прогресуючого гідроцефу, залишається дотепер відкритим. При цьому патогенез МДС навпаки виглядає більш логічним, з урахуванням патологічного розвитку плода, який призвів до неспроможності материнського організму

виношувати вагітність. Неспроможність у подальшому безпечно виношувати вагітність у випадку прогресування прееклампсії є принциповим механізмом також для прееклампсії. Той факт, що пацієнтка через чотири роки самостійно завагітніла і виносила наступну вагітність без ускладнень, свідчить про те, що проблема була саме з попередньою вагітністю, а точніше, з плацентою і вона не носила системного характеру, і не була генетично детермінованою.

Висновки

1. НІВП, ускладнена МДС, дотепер залишається рідкісною патологією в практичному акушерстві, кожен випадок якої потребує ретельного аналізу та оприлюднення у професійній спільноті з метою накопичення даних, розуміння механізмів формування та відпрацювання тактики ведення вагітності.

2. Дотепер не маємо повноцінного уявлення про групи ризику та механізми розвитку як НІВП, так і МДС, що потребує подальшого вивчення кожної з цих проблем та особливостей їхнього поєднання.

3. Даний клінічний випадок, а також дані катамнезу, підтверджують представлену в науковій літературі гіпотезу щодо провідної ролі плаценти у розвитку як НІВП, так і МДС.

4. Дострокове розродження у даному клінічному випадку могло зменшити ймовірність смерті дитини, однак не гарантувало народження здорової дитини з урахуванням виявленої мікроцефалії.

Перспективи подальших досліджень

1. Кожен випадок НІВП та МДС, а також їхнє поєднання, мають значні перспективи подальших наукових досліджень щодо ролі плацентарних факторів у патогенезі зазначених ускладнень у межах ультразвукового та біохімічного скринінгу першого та другого триместрів з визначенням PIGF, sFlt-1 та їх співвідношення, а також ранніх показників кровоплину у матково-плацентарно-плодовому басейні.

2. Потребують подальшого дослідження ймовірні механізми формування як затримки росту плода, так і макросомії при аномальних формах плаценти (гіпоплазія, гіпертрофія).

3. Перспективні подальші дослідження етапів порушень гемодинаміки плоду при НІВП та діагностична роль функціональних методів оцінки стану плода.

Використання штучного інтелекту

При підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література:

1. Teles Abrao Trad A, Czeresnia R, Elrefaei A, Ibiroga ER, Narang K, Ruano R. What do we know about the diagnosis and management of mirror syndrome? J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(20):4022-7. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1844656>. PMID:33722118.
2. Ballantyne JW. Studies in Fœtal Pathology and Teratology: III. General Dropsy of the Fœtus. Edinb Med J. 1892;38(3):224-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5266965/> (accessed 19 Feb 2026).
3. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. Am J Med Genet A. 2015;167A(5):1082-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36988>. PMID: 25712632.

4. Goswami P, Memon S, Rathore MI. Foeto-placental weight relationship in normal pregnancy and pregnancies complicated by pregnancy induced hypertension and abruption of placenta. *Int J Res Med Sci.* 2015;3(5):1081-4. DOI: <https://doi.org/10.5455/2320-6012.ijrms20150510>.
5. Han Z, Chen X, Wang Q, Zhou J, Guo Y, Hou H, et al. Clinical characteristics and risk factors of mirror syndrome: a retrospective case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):660. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04143-3>. PMID: 34583666; PMCID: PMC8480018.
6. Hermyt E, Zmarzly N, Jeda-Golonka A, Szczepanek K, Mazurek U, Witek A. Mirror syndrome: a literature review. *Pediatr Med Rodz.* 2019;15(3):246-51. DOI: <https://doi.org/10.15557/PiMR.2019.0041>.
7. Hirata G, Aoki S, Sakamaki K, Takahashi T, Hirahara F, Ishikawa H. Clinical characteristics of mirror syndrome compared with non-mirror fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(16):2630-34. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1095880>. PMID: 26482778.
8. Kosinski P, Krajewski P, Wielgos M, Jezela-Stanek A. Nonimmune hydrops fetalis: prenatal diagnosis, genetic investigation, outcomes and literature review. *J Clin Med.* 2020;9(6):1789. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9061789>. PMID: 32521801; PMCID: PMC7356683.
9. Hayward CE, Lean S, Sibley CP, Jones RL, Wareing M, Greenwood SL, Dilworth MR. Placental adaptation: What can we learn from birthweight:placental weight ratio? *Front Physiol.* 2016 Feb 5;7:28. doi:10.3389/fphys.2016.00028. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2016.00028/full> (accessed 19 Feb 2026).
10. Mogharbel H, Hunt J, D'Souza R, Hobson SR. Clinical presentation and maternal-fetal outcomes of Mirror Syndrome: A case series of 10 affected pregnancies. *Obstet Med.* 2022;15(3):190-4. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753495X211058043>. PMID: 36262819; PMCID: PMC9574449.
11. Navarro-Perez SF, Corona-Fernandez K, Rodriguez-Chavez JL, Banuelos-Franco A, Zavala-Cerna MG. Significant Clinical Manifestations in Ballantyne Syndrome, after a Case Report and Literature Review: Recognizing Preeclampsia as a Differential Diagnosis. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2019;2019:2013506. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/2013506>. PMID: 30949371; PMCID: PMC6425318.
12. Normand EA, Braxton A, Nassef S, Ward PA, Vetrini F, He W, et al. Clinical exome sequencing for fetuses with ultrasound abnormalities and a suspected Mendelian disorder. *Genome Med.* 2018;10(1):74. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0582-x>.
13. Ota S, Sahara J, Mabuchi A, Yamamoto R, Ishii K, Mitsuda N. Perinatal and one-year outcomes of non-immune hydrops fetalis by etiology and age at diagnosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(4):385-91. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.12922>. PMID: 26712114.
14. Sathasivam R, Selliah P, Sivalingarajah R, Mayorathan U, Munasinghe BM. Placental weight and its relationship with the birth weight of term infants and body mass index of the mothers. *J Int Med Res.* 2023;51(5):3000605231172895. DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605231172895>. PMID: 37194202; PMCID: PMC10192661.
15. Sparks TN, Thao K, Lianoglou BR, Boe NM, Bruce KG, Datkhaeva I, et al. Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology. *Genet Med.* 2019;21(6):1339-44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0352-6>. PMID: 30410095; PMCID: PMC6509016.
16. Sirpurkar M, Anjankar VP, Wankhede K, Khanzode L, Jawade S. Study of correlation between perinatal outcome, placental coefficient and feto placental ratio. *Int J Res Med Sci.* 2015;3(4):925 8. DOI: <https://doi.org/10.5455/2320-6012.IJRMS20150421>.
17. Tolia VN, Hunter Clark R Jr, Perelmutter B, Frankfurt JA, Ahmad KA, Abrams ME, Cohen JL, Clark RH. Hydrops fetalis trends in associated diagnoses and mortality from 1997–2018. *J Perinatol.* 2021;41(10):2537-43. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01179-3>. PMID:34385586.
18. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [update 2024 Aug 11; cited 2025 Dec 2]. Vanaparthi R, Vadakekut ES, Mahdy H. Nonimmune Hydrops Fetalis. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563214>

A RARE CASE OF NON-IMMUNE HYDROPS FETALIS COMPLICATED BY MATERNAL MIRROR SYNDROME

S. Galych

International Humanitarian University
(Odesa, Ukraine)

Summary.

Non-immune fetal hydrops (NIHF) and maternal mirror syndrome (MMS) represent rare and serious complications of pregnancy. Recent advances in prenatal diagnostics and obstetric management underscore the value of detailed case reporting for these conditions.

Aim of the study. To describe a rare clinical case of non-immune fetal hydrops complicated by maternal mirror syndrome.

Materials and Methods: A retrospective case report is presented of non-immune fetal hydrops with concurrent maternal mirror syndrome that resulted in antenatal fetal demise. The pregnancy course, diagnostic challenges, delivery details, and findings from pathological, microbiological, and virological examinations were analyzed. The study adhered to the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Case Presentation: In a primigravida at 32 weeks of gestation, ultrasound examination revealed polyhydramnios, placentomegaly, soft tissue edema, hydrothorax, ascites, macrosomia, cardiac and pulmonary hypoplasia, and increased bowel echogenicity. Laboratory investigations excluded infection and inflammation. By 34 weeks, progression of non-immune fetal hydrops led to fetal demise. Maternal manifestations of mirror syndrome emerged, including anasarca, ascites, moderate hypertension without proteinuria, and hemoconcentration. Cesarean delivery was performed and was complicated by pronounced fetal tissue edema; the fetal weight was 5250 g. Pathological examination confirmed macrosomia, non-immune fetal hydrops, and microcephaly, with no evidence of infection. Maternal mirror syndrome features resolved by postpartum day 3. Four years later, the patient delivered a healthy term infant without complications.

Conclusions: Non-immune fetal hydrops complicated by maternal mirror syndrome remains uncommon. The present case, supported by follow-up data, reinforces the hypothesized central role of the placenta in the pathogenesis of these conditions. Contemporary management strategies can mitigate maternal and fetal risks, although further investigation of these rare syndromes is warranted.

Keywords: Pregnancy; Non-Immune Fetal Hydrops; Mirror Syndrome; Perinatal Complications; Maternal Complications; Obstetric Management.

Контактна інформація:

Галич Світлана Родіонівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та педіатрії, Міжнародний гуманітарний університет (м. Одеса, Україна)

e-mail: Svetgal55555@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1298-4556>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/PHD-8647-2026>

Contact Information:

Svitlana Galych – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Pediatrics, International Humanitarian University (Odesa, Ukraine)

e-mail: Svetgal55555@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1298-4556>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/PHD-8647-2026>

Поступило до редакції: 14 січня 2026 р.
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
Опубліковано: 27 березня 2026 р.



УДК: 616.352-002.44:616-08

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.16

FACTORS AFFECTING THE RESULTS OF
TREATMENT FOR CHRONIC ANAL FISSURES*L. Hrytsak, M. Aksan, L. Bilyansky*Bogomolets National Medical University
(Kyiv, Ukraine)**Summary.**

Chronic anal fissure is a common proctological condition characterized by severe pain and a substantial reduction in quality of life. Despite the availability of various treatment modalities, rates of incomplete healing and recurrence remain high, underscoring the multifactorial nature of the disease and the necessity to identify determinants of treatment effectiveness.

Objective. *To identify factors associated with complete healing of chronic anal fissures at week 4 of treatment. The study was conducted in accordance with ethical standards and principles governing medical research involving human subjects. The work was performed under the departmental research project «Development and improvement of methods for diagnosis, surgical treatment, and rehabilitation of patients with pathologies of the digestive tract and perineum,» implementation period 2024-2026, state registration number 0123U1051738.*

Materials and methods. *This prospective single-center study analyzed 155 patients with chronic anal fissures treated between 2022 and 2024. Univariate and multivariate analyses, including odds ratio regression, were performed to identify factors influencing complete defect healing at week 4. Patients were stratified into two subgroups according to treatment strategy: personalized management algorithm (n = 83) and standardized therapy (n = 72). The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. All patients provided informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the Bogomolets National Medical University (protocol No. 2 dated October 17, 2022). Statistical processing was performed using IBM SPSS Statistics Base v.22, R-Statistics v.3.2.0, and Medstat software. Standard methods of variational statistics were applied. The work was performed as part of the departmental research project entitled «Development and improvement of methods for diagnosis, surgical treatment, and rehabilitation of patients with pathologies of the digestive tract and perineum», implementation period 2024-2026, state registration number 0123U1051738.*

Results. *Complete healing was achieved in 128 (82.6%) patients. The personalized target-to-treat algorithm significantly increased the likelihood of healing compared with standardized therapy (92.1% vs 71.8%; $p < 0.001$). In multivariate analysis, independent predictors of complete healing were treatment type (OR = 4.31; 95% CI 1.63-11.41; $p = 0.003$) and disease duration (OR = 0.73; 95% CI 0.61-0.87; $p = 0.001$). Age, gender, fissure location, pain intensity, and presence of concomitant pathology had no independent effect on treatment outcome. The predictive performance of the model was excellent (AUC = 0.97).*

Conclusions. *The principal factors influencing complete healing of chronic anal fissures at week 4 of treatment are the treatment strategy and disease duration. Implementation of a personalized target-to-treat algorithm reliably improves treatment efficacy and can be recommended for clinical practice.*

Keywords: *Minimally Invasive Surgery; Combined Pathology; Anal Fissure; Healing; Prognostic Factors; Personalized Treatment.*

Introduction

Chronic anal fissure remains one of the most prevalent proctological conditions, characterized by severe pain, defecation disorders, and a substantial decline in quality of life. According to Lohsiriwat and Schlichtemeier, this condition accounts for approximately 10-15% of consultations with proctologists [1,2]. Despite the availability of multiple treatment modalities, including conservative, injection-based, and surgical approaches, rates of incomplete healing and recurrence remain considerable [3-5]. The pathogenesis of chronic anal fissures is primarily attributed to persistent hypertonicity of the internal anal sphincter, fibrotic changes at the anoderm defect, ischemic alterations, and impaired local blood supply [1-4]. Consequently, treatment strategies are directed toward addressing these factors and facilitating epithelialization of the defect [2,6,7]. Nevertheless, complete healing within the expected timeframe is not achieved in a proportion of patients. This observation underscores the multifactorial etiology of the condition and highlights the importance of identifying determinants that may influence treatment efficacy.

Although the majority of published studies focus on comparative evaluation of treatment methods for chronic

anal fissures, the impact of various anamnestic, clinical, and functional factors on therapeutic outcomes remains inadequately addressed [8-11]. The role of disease duration, clinical course, and pain intensity in predicting complete healing continues to be debated [2,11-13].

Identification of factors associated with successful treatment of chronic anal fissures therefore holds substantial practical value. Such knowledge may contribute to the optimization of treatment algorithms, implementation of individualized approaches, and improvement of long-term results.

Objective. To identify factors influencing complete healing of chronic anal fissures at week 4 of treatment.

Materials and methods. This prospective analytical study was conducted at the Department of Surgery with a course in hepatobiliary and vascular surgery during 2022-2024 and included 155 patients diagnosed with chronic anal fissure. The primary aim was to determine factors affecting treatment outcomes. Patients were stratified into two subgroups according to the treatment strategy applied: the main subgroup (treated according to

the proposed algorithm; $n = 83$) and the control subgroup (treated with standard therapy; $n = 72$). Stratification by treatment approach was performed to evaluate the type of treatment as one of the potential factors influencing efficacy, rather than to directly compare the effectiveness of the two regimens.

Inclusion criteria were as follows: confirmed chronic anal fissure, defined by symptoms persisting for more than 6 weeks and the presence of characteristic clinical signs; patient age over 18 years; and a minimum follow-up period of 6 months after treatment completion.

Exclusion criteria included malignant neoplasms of the rectum or anal canal; inflammatory bowel diseases

involving the colon or rectum; anal canal pectenosis; severe concomitant systemic diseases in subcompensated or decompensated stages; systemic connective tissue diseases; known allergy to calcium channel blockers, nitrates, or botulinum toxin type A; alcohol abuse, medication misuse, or drug addiction; positive HIV/AIDS status; pregnancy or lactation; age under 18 years or over 70 years; follow-up period less than 6 months; or non-adherence to the recommended diagnostic and treatment protocol.

The clinical characteristics of the patients enrolled in the study are presented in Table 1. The mean age of patients with chronic anal fissures was 41.76 ± 13.5 years. The study population comprised 66 men (42.6%) and 89 women (57.4%).

Table 1

Clinical characteristics of patients

Indicator		Format	Total (n=155)	Main group (n=83)	Control group (n=72)	p
Age, years		M $\pm$ SD	41.76 $\pm$ 13.5	40.6 $\pm$ 13.7	43.11 $\pm$ 13.24	0.25
Gender	Men	n (%)	66 (42.6%)	35 (42.2%)	31 (43.1%)	1.00
	Women	n (%)	89 (57.4%)	48 (57.8%)	41 (56.9%)	
Duration of illness, months		M $\pm$ SD	3.69 $\pm$ 1.32	3.76 $\pm$ 1.36	3.61 $\pm$ 1.28	0.49
VAS pain, points		M $\pm$ SD	7.21 $\pm$ 2.17	7.11 $\pm$ 2.27	7.32 $\pm$ 2.06	0.55
Localization	Anterior	n (%)	73 (47.1%)	38 (45.8%)	35 (48.6%)	0.85
	Posterior	n (%)	82 (52.9%)	45 (54.2%)	37 (51.4%)	
Concomitant perineal pathology		n (%)	85 (54.8%)	38 (45.8%)	45 (62.5%)	0.48
History of diarrhea/constipation		n (%)	82 (52.9%)	43 (51.8%)	39 (54.2%)	0.89

Patients in the main group were treated according to the proposed target-to-treat algorithm. Initial clinical assessment of anal canal functional characteristics was performed, followed by stratification of patients based on the predominant pathogenetic mechanism into one of the following categories: patients without evidence of sphincter dysfunction; patients with prior perineal surgical interventions or women with obstetric anal sphincter injury; patients with marked hypertonicity of the internal anal sphincter; and patients with pronounced fibrotic changes in the anal canal.

Subsequently, the initial treatment line was determined, which could consist of conservative therapy or surgical intervention. In the absence of clinical response, treatment was escalated to include botulinum toxin injections, surgery, or combined approaches. When conservative therapy was applied, patients adhered to a diet aimed at normalizing bowel movements and received topical calcium channel blockers. Surgical interventions included lateral internal sphincterotomy (LIS), fissurectomy, sphincterotomy when indicated, and flap plasty. In contrast, patients in the control group received standard treatment without pathogenetic stratification. This consisted of either surgical intervention or conservative management (dietary modification, topical analgesics, and venotonics). Detailed descriptions of the treatment protocols are not provided in this publication.

The primary outcome was complete healing of the chronic anal fissure at week 4 of treatment, defined as full epithelialization of the defect confirmed by proctological examination and recorded as a binary variable (yes/no). To identify factors associated with healing, clinical and anamnestic variables were analyzed, including treatment

type (proposed target-to-treat algorithm versus standard therapy), baseline pain intensity on the visual analog scale (VAS), disease duration, history of bowel habit disturbances, and other relevant indicators. Variables for multivariate analysis were selected based on univariate analysis results ($p < 0.10$) and clinical relevance.

The study was conducted in accordance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of Bogomolets National Medical University (protocol No. 2, dated 17 October 2022).

Statistical processing was performed using IBM SPSS Statistics Base v.22, R-Statistics v.3.2.0, and Medstat software. Standard variational statistics were applied. Quantitative data with normal distribution were expressed as mean $\pm$ standard deviation (M $\pm$ SD), while categorical variables were reported as absolute numbers and percentages. Comparisons between two independent groups for quantitative variables were conducted using Student's t-test or Welch's t-test, depending on variance equality. Categorical variables were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test. To assess the factors associated with achieving complete healing of chronic anal fissures, univariate analysis was followed by multivariate logistic regression, incorporating variables with $p < 0.10$ and clinically significant indicators. Results are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

The work was performed as part of the research project of the department entitled «Development and improvement of methods for diagnosis, surgical treatment, and rehabilitation of patients with pathologies of the

digestive tract and perineum,» implementation period 2024-2026, state registration number 0123U1051738.

Results and discussion

Complete healing of chronic anal fissures was achieved in 128 (82.6%) patients by week 4 of treatment. Analysis demonstrated that treatment type was one of the most influential factors associated with therapeutic outcomes.

As shown in Table 2, application of the proposed algorithm was associated with a significantly increased likelihood of complete healing (OR = 4.18; 95% CI 1.6-10.9).

The relative risk of complete healing in the main group was 27% higher than in the control group (RR = 1.27; 95% CI 1.11-1.46). Thus, treatment strategy represents the primary modifiable factor determining successful management of patients with chronic anal fissures.

Table 2

Frequency of complete healing of chronic anal fissures according on the treatment group.

Group	n	Complete healing, n (%)	Non-healing, n (%)	p	RR (95% CI)	OR (95% CI)
Main	83	76 (92.1%)	7 (7.9%)	<0,001	4,18 (1.6-10.9)	1,27 (1.11-1.46)
Control	72	52 (71.8%)	20 (28.2%)			
Total	155	128 (82.6%)	27 (17.4%)	-	-	-

To identify additional factors potentially influencing complete healing, univariate analysis of clinical and anamnestic variables was performed.

The results of univariate analysis (Table 3) confirm that treatment efficacy depends on several anamnestic and clinical factors. As anticipated, complete healing by week 4 was most strongly associated with the treatment strategy employed, underscoring the importance of a personalized approach in managing patients with chronic anal fissures.

In addition to treatment type, disease duration significantly influenced outcomes. Patients with shorter symptom duration exhibited higher healing rates (median 3.4 months in the healed group versus 5.3 months in the

non-healed group; $p < 0.001$). Prolonged disease duration is associated with the development of chronic morphological changes that adversely affect treatment response. Baseline pain intensity at treatment initiation was another important predictor. Lower VAS scores were linked to better outcomes (median 7.0 points in the healed group versus 9.0 points in the non-healed group; $p = 0.002$). Reduced internal anal sphincter spasm and consequent lower pain likely create more favorable conditions for healing.

Among anamnestic factors, a history of diarrhea or constipation was significantly associated with poorer treatment results ($p < 0.001$), likely due to repeated mechanical trauma to the anal canal and impaired epithelialization.

Table 3

Univariate analysis of factors associated with complete healing

Factor	Categories	Complete healing n = 128	Non-healing n=27	p
Type of treatment	proposed/standard	76 / 52	7 / 20	<0.001*
Age	years, median	43.0	46.5	0.50
Gender	male/female	55/74	11/15	1.00
Duration of illness	months, median	3.4	5.3	<0.001*
VAS pain	points, median	7.0	9.0	0.002*
Localization	anterior/ posterior	61/67	12/14	1.00
Concomitant perineal pathology	yes/no	62/67	12/14	0.75
History of diarrhea/constipation	yes/no	77/52	5/21	<0.001*

Note: *- statistically significant result

Factors such as age, gender, fissure location, and presence of concomitant perineal pathology showed no statistically significant association with healing rates ($p > 0.05$) and were therefore excluded from subsequent multivariate logistic regression analysis. Variables demonstrating significant univariate associations and clinical relevance – treatment type, disease duration, baseline VAS pain score, and history of diarrhea/constipation – were included in the multivariate model.

The results of the multivariate analysis are presented in Table 4 Independent predictors of complete healing of chronic anal fissures at week 4 of treatment were treatment

strategy (personalized target-to-treat algorithm versus standard therapy) and disease duration. The personalized algorithm was associated with a statistically significant increase in the odds of achieving complete epithelialization compared with standard therapy (OR = 4.31; 95% CI 1.63-11.41; $p = 0.003$). Conversely, longer disease duration was associated with a decreased probability of successful treatment (OR = 0.73; 95% CI 0.61-0.87; $p = 0.001$). Factors that were significant in univariate analysis, such as baseline pain intensity on the VAS scale and history of bowel movement disorders, showed no independent effect in the multivariate model ($p > 0.05$).

Table 4

Multifactorial logistic regression analysis of factors associated with complete healing

Factor	Categories	OR	95%CI	p
Type of treatment	proposed/standard	4.31	1.63-11.41	0.003*
Duration of illness	months, median	0.73	0.61-0.87	0.001*
VAS pain	points, median	0.94	0.79-1.11	0.45
History of diarrhea/constipation	yes/no	0.88	0.36-2.12	0.77

Note: *- statistically significant result

The prognostic performance of the model was evaluated by ROC analysis. The area under the ROC curve (AUC) was

0.97 (Figure 1), indicating excellent discriminatory ability for predicting complete healing of chronic anal fissures.

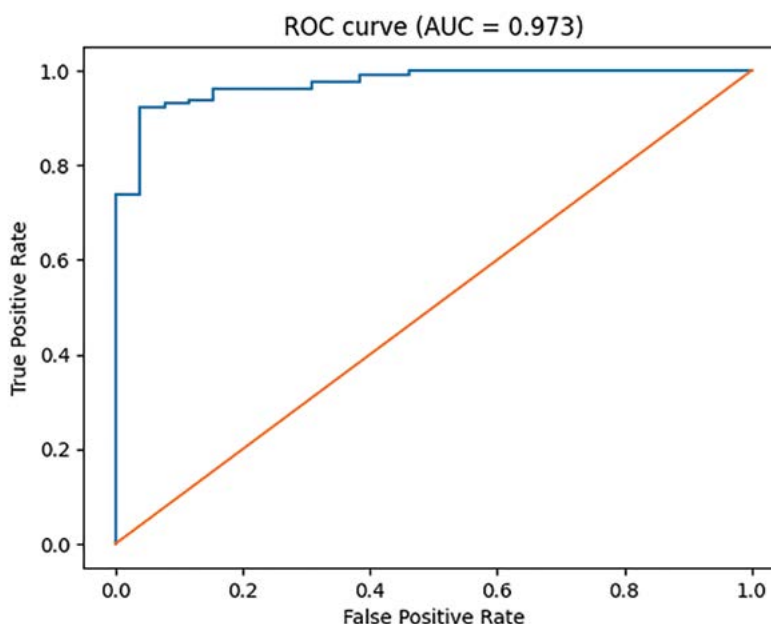


Figure 1. ROC curve of a multivariate logistic regression model for predicting complete healing of chronic anal fissures (AUC = 0.97)

Chronic anal fissure remains one of the most prevalent proctological conditions, characterized by persistent pain, defecation disorders, and a substantial reduction in patients' quality of life. Numerous treatment modalities are currently available, including conservative approaches, botulinum toxin injections, and various surgical interventions [3, 14-18]. Nevertheless, literature reports persistently high rates of recurrence and incomplete healing, influenced by multiple anamnestic and clinical factors [1, 6-9].

The present study identified treatment strategy as a key independent predictor of complete healing ($p = 0.003$). Application of the personalized target-to-treat algorithm increased the odds of complete healing more than fourfold compared with standard therapy. These findings indicate that a uniform approach to patient management is suboptimal, consistent with existing evidence [5-8, 15, 19]. Personalization based on pathogenetic mechanisms significantly improves outcomes.

The results align with published data demonstrating that pharmacological interventions aimed at reducing internal anal sphincter tone are most effective in cases of functional hypertonicity [2-5, 14, 20], whereas surgical intervention is preferred in the presence of severe fibrotic changes [5, 7, 12, 17]. Current guidelines often lack explicit criteria

for selecting between these options, resulting in sequential rather than rationally targeted use of therapies. The proposed algorithm addresses this limitation by providing a structured, pathogenetically oriented clinical decision-making framework.

Disease duration emerged as another independent predictor of healing ($p = 0.001$). Longer symptom duration was associated with reduced odds of successful treatment ($OR = 0.73$; 95% CI 0.61-0.87). This reflects the progressive nature of morphological alterations in chronic anal fissures, including increasing fibrosis, ischemia, and anal canal deformation, which diminish the potential for epithelialization [4, 9, 11, 19]. These observations reinforce the importance of early intervention and timely escalation of therapy.

Baseline pain intensity and history of bowel movement disorders warrant separate consideration. Although these factors are not commonly emphasized in the literature as direct causes of early recurrence or impaired healing, univariate analysis suggested their potential relevance. However, they lost independent prognostic significance in the multivariate model. This indicates that elevated VAS scores and bowel habit disturbances likely serve as markers of disease severity and clinical course rather than primary

causes of treatment failure. High pain levels may reflect pronounced internal anal sphincter spasm or deeper tissue involvement, while diarrhea and constipation contribute to ongoing mechanical trauma of the anal canal. Correction of these secondary factors alone, without addressing the underlying pathogenetic mechanism, appears insufficient for optimal outcomes.

The present findings align with published data showing no significant influence of gender, age, or fissure location on treatment results ($p > 0.05$) [15, 20, 21]. This reinforces the notion that the core pathogenetic processes in chronic anal fissures are largely universal across demographic subgroups. The multivariate model demonstrated excellent discriminatory performance ($AUC = 0.97$), supporting its potential utility as a clinical prediction tool. Such a tool could facilitate selection of the most appropriate individualized treatment strategy at initial consultation and enable timely escalation in patients at high risk of non-healing. These observations highlight the substantial clinical relevance of the study.

Implementation of the target-to-treat strategy not only increases healing rates but may also shorten treatment duration, reduce the need for escalation interventions, and lower recurrence rates.

Limitations of the study include its retrospective design, absence of randomization, and single-center setting. Nevertheless, the adequate sample size and consistency between univariate and multivariate results enhance the reliability of the conclusions. Prospective multicenter studies are required to validate the proposed algorithm and support its incorporation into clinical guidelines.

Conclusions

The present study confirms that chronic anal fissure is a multifactorial condition in which treatment outcomes are determined by a combination of clinical and anamnestic

factors. Application of a personalized algorithm represents the primary determinant of successful healing. Longer disease duration was independently associated with reduced odds of complete healing, underscoring the importance of early intervention before irreversible fibrotic and ischemic changes develop.

These results support the adoption of a pathogenetically oriented, individualized treatment algorithm for patients with chronic anal fissures to improve healing rates, clinical outcomes, and quality of life.

Perspectives for Future Research. The identified influence of anamnestic and clinical factors on healing efficacy provides a foundation for further investigation. Inclusion of objective functional parameters of the anal canal (e.g., manometry, endoanal ultrasound) in future analyses would enable more precise evaluation of pathogenetic contributions. Development and validation of prognostic scoring systems based on the independent predictors identified in this study are warranted.

Contribution of co-authors to the preparation of materials for the scientific article: L. Hrytsak – concept and design, collection and analysis of material, writing of text; M. Aksan – writing of text, editing, concept and design; L. Bilyansky – concept and design, analysis of material, editing.

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

Use of Artificial Intelligence. Artificial intelligence was used only as an auxiliary tool for stylistic editing.

Funding statement. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References:

1. Lohsiriwat V, Mongkhonsupphawan A. Topical Sucralfate for Treatment of Chronic Anal Fissure. *J Anus Rectum Colon*. 2023;7(4):311-312. <https://doi.org/10.23922/jarc.2023-031>
2. Schlichtemeier S, Engel A. Anal fissure. *Aust prescr*. 2016; 39(1):14-17. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.007>
3. Newman M, Collie M. Anal fissure: diagnosis, management, and referral in primary care. *Br J Gen Pract*. 2019;69:409-10. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X704957>
4. Salati SA. Anal Fissure – an extensive update. *Pol Przegl Chir*. 2021;93:46-56. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.7879>
5. Cross KLR, Brown SR, Kleijnen J, Bunce J, Paul M, Pilkington S, et al. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland guideline on the management of anal fissure. *Colorectal Dis*. 2023;25:2423-57. <https://doi.org/10.1111/codi.16762>
6. Akinmoladun O, Oh W. Management of hemorrhoids and anal fissures. *Surg Clin North Am*. 2024;104:473-90. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2023.11.001>
7. Brilliantino A, Renzi A, Talento P, Iacobellis F, Bruscianno L, Monaco L, et al. The Italian Unitary Society of Colon-proctology (SIUCP: Società Italiana Unitaria di Colonproctologia) guidelines for the management of anal fissure. *BMC Surg*. 2023;23:311. <https://doi.org/10.1186/s12893-023-02223-z>
8. Abdiyeva GK, Amirova MF. Botulinum toxin injections vs lateral internal sphincterotomy in chronic anal fissure management. *Afr J Reprod Health*. 2025;29:131-8. <https://doi.org/10.29063/ajrh2025/v29i12.13>
9. Essani R, Sarkisyan G, Beart RW, Ault G, Vukasin P, Kaiser AM. Cost-saving effect of treatment algorithm for chronic anal fissure: a prospective analysis. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:1237-43; discussion 1243-4. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.07.007>
10. Christie A, Guest JF. Modelling the economic impact of managing a chronic anal fissure with a proprietary formulation of nitroglycerin (Rectogesic) compared to lateral internal sphincterotomy in the United Kingdom. *Int J Colorectal Dis*. 2002;17:259-67. <https://doi.org/10.1007/s00384-001-0371-6>
11. Brisinda G, Bianco G, Silvestrini N, Maria G. Cost considerations in the treatment of anal fissures. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14:511-25. <https://doi.org/10.1586/14737167.2014.924398>

12. Khan S-ZS, Martin S, Doh CY, Stein SL, Steinhagen E. Trends in management of anal fissures. *Am Surg.* 2024;90:393-8. <https://doi.org/10.1177/00031348231200662>.
13. D'Orazio B, Geraci G, Di Vita G, Corbo G. Management of recurrent chronic anal fissure after lateral internal sphincterotomy. *Asian J Surg.* 2021;44:932-3. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.03.054>.
14. Wang C, Ni J, Xiong Y, Chen J, Li B, Xu L. The efficacy of diltiazem, glyceryl trinitrate, nifedipine, minoxidil, and lidocaine for the medical management of anal fissure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2025;111:3020-9. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002263>
15. van Reijn-Baggen DA, Dekker L, Elzevier HW, Pelger RCM, Han-Geurts IJM. Management of chronic anal fissure: results of a national survey among gastrointestinal surgeons in the Netherlands. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37:973-8. <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04115-9>.
16. Picciariello A, Tutino R, Gallo G, Altomare DF, Pietroletti R, Dezi A, et al. Temporal trends and treatment patterns in anal fissure management: insights from a multicenter study in Italy. *Tech Coloproctol.* 2024;28:139. <https://doi.org/10.1007/s10151-024-03011-4>.
17. Boland PA, Kelly ME, Donlon NE, Bolger JC, Larkin JO, Mehigan BJ, et al. Management options for chronic anal fissure: a systematic review of randomised controlled trials. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35:1807-15. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03699-4>.
18. Thippeswamy KM, Gruber M, Abdelaziz H, Abdel-Dayem M. Efficacy and safety of botulinum toxin injection in the management of chronic symptomatic anal fissure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Tech Coloproctol.* 2025;29:44. <https://doi.org/10.1007/s10151-024-03087-y>.
19. Canero A, Consalvo V, Giglio F, D'Auria F, Rescigno C, Vincenzo S. Conservative management of chronic anal fissure. Results of a case series at 2-years follow-up and proposition of a new classification. *Surg Technol Int.* 2018;33:105-9.
20. Hwang SH. Trends in treatment for hemorrhoids, fistula, and anal fissure: Go along the current trends. *J Anus Rectum Colon.* 2022;6:150-8. <https://doi.org/10.23922/jarc.2022-012>.
21. Balla A, Saraceno F, Shalaby M, Gallo G, Di Saverio S, De Nardi P, et al. Surgeons' practice and preferences for the anal fissure treatment: results from an international survey. *Updates Surg.* 2023;75:2279-90. <https://doi.org/10.1007/s13304-023-01661-x>.

ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ АНАЛЬНОЇ ТРІЩИНИ

Л. І. Грицак, М. В. Аксан, Л. С. Білянський

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
(м. Київ, Україна)

Резюме.

Хронічна анальна тріщина є значно поширеним проктологічним захворюванням, що супроводжується вираженим больовим синдромом і значним зниженням якості життя. Незважаючи на наявність різних методів лікування, частота неповного загоєння та рецидивів залишається високою, що свідчить про мультифакторний характер захворювання та необхідність визначення чинників, які впливають на ефективність терапії.

Мета дослідження. Визначити фактори, які впливають на повне загоєння хронічної анальної тріщини на 4-му тижні лікування.

Матеріали і методи. Дане проспективне одноцентрове дослідження включало аналіз 155 пацієнтів із хронічною анальною тріщиною, які отримали лікування у 2022-2024 роках. Було проведено однофакторний та багатофакторний аналіз чинників, які впливали на повне загоєння дефекту на 4-тий тиждень лікування з оцінкою відношення шансів регресійний аналіз з оцінкою відношення шансів. Додатково пацієнтів було поділено на дві підгрупи щодо вибору тактики лікування (персоналізований алгоритм ведення – 83 пацієнта; стандартизована терапія – 72 пацієнта). Наукові дослідження виконані відповідно до етичних норм та принципів, що регулюють медичні дослідження людини. Протокол дослідження був схвалений комісією з біоетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 2 від 17.10.2022 р.). Статистичну обробку проведено програмним забезпеченням IBM SPSS Statistics Base v.22, R-Statistics v.3.2.0, Medstat. Для її проведення використовували стандартні методи варіаційної статистики. Робота виконана в рамках НДР кафедри «Розробка і удосконалення методів діагностики, хірургічного лікування та реабілітації пацієнтів з патологією травного каналу та промежини», термін виконання 2024-2026 р., державний реєстраційний номер: 0123U1051738.

Результати. Повного загоєння досягнуто у 128 (82,6%) пацієнтів. Застосування алгоритму target-to-treat достовірно підвищувало ймовірність загоєння порівняно зі стандартною терапією (92,1% проти 71,8%; $p < 0,001$). У багатофакторному аналізі незалежними предикторами повного загоєння були тип лікування (OR=4,31; 95% CI 1,63-11,41; $p = 0,003$) та тривалість захворювання (OR=0,73; 95% CI 0,61-0,87; $p = 0,001$). Вік, стать, локалізація тріщини, інтенсивність болю та наявність супутньої патології не мали незалежного впливу на результат лікування. Прогностична здатність моделі була високою (AUC=0,97).

Висновки. Ключовими факторами, які впливають на повне загоєння хронічної анальної тріщини на 4-му тижні лікування, є тип тактики лікування та тривалість захворювання. При цьому персоналізований алгоритм target-to-treat вірогідно покращує ефективність лікування і може бути впровадженим у клінічну практику.

Ключові слова: малоінвазивна хірургія; поєднана патологія; анальна тріщина; загоєння; фактори прогнозу; персоналізоване лікування.

Contact information:

Liliia Hrytsak – Assistant, Department of Surgery with a course in hepatobiliary and vascular surgery, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

e-mail: lylychka5@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1779-8912>

ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ISV-6340-2023>

Mykhailo Aksan – PhD, Assistant, Department of Surgery with a course in hepatobiliary and vascular surgery, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

e-mail: aksanmv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6420-3382>

ResearcherID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AIB-8810-2022>

Leonid Bilansky – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgery with a course in hepatobiliary and vascular surgery at Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

e-mail: bls@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1025-9019>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602761174>

Контактна інформація:

Грицак Лілія Ігорівна – асистент кафедри хірургії з курсом гепатобіліарної та судинної хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).

e-mail: lylychka5@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1779-8912>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ISV-6340-2023>

Аксан Михайло Валерійович – PhD, асистент кафедри хірургії з курсом гепатобіліарної та судинної хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).

e-mail: aksanmv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6420-3382>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AIB-8810-2022>

Білянський Леонід Семенович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургії з курсом гепатобіліарної та судинної хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).

e-mail: bls@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1025-9019>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602761174>

Received by the editorial office: 29 January 2026.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



UDC: 616.381-008.64-07:616.155.194-07:612.017
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.17

IMMUNOBIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION

**B. Khamdamov¹, S. Safarov¹, N. Fayzullaeva²,
U. Nasritdinov¹, S. Davlatov¹**

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino¹
(Bukhara, Uzbekistan),
Institute of Human Immunology and Genomics of the
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan²
(Tashkent, Uzbekistan)

Summary.

Acute adhesive intestinal obstruction (AAIO) represents one of the most challenging conditions in abdominal surgery and is characterised by high complication and mortality rates.

Objective. *To examine the interrelationships among proinflammatory mediators, haemostasis system parameters, and fibrinolysis markers in acute adhesive intestinal obstruction.*

Materials and Methods. *Correlations between proinflammatory cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-6), haemostatic parameters (prothrombin time [PT], international normalised ratio [INR], activated partial thromboplastin time [APTT], fibrinogen), and fibrinolysis markers (tissue plasminogen activator [tPA], plasminogen activator inhibitor-1 [PAI-1]) were analysed in 91 patients with AAIO, subdivided into uncomplicated and complicated forms, and compared with 20 healthy controls. Immunobiochemical markers were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Written informed consent was obtained from all participants prior to enrolment. All procedures were approved by the Ethics Committee of the Institute and were conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, as revised at the 75th General Assembly of the World Medical Association in October 2024. Statistical analysis was performed using SPSS version 26.0. Quantitative data are presented as the arithmetic mean (M) $\pm$ standard deviation (SD) or standard error of the mean (m), as appropriate. The normality of distribution was assessed prior to analysis. Intergroup comparisons were conducted using Student's t -test for normally distributed variables and the Mann–Whitney U -test for non-parametric data. A p -value of less than 0.05 was considered statistically significant. study was conducted as part 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)».*

Results. *Two distinct immune-coagulative phenotypes were identified. IFN- γ correlated positively with INR ($r = 0.41$) and tPA ($r = 0.50$), and negatively with fibrinogen ($r = -0.36$) and PAI-1 ($r = -0.50$), reflecting enhanced fibrinolysis and reduced coagulation potential. Unlike IFN- γ , TNF- α and IL-6 were associated with elevated fibrinogen and PAI-1 levels, prolonged APTT, and decreased INR and tPA, indicative of hypercoagulability, suppressed fibrinolysis, and endothelial dysfunction.*

Conclusion. *These alterations were most pronounced in the complicated subgroup, suggesting an elevated risk of thrombotic events and ischemic intestinal damage. The findings demonstrate the prognostic value of monitoring coagulation and fibrinolysis markers in AAIO and support their use for early detection of complications and personalisation of antithrombotic strategies.*

Keywords: *Adhesive Intestinal Obstruction; Fibrinolysis; Tissue Plasminogen Activator; Plasminogen Activator Inhibitor 1; Haemostasis; Blood Coagulation; Postoperative Complications; Intestinal Ischaemia; Biomarkers; Immunobiochemistry.*

Introduction

Acute adhesive intestinal obstruction (AAIO) remains one of the pressing problems in abdominal surgery and is characterized by high complication and mortality rates, particularly in cases of delayed diagnosis and treatment [1-5]. The development of the pathological process in AAIO is associated not only with mechanical compression of the intestine, but also with severe disturbances in systemic and local homeostasis, including activation of inflammation, coagulation shifts, ischaemia-reperfusion syndrome. Despite the substantial body of clinical research, the pathogenetic mechanisms of AAIO, particularly at the level of immunobiochemical markers, have not been fully elucidated [6, 7].

Current evidence indicate an important role of the immune system and growth factors in the pathogenesis of AAIO. Alterations in proinflammatory cytokine levels, chemokines, angiogenesis factors, and components of the haemostasis system have been identified, reflecting complex molecular interactions that determine the body's

response to adhesive and ischaemic aggression [8, 9]. The available data remain fragmented, and generalised models accounting for the severity of the process are still under development [10, 11].

The haemostasis system plays a central role in the pathogenesis of acute intestinal obstruction, particularly in its adhesive form, when ischemic tissue damage is superimposed on mechanical disturbances of intestinal patency. These processes are accompanied by activation of the coagulation and anticoagulation pathways, which may result in hypercoagulability syndrome and an increased risk of disseminated intravascular coagulation (DIC). Coagulogram parameters and fibrinolytic activity serve as indicators of the severity of the pathological process and the development of complications, including ischaemia and necrosis of the intestinal wall [12, 13].

Despite established knowledge of pathophysiological mechanisms involved, data on the differentiated state of the haemostasis system in uncomplicated and complicated forms of AAIO remain limited [14]. A more detailed

examination of these parameters in relation to the clinical course of the disease may contribute to more accurate early detection of complications and to the selection of optimal surgical and intensive care management strategies.

Objective of the study. To examine the interaction among the proinflammatory mediators, haemostasis system and fibrinolysis markers in acute adhesive intestinal obstruction

Materials and methods of the study

Patients with AAIO were enrolled as the study group ($n = 91$) and subsequently divided into two subgroups: Group 1 comprised patients with uncomplicated AAIO ($n = 35$), and Group 2 comprised patients with complicated AAIO ($n = 11$), all of whom received inpatient surgical treatment at the clinic of Tashkent State Medical University between 2019 and 2024. The control group consisted of healthy age-matched individuals ($n = 20$). The exclusion criteria were hepatic disease, renal disease, malignant neoplasms, and mental disorders. Immunobiochemical markers (tPA, PAI-1, IFN- γ , TNF- α , IL-6) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA; Elisa Kids, RF).

Statistical analysis was performed using SPSS version 26.0. Quantitative data are presented as the arithmetic mean (M) $\pm$ standard deviation (SD) or standard error of the mean (m), as appropriate. The normality of distribution was assessed prior to analysis. Intergroup comparisons were conducted using Student's t -test for normally distributed variables and the Mann–Whitney U -test for non-parametric

data. A p -value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Written informed consent was obtained from all participants prior to enrolment. All procedures were approved by the Ethics Committee of the Institute and were conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, as revised at the 75th General Assembly of the World Medical Association in October 2024.

This study was conducted as part 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)».

Research results and discussion.

Analysis of haemostasis system parameters in patients with acute adhesive intestinal obstruction (AAIO) revealed statistically significant deviations from control values, reflecting the activation of the coagulation cascade in the setting of inflammatory-hypoxic changes in the abdominal cavity.

In patients of Group 1, prothrombin (PT) was 9.23 ± 0.25 s, exceeding the control value (8.07 ± 0.18 s) by a factor of 1.14. In Group 2 (complicated course), PT reached 9.31 ± 0.29 s, representing a 1.15-fold increase relative to the control. Prolongation of the PT indicates inhibition of the extrinsic coagulation pathway, attributable to the consumption of factors II, V, VII and X in the setting of systemic inflammation and endothelial dysfunction.

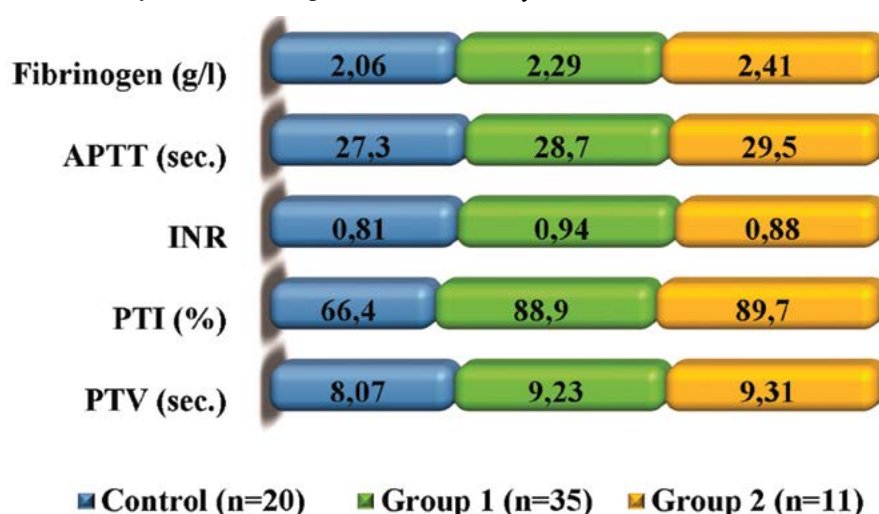


Fig. 1. Indicators of the coagulation system in the examined subjects.

The prothrombin index (PTI) in the control group was $66.4 \pm 2.1\%$, whereas in Group 1 it was $88.9 \pm 2.4\%$ (a 1.34-fold increase) and in Group 2 it was $89.7 \pm 2.7\%$ (a 1.35-fold increase). The elevation of PTI reflects compensatory activity of the coagulation system directed at maintaining haemostasis under conditions of intestinal ischaemia and tissue distress.

The mean INR value in the control group was 0.81 ± 0.03 , with an increase to 0.94 ± 0.05 in Group 1 (a 1.16-fold increase) and to 0.88 ± 0.04 in Group 2 (a 1.09-fold increase relative to the control). Elevation of INR is indicative of a relative deficiency of coagulation

factors during activation of the coagulation cascade and serves as an indirect marker of a *hypercoagulability* shift.

APTT in the control group was 27.3 ± 0.6 s, compared with 28.7 ± 0.7 s in subgroup 1 (a 1.05-fold increase) and 29.5 ± 0.9 s in subgroup 2 (a 1.08-fold increase). Prolongation of APTT indicates activation of the intrinsic coagulation pathway, attributable to the release of tissue factors and cytokines and to activation of factor XII in response to inflammation and peritoneal irritation.

The fibrinogen level in the control group was 2.06 ± 0.12 g/l, rising to 2.29 ± 0.14 g/l in subgroup 1 (a 1.11-fold increase) and to 2.41 ± 0.17 g/l in subgroup 2

(a 1.17-fold increase) (Fig. 1). Elevation of fibrinogen, an acute-phase protein, confirms the presence of a systemic inflammatory response, increased hepatic synthesis under the influence of IL-6, and activation of the hepatic acute-phase response.

Tissue plasminogen activator (tPA) is a serine protease produced by endothelial cells that plays a central role in the initiation of fibrinolysis. It converts plasminogen to plasmin, thereby promoting fibrin degradation and thrombus dissolution [15]. Under physiological conditions, tPA maintains the balance between coagulation and fibrinolysis, preventing excessive thrombosis. In AAIO,

tPA is regarded as a sensitive marker of endothelial function and fibrinolytic system activity, as intestinal ischaemia, systemic inflammation, and microvascular thrombosis directly affect the vascular endothelium and disrupt the hemostatic balance.

In patients without complications (Group 1), the tPA level decreased to 6.87 ± 0.29 ng/ml, representing a 1.43-fold reduction relative to the control group (9.83 ± 0.34 ng/ml). In patients with complicated course of AAIO (Group 2), tPA decreased markedly, to 4.72 ± 0.21 ng/ml, corresponding to a 2.08-fold reduction relative to the reference range (Fig. 2).

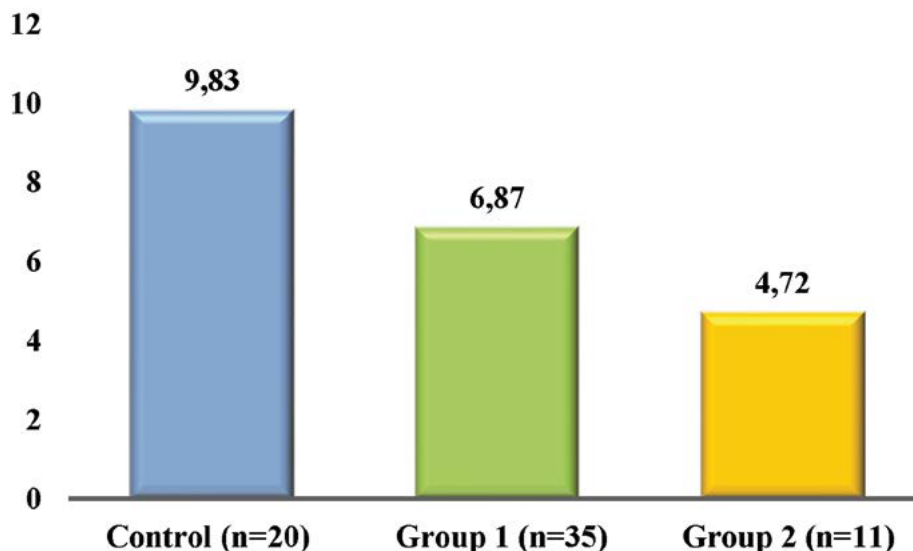


Fig. 2. Levels of tissue plasminogen activator in subjects (ng/ml)

A decrease in tPA concentration reflects functional inhibition of the fibrinolytic system. This process may be attributed to the following mechanisms: damage to the vascular endothelium resulting from ischaemia, leading to reduced tPA production; activation of the hypercoagulation cascade, accompanied by consumption of fibrinolytic system components; and development of an imbalance between coagulation and fibrinolysis, which promotes microthrombosis in the intestinal wall and progression to a complicated disease course.

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is a key component of the fibrinolysis system and the principal

inhibitor of both tissue plasminogen activator (tPA) and urokinase plasminogen activator (uPA) [16]. Elevated PAI-1 levels suppress fibrinolysis, promote fibrin deposition, and facilitate the formation of fibrous adhesions, which is of particular significance in the pathogenesis of adhesive intestinal obstruction. Given that AAIO is accompanied by a pronounced inflammatory response and impaired microcirculation, PAI-1 levels may be used to assess the degree of activation of pro-adhesive and pro-thrombotic mechanisms and serve as a prognostic marker for the risk of complicated disease.

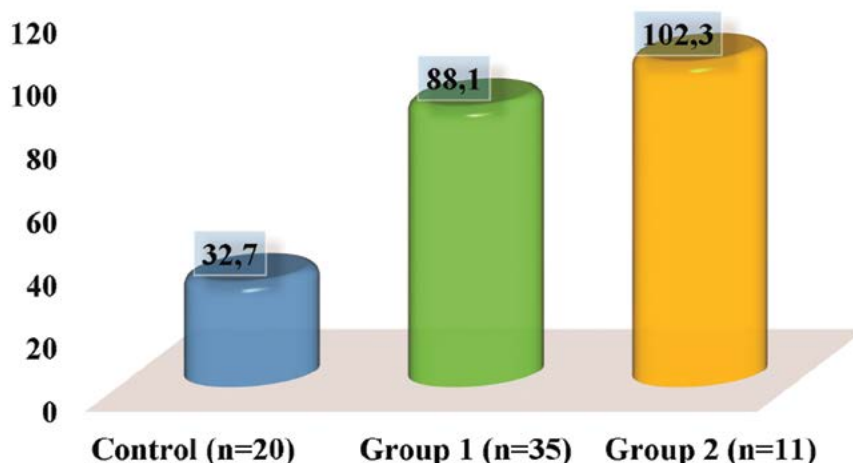


Fig. 3. Plasminogen activator inhibitor-1 levels in subjects (ng/ml)

In the control group, the PAI-1 level was 32.7 ± 2.1 ng/ml, corresponding to physiological parameters. In Group 1, PAI-1 was significantly elevated at 88.1 ± 5.6 ng/ml, exceeding the control value by a factor of 2.7 ($p < 0.01$). In Group 2, PAI-1 reached 102.3 ± 7.8 ng/ml, exceeding the control value by a factor of 3.1 ($p < 0.01$) and the Group 1 values by a factor of 1.2 (Fig. 3). This pattern indicates progressive suppression of fibrinolytic activity with worsening clinical presentation. The elevation of PAI-1 concentration in AAIO is attributable to a systemic inflammatory response, activation endothelial cells

and macrophages, and production of proinflammatory cytokines –including IL-6 and TFN- α – which stimulate PAI-1 expression. Under conditions of intestinal wall ischaemia and blood stagnation, additional activation of the coagulation system and suppression of fibrinolysis occurs, resulting in excessive fibrin formation in the abdominal cavity. In patients with complicated AAIO, including those with perforation, peritonitis, or intestinal necrosis, markedly greater PAI-1 hyperproduction is observed, which correlates with the severity of inflammation and the severity of microcirculatory disturbance.

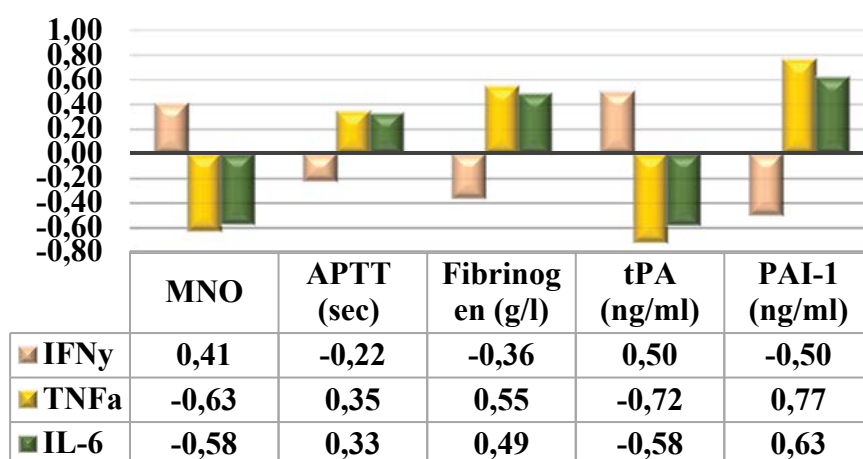


Fig. 4. Correlation relationships between cytokine levels and components of the haemostasis system ($P \leq 0.05$).

Correlation analysis demonstrated a moderate positive correlation between IFN- γ and INR ($r = 0.41$) and tPA ($r = 0.50$), whereas negative correlation with fibrinogen concentration ($r = -0.36$) and PAI-1 level ($r = -0.50$) was.

Correlation analysis showed that IFN γ has a moderate positive correlation with the INR level ($r = 0.41$) and tPA ($r = 0.50$), whereas negative correlations were identified with fibrinogen concentration ($r = -0.36$) and PAI-1 level ($r = -0.50$). These findings suggest that IFN- γ , as a Th1 response cytokine, may promote endothelial expression of tPA, thereby enhancing fibrinolysis. Concurrently, it exerts a weak inhibitory effect on the production of fibrinogen, an important coagulation substrate, and reduces PAI-1. These associations may be interpreted as a manifestation of compensatory hypofibrinogenaemia and a tendency towards increased fibrinolytic activity in the setting of inflammation.

Elevation of PAI-1, the principal inhibitor of the plasminogen-activating system, suppresses tPA activity, reduces the efficiency of fibrin dissolution, and predisposes to thrombosis. The negative association with INR confirms increased prothrombotic activity.

A similar pattern of associations was identified for TNF- α : negative correlations with INR ($r = -0.63$) and tPA ($r = -0.72$), and positive correlations with fibrinogen ($r = 0.55$), PAI-1 ($r = 0.77$) and APTT ($r = 0.35$) (Fig. 4). These results indicate the involvement of TNF- α in activation of the coagulation cascade and reduction of fibrinolytic activity, consistent with its established capacity to induce tissue factor expression and increase hepatic synthesis of acute-phase proteins, including fibrinogen. The positive

association with APTT, despite the classical interpretation of this parameter as reflecting anticoagulant activity, may be attributable to non-specific factors such as consumption of coagulation factors in the microvascular bed.

IL-6 demonstrated similar, albeit less pronounced correlations: negative with INR ($r = -0.58$) and tPA ($r = -0.58$), and positive with PAI-1 ($r = 0.63$), fibrinogen ($r = 0.49$), and APTT ($r = 0.33$). As a universal mediator of the acute-phase inflammatory response, IL-6 stimulates fibrinogen production and may contribute to the imbalance between coagulation and fibrinolysis. These correlations confirm its role in potentiating the hypercoagulable state in complicated AAIO, particularly in the presence of a pronounced systemic inflammatory response.

The aggregate data indicate the presence of a subcompensated hypercoagulable state, most pronounced in patients with a complicated course of AAIO. The observed parameter dynamics reflect involvement of both extrinsic and intrinsic haemostasis pathways. Elevation of fibrinogen and PTI, together with prolongation of PT and APTT, indicate systemic activation of blood coagulation driven by tissue hypoxia, endothelial dysfunction, elevated proinflammatory cytokine levels, and release of tissue thromboplastin from necrotic intestinal segments [17]. These changes create conditions conducive to thrombosis and necessitate careful monitoring of the haemostasis system throughout the perioperative period. In patients with acute intestinal obstruction, particularly in the presence of complications, marked suppression of fibrinolytic activity is observed, which increases the risk of thrombosis, impairs blood rheology in the ischemic zone, and contributes to

further progression of tissue hypoxia [18]. PAI-1 may be regarded not only as a marker of disease severity but also as a potential therapeutic target in the prevention of postoperative adhesions and recurrent obstruction.

Conclusion.

Analysis of the associations between proinflammatory cytokines and components of the haemostasis system indicates the existence of two functional regulatory axes: (1) IFN- γ -mediated enhancement of fibrinolysis and reduction of fibrinogen, and (2) TNF- α /IL-6-mediated potentiation of coagulation and suppression of fibrinolytic activity. These differences may account for the variability of the clinical presentation in patients with complicated AAO, particularly the predisposition to thrombotic or hemorrhagic complications, and may potentially serve as targets for personalised anticoagulant therapy.

Prospects for Further Research

Further studies should focus on expanding the sample size and conducting multicentre investigations to validate the identified immune-coagulative phenotypes in AAO. Particular attention should be directed to dynamic monitoring of cytokine–haemostasis interactions in the perioperative period to determine their predictive value for thrombotic and ischaemic complications. The development

of personalised anticoagulant and anti-inflammatory strategies based on individual biomarker profiles represents an area of considerable research potential. Experimental studies aimed at modulating PAI-1 activity represent a further productive direction that may provide new preventive approaches to reducing postoperative adhesion formation and recurrent obstruction.

Author Contributions: B. Khamdamov – conceptualisation of the study, supervision, and final approval of the manuscript; S. Safarov – clinical data collection, patient management, and statistical supervision; N. Fayzullaeva – laboratory immunobiochemical analysis and interpretation of cytokine data; U. Nasritdinov – data processing, statistical analysis, and preparation of figures; S. Davlatov – study design development, critical revision of the manuscript, scientific editing, and coordination.

All authors have reviewed the final version of the manuscript and have consented to its publication.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

Acknowledgements. The authors express their sincere gratitude to the staff of the surgical departments and laboratory specialists of the clinic of the Tashkent State Medical University for their participation in patient recruitment, biological sample processing, and technical support provided during the study.

References:

- Hasbahceci M, Basak F, Alimoglu O. Cecal volvulus. *Indian Journal of Surgery*. 2012;74(6):476-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12262-012-0432-9>
- Kurbanyazov Z, Yuldashov P, Rakhmanov K, Davlatov S, Khamdamov B, Yanchenko S. Enhancement of Surgical Treatment Methods for Postoperative Ventral Hernia: Experience of Laparoscopic Prosthetic Hernioplasty. *Surgery Eastern Europe*. 2025;14(2):268-77. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.2.027>
- Rakhmanov K, Hujamov O, Davlatov S, Khamdamov B, Yanchenko S, Abdullayeva N, et al. Innovative aspects of open inguinal hernia surgery: reducing complications and preventing recurrences. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2025;2(56):150-62. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.2.56.2025.21>
- Kapshytar OV, Kapshytar OO, Tantsura PY. Surgical treatment of acute adhesive small intestine obstruction. *Kharkiv Surgical School*. 2022;20(2):28-32. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2022.05>
- Andersen P, Jensen KK, Erichsen R, Frøsløv T, Krarup PM, Madsen MR, et al. Nationwide population-based cohort study to assess risk of surgery for adhesive small bowel obstruction following open or laparoscopic rectal cancer resection. *BJS Open*. 2017;1(2):30-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/bjs5.5> PMID: 29951603; PMCID: PMC5989974.
- Gojayev A, Erkent M, Aydin HO, Karakaya E, Yildirim S, Moray G. Is laparoscopic surgery safe and feasible in acute adhesive ileus? *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(34): e34894. DOI: <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000034894> PMID: 37653802; PMCID: PMC10470780.
- Borle DP, Agrawal N, Arora A, Kumar S, Chattopadhyay TK. Ileostomy site approach for adhesiolysis and laparoscopic cholecystectomy in a hostile abdomen: A novel technique. *J Minim Access Surg*. 2018;14(3):261-3. DOI: http://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_73_17 PMID: 28782748; PMCID: PMC6001291.
- Krytskiy I, Popovych D, Dzhyvak V, Boiko V, Hevko U, Bai A. Substantiation of the Importance of Rehabilitation for Children with Intestinal Obstruction in the Postoperative Period. *Health of man*. 2025;2:86-96. DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2025.337357>
- Dusu K, Dindyal S, Gadhi V. Small bowel obstruction via herniation through an iatrogenic defect of the falciform ligament following laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015;97(6): e93-5. DOI: <http://doi.org/10.1308/rcsann.2015.0022> PMID: 26274760; PMCID: PMC5126248.
- Rami Reddy SR, Cappell MS. A Systematic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Small Bowel Obstruction. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(6):28. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11894-017-0566-9> PMID: 28439845.
- Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg*. 2007;50(4):291-300. PMID: 17897517; PMCID: PMC2386166.
- Lee WK, Park YH, Choi S, Lee WS. Is liquid-based hyaluronic acid equivalent to sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane to reduce small bowel obstruction in patients undergoing colorectal surgery. *Asian J Surg*. 2019;42(2):443-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.asjsur.2018.09.009> PMID: 30527555.
- Madhavan S, Augustine A. Jejunojejunal intussusception: an unusual case of postoperative intestinal obstruction. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100(7): e165-7. DOI: <http://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0079> PMID: 29909685; PMCID: PMC6214071.

14. Correa-Rovelo JM, Villanueva-López GC, Medina-Santillan R, Carrillo-Esper R, Díaz-Girón-Gidi A. Intestinal obstruction secondary to postoperative adhesion formation in abdominal surgery. Review. *Cir Cir*. 2015;83(4):345-51. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.024> PMID: 26116038.
15. Ouaiissi M, Gaujoux S, Veyrie N, Denève E, Brigand C, Castel B et al. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *J Visc Surg*. 2012;149(2): e104-14. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2011.11.006> PMID: 22261580.
16. Gu L, Zhu F, Xie T, Feng D, Gong J, Li N. Use of the Water-Soluble Contrast Medium Gastrografin in Treatment of Adhesive Small Bowel Obstruction in Patients with and Without Chronic Radiation Enteropathy: A Single-Center Retrospective Study. *Med Sci Monit*. 2021;27: e930046. DOI: <http://doi.org/10.12659/MSM.930046> PMID: 33771966; PMCID: PMC8011282.
17. Llarena NC, Shah AB, Milad MP. Bowel injury in gynecologic laparoscopy: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1407-17. DOI: <http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000855> PMID: 26000512.
18. Mishchenko VV, Mishchenko VP, Rudenko IV, Goriachiy VV. Diagnostic and treatment approaches of acute adhesion intestinal obstruction in pregnant women and women in labor in the conditions of full-scale war in Ukraine. *World of Medicine and Biology*. 2025;21(92):99. DOI: <http://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-2-92-99-104>
19. Samad S, Vatrika M, Basit R, Mangam S, Doughan S. Acute Mediastinitis Following a Laparotomy for Small Bowel Obstruction. *Journal of Current Surgery*. 2014;4(4):113-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.14740/jcs252w>
20. Zhou P, Yang H, Wang J, Sun M, Yan S. Traditional Chinese medicine for adhesive intestinal obstruction: theory, methods and mechanisms of action. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1573655. DOI: <http://doi.org/10.3389/fmed.2025.1573655> PMID: 40385573; PMCID: PMC12081424.
21. Zuparov KF, Fayzullayeva NY, Tursumetov AA. Justification of the expediency of using light propylene nets for onlay plastic surgery of postoperative ventral hernias. *Trends in Clinical and Medical Sciences (TCMS)*. 2023;3(1):28-34. DOI: <https://doi.org/10.30538/psrp-tcms2023.0043>
22. Tabibian N, Swehli E, Boyd A, Umbreen A, Tabibian JH. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;15:9-13. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.01.021> PMID: 28203370; PMCID: PMC5295619.
23. Ghimire P, Maharjan S. Adhesive Small Bowel Obstruction: A Review. *J Nepal Med Assoc*. 2023;61(260):390-6. DOI: <http://doi.org/10.31729/jnma.8134> PMID: 37208871; PMCID: PMC10089019.
24. Jaanimäe L, Lepner U, Graumann K, Kryshevskaja A, Saar S, Kirsimägi Ü, Nikkolo C. Management of small bowel obstruction and the use of contrast media: a prospective observational cohort study. *International Journal of Surgery Open*. 2026; 64(1):1-7. DOI: <http://doi.org/10.1097/IO9.0000000000000320>
25. Mansurov TT, Daminov FA. Complex Diagnosis and Treatment of Patients with Acute Adhesive Intestinal Obstruction. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2022;3(2):339-42. DOI: <https://doi.org/10.51699/cajms.v3i2.672>

ІМУНОБІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОЇ СПАЙКОВОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ

Б. Хамдамов¹, С. Сафаров¹, Н. Файзуллаєва², У. Насрітдінов¹, С. Давлатов¹

Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно¹

(м. Бухара, Узбекистан),

Інститут імунології та геноміки людини Академії наук Республіки Узбекистан²

(м. Ташкент, Узбекистан)

Резюме.

Гостра спайкова кишкова непрохідність (ГСКН) є одним із найскладніших станів у абдомінальній хірургії, що характеризується високою частотою ускладнень та летальності.

Мета. Вивчити взаємодію прозапальних медіаторів, системи гемостазу та маркерів фібринолізу при гострій спайковій кишковій непрохідності.

Матеріали та методи. У дослідженні проаналізовано кореляційні зв'язки між рівнями прозапальних цитокінів (IFN γ , TNF α , IL-6), параметрами гемостазу (PT, INR, АРТТ, фібриноген) та маркерами фібринолізу (tPA, PAI-1) у 91 пацієнта з ГСКН, яких поділено на підгрупи з ускладненим та неускладненим перебігом, а також у 20 здорових осіб (контроль). Імуно-біохімічні показники визначали за допомогою ELISA. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Протоколи дослідження були схвалені Етичним комітетом Інституту та відповідали принципам Гельсінської декларації, ухвалені у жовтні 2024 року на 75-й Генеральній асамблеї Всесвітньої медичної асоціації. Обробку отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення SPSS версії 26.0. Результати представлено у вигляді середнього арифметичного (М) $\pm$ стандартного відхилення (SD) або стандартної похибки середнього (m). Для оцінки вірогідності міжгрупових відмінностей застосовували параметричний критерій Стюдента та непараметричний U-критерій Манна-Уїтні залежно від характеру розподілу даних. Рівень статистичної значущості встановлювали при $p < 0,05$. Робота виконана в рамках науково-дослідного плану Бухарського державного медичного інституту (05.2022 DSc.135) «Розробка нових підходів до ранньої діагностики, лікування та профілактики патологічних станів, що впливають на здоров'я населення Бухарської області після COVID-19 (2022-2026)».

Результати. Виявлено два різних імуно-коагуляційних фенотипи. IFN γ позитивно корелював з INR ($r = 0,41$) та tPA ($r = 0,50$), і негативно з фібриногеном ($r = -0,36$) і PAI-1 ($r = -0,50$), що свідчить про активацію фібринолізу та зниження коагуляційного потенціалу. Натомість TNF α та IL-6 асоціювалися з підвищенням рівня фібриногену та PAI-1, подовженням АРТТ, зниженням INR і tPA – що вказує на гіперкоагуляційний стан, пригнічення фібринолізу та ендотеліальну дисфункцію.

Висновок. Такі зміни були найбільш виражені у групі з ускладненим перебігом, що свідчить про високий ризик тромботичних подій та ішемічного ушкодження кишечника. Загалом дослідження підкреслює прогностичну цінність моніторингу маркерів гемостазу та фібринолізу при ГСКН і обґрунтовує їх застосування для раннього виявлення ускладнень та персоналізації антитромботичної терапії.

Ключові слова: спайкова кишкова непрохідність; фібриноліз; tPA; PAI-1; гемостаз; коагуляція; ускладнення; ішемія кишечника; біомаркери; імуно-біохімія.

Contact Information:

Bakhtiyor Khamdamov – Head of Department of the Faculty and Hospital Surgery. DSc, professor. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

e-mail: dr.hamdamov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3569-6688>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665311>

Safarov Sunnat – DSc, Head of the Ishtikhon District Medical Association, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

e-mail: sunnatsafarov05@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6677-3587>

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: nigorafayzullayeva0501@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7045-2829>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=60198072400>

Umid Nasritdinov – Independent researcher of the Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

e-mail: umid10031976@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6700-7613>

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:

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>

Сафаров Суннат Сатторович – доктор наук (DSc), завідувач Іштихонського районного медичного об'єднання, Міністерство охорони здоров'я Республіки Узбекистан (м. Ташкент, Узбекистан)

e-mail: sunnatsafarov05@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6677-3587>

Файзуллаєва Нігора Ях'яївна – доктор медичних наук, професор, завідувача лабораторією експериментальної імунології Інституту імунології та геноміки людини Академії наук Республіки Узбекистан (м. Ташкент, Узбекистан)

e-mail: nigorafayzullayeva0501@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7045-2829>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=60198072400>

Умід Насрітдінов – незалежний дослідник Бухарського державного медичного інституту (м. Бухара, Узбекистан)

e-mail: umid10031976@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6700-7613>

Давлатов Салім Сулаймонович – доктор медичних наук, професор кафедри факультетської та госпітальної хірургії Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан).

e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219956374>

Received by the editorial office: 10 January 2026.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



УДК: 616.5-003.921-089.844-07

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.18

MULTIMODAL RECONSTRUCTIVE
AND PLASTIC SURGERY METHODS
FOR POST-BURN SCAR TREATMENT**L. Kenjayev^{1,2}, Sh. Urakov³, N. Kenjayeva³,
Z. Murtazayev⁴**Bukhara Branch of the Republican Research Centre for
Emergency Medicine¹, International University of Asia²,
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino³
(Bukhara, Uzbekistan),
Samarkand State Medical University⁴
(Samarkand, Uzbekistan)**Summary.**

Hypertrophic scars and keloids represent pathological outcomes of impaired skin regeneration, defined by excessive fibroblast proliferation, upregulated collagen synthesis, and sustained inflammatory response. Given that these conditions predominantly arise in the setting of deep thermal burns, trauma, and surgical procedures, they constitute a problem of considerable clinical significance in burn and reconstructive surgery.

Objective. To evaluate the efficacy of reconstructive plastic surgery techniques in the management of hypertrophic and keloid scars.

Materials and Methods. A total of 84 patients with hypertrophic and keloid scars were enrolled. The mean age was 37.8 ± 12.6 years (range 18-62 years); 60.8% of participants were male and 39.2% were female. The minimum interval from scar formation to treatment initiation was 1 year; and the mean interval between scar formation and presentation for specialized care was 14.5 ± 6.3 years. Prior to referral, the predominant management approach had consisted of watchful waiting and conservative home-based treatment. As a consequence, a substantial proportion of patients presented at an advanced stage with scar contractures involving the face, chin, and periorbital region. All procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2000 revision). Statistical analysis was performed using SPSS 26.0. Data are expressed as the arithmetic mean (M) $\pm$ standard deviation (SD) or standard error of the mean (m). Between-group differences were assessed using Student's t-test and the Mann-Whitney U-test; a p-value of < 0.05 was considered statistically significant. The study was conducted in accordance with the research plan of Bukhara State Medical Institute, entitled «Early Detection, Diagnosis, and Novel Treatment and Prevention Strategies for Pathological Factors Affecting Population Health in the Bukhara Region During the Post-COVID-19 Pandemic Period (2022-2026).»

Results. The study demonstrated that combined surgical and laser treatment of hypertrophic and keloid scars resulted in a statistically significant reduction in scar thickness by a mean of 27-28% ($p < 0.05$), a decrease in vascularisation and erythema index by 22-33%, and an improvement in scar tissue elasticity. Objective assessment methods, including ultrasonography, PeriCam, and photointerferometry, together with subjective evaluation using the Vancouver Scar Scale (VSS), revealed substantial reductions in the vascular component, scar height, and scar density, yielding an overall VSS score reduction of 42% for hypertrophic scars and 37.9% for keloid scars. Pigmentation changes were moderate; however, marked improvement was observed in the keloid scar group. Adverse effects were transient, no recurrences or serious complications were recorded during the 6-12-month follow-up period, and patient satisfaction exceeded 85%.

Conclusions. The 10,600 nm wavelength laser was shown to substantially reduce the inflammatory response and tissue perfusion, thereby preventing pathological scar formation. Laser therapy resulted in a reduction of scar thickness by approximately 30% and a significant improvement in scar tissue elasticity ($p < 0.05$), demonstrating both tissue softening and the clinical efficacy of the method.

Keywords: Hypertrophic Scar; Keloid; Burns; Laser Therapy.

Introduction

The management of burn scars remains one of the most complex and demanding areas of contemporary reconstructive plastic surgery [1]. Despite considerable advances in specialized care for burn survivors, the incidence of hypertrophic and keloid scars remains high, particularly among children and young adults [2, 3]. These pathological cutaneous changes frequently result not only in significant cosmetic defects but also in functional impairment, restricted range of motion, chronic pain, and diminished quality of life [4, 5].

Current approaches to the correction of scar deformities encompass a broad spectrum of conservative, surgical, and instrumental modalities; however, none of these methods in isolation consistently yields stable and predictable outcomes [6, 7]. Accordingly, the development and implementation of combined techniques based on the

rational integration of surgical interventions and laser technologies, directed at the elimination of the key pathogenetic mechanisms underlying pathological scar formation, is of particular interest.

Relevance

Hypertrophic scars and keloids arise as a consequence of dysregulated cutaneous regeneration and are characterized by excessive fibroblast proliferation, increased collagen synthesis, and prolonged persistent inflammation. These pathological changes most commonly develop following deep thermal burns, trauma, and surgical procedures, rendering this problem especially pertinent in the practice of burn and reconstructive surgery [8-10].

The clinical manifestations of hypertrophic and keloid scars extend well beyond purely aesthetic concerns. They are accompanied by pruritus, pain, and a sensation

of skin tightness, and, when located in the periarticular region, by the formation of contractures and persistent functional limitations. A particularly severe clinical course is observed in children, in whom scar deformities progress in accordance with somatic growth [11, 12].

Despite the availability of numerous treatment modalities – including pharmacological therapy, injection-based methods, compression therapy, and physiotherapy – their overall efficacy remains limited [13]. The high density of fibrotic tissue and the reduced permeability of scar tissue substantially diminish the effectiveness of topical and injectable treatments, frequently necessitating multiple procedures with suboptimal outcomes [14-16].

Surgical treatment, although capable of removing a substantial volume of scar tissue, is associated with a high risk of recurrence, particularly in the case of keloid scars. According to published data, the recurrence rate following isolated surgical excision may reach 50-80%, which underscores the need to identify novel and more effective therapeutic approaches for this patient population [17, 18].

In recent years, laser technologies have assumed increasing importance in the management of pathological scars owing to their capacity to selectively target the vascular component, stimulate collagen remodeling, and attenuate inflammatory activity. Laser monotherapy does not consistently yield a durable clinical effect, particularly in cases of severe and long-standing scar changes [19], underscoring the significance of combined surgical and laser approaches directed at stepwise intervention across the various stages of scar pathogenesis. Such an integrated approach reduces the volume and severity of scar tissue, diminishes the risk of recurrence, and improves both functional and cosmetic treatment outcomes, conferring considerable clinical and practical relevance upon the present study.

Study Objective. To evaluate the efficacy of reconstructive plastic surgery techniques in the management of hypertrophic and keloid scars.

Materials and Methods

Priority is generally accorded to non-surgical treatment modalities. However, when such approaches fail to produce adequate outcomes, surgical intervention is considered the preferred treatment method.

Although minimally invasive techniques have demonstrated favourable results for soft and thin scars, their application presents considerable challenges in the management of firmer and thicker scar tissue. The capacity of topically applied agents to penetrate deeply into the skin is severely limited, and the injection of therapeutic substances is frequently impeded by the presence of densified fibrotic tissue, necessitating repeated procedures of limited efficacy. The present study is based on our prior positive clinical experience with the CO₂ laser in the treatment of hypertrophic scars. The combined use of laser technologies in the surgical management of hypertrophic scars is examined. Through the generation of precisely directed local thermal effects delivered via the fibre-optic system of a CO₂ laser operating at a wavelength of 10,600nm, rapid vaporisation of fibrotic

scar tissue is achieved, inducing cellular lysis, necrosis, and coagulation, thereby producing tissue ablation and attenuating inflammatory activity.

A total of 84 patients with hypertrophic and keloid scars were enrolled in the study. The mean patient age was 37.8 ± 12.6 years (range: 18-62 years). The minimum interval between scar formation and the initiation of treatment was 1 year. The mean duration of scar persistence prior to presentation for specialised care was 14.5 ± 6.3 years. In clinical practice, watchful waiting and home-based conservative management – including the topical application of goose fat – were the most frequently observed prior treatment approaches. As a consequence, a substantial proportion of patients presented at an advanced stage with scar contractures involving the face, chin, and periorbital region. The mean scar area was 207.19 cm² (range: 18.00-1,063.50 cm²). The majority of patients presented with scars resulting from burns (55.8%), surgical procedures (20.8%), trauma (13.3%), and inflammatory skin conditions (10.0%), respectively. Of particular note, a history of watchful waiting was documented in 28.3% of cases, indicating that medical care had not been provided for an extended period following the initial injury.

All patients were stratified by the nature of the causative agent, type of injury, age, and sex, in accordance with current published data. Based on survey data from the study group, the predominant patient categories were those with burn scars (55.8%), followed by post-surgical scars (20.8%), post-traumatic scars (13.3%), and scars attributable to inflammatory skin conditions (10.0%). Suppurative inflammatory conditions – including furuncle and furunculosis – were classified as inflammatory skin diseases. Among patients who had sustained burn injuries, scalding with boiling water or hot oil was the most frequently reported mechanism in the clinical history.

The mean number of procedures performed per patient was 1.38 (range: 1-3). The mean energy delivered per procedure was 4,486.76 J (range: 388-17,536 J), and the mean power per procedure was 4 W (range: 3-6 W). The mean follow-up duration was 7.2 months (range: 6-12 months).

All procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2000 amendment).

Statistical analysis was performed using SPSS version 26.0. Data are presented as the arithmetic mean (M) $\pm$ standard deviation (SD) or standard error of the mean (m). Between-group differences were assessed using Student's t-test and the Mann-Whitney U test. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

The study was conducted in accordance with the research plan of Bukhara State Medical Institute under the topic: «Early Detection, Diagnosis, and Novel Treatment and Prevention Strategies for Pathological Factors Affecting Population Health in the Bukhara Region During the Post-COVID-19 Pandemic Period (2022-2026).»

Results

Scar thickness was assessed at each follow-up visit, and Doppler ultrasonography demonstrated a reduction of 0.308 ± 0.138 cm at 6 months ($p < 0.05$), representing

a significant decrease relative to baseline (0.633 ± 0.306 cm versus 0.942 ± 0.377 cm). This reduction amounted to 27.7% in hypertrophic scars and 28.2% in keloid scars.

Scar elasticity was evaluated at each visit using stiffness parameters R and Q, which are inversely proportional to their numerical values, demonstrating changes of 0.023 ± 0.008 ($p = 0.007$) and 2.616 ± 1.169 units ($p = 0.029$), respectively, with improvement observed across both subgroups (R: 1.82 ± 0.056 units, Q: 365.7 ± 13.113 units and R: 1.9 ± 0.06 units, Q: 368.3 ± 12.5 units). This corresponded to an improvement of 1.2% in hypertrophic scars ($p < 0.05$) and 0.4% in keloid scars ($p = 0.26$), the latter not reaching statistical significance.

No significant improvement in scar pigmentation was observed across the combined subgroups. The melanin index prior to treatment was 251.413 ± 157.716 units, and at 6 months it was 234.349 ± 90.708 units, yielding

a difference of 17.063 ± 131.33 units ($p = 0.308$). In the keloid subgroup, however, scar pigmentation improved by 21.3% ($p < 0.01$).

Scar vascularisation was measured using a PeriCam device and Doppler ultrasonography, which demonstrated a reduction in scar vessel count of 33.645 ± 15.667 units, as well as a reduction in the erythema index of 17.349 ± 9 units as assessed by photo-indexing. These findings indicate that laser treatment significantly reduces scar blood supply (Cam PSI: 118.4 ± 44.593 versus 85.3 ± 34.4 ; $p < 0.05$; erythema index: 438.8 ± 97.8 versus 421.4 ± 97.5 ; $p < 0.05$). In both subgroups assessed independently, a significant reduction in blood perfusion of 29.6% and in the erythema index of 4% was observed in hypertrophic scars, and a reduction in perfusion of 22.7% and in the erythema index of 3.1% was recorded in keloid scars (Figure 1).

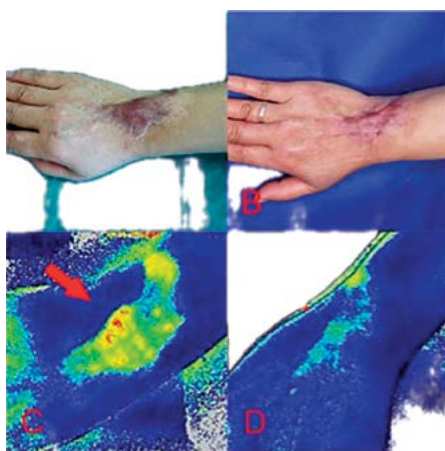


Figure 1. A 30-year-old female patient with a post-traumatic hypertrophic scar of 2 years' duration prior to treatment (A); at 6 months following combined surgical and laser treatment (B); scar blood supply was markedly reduced: preoperatively – 105.3 units (C), postoperatively – by 28.5% (D); scar thickness preoperatively – 0.73 cm (E), reduction postoperatively – 43.84% (F).

Subjective Assessment: Scar pigmentation, height, vascularity, and pliability were evaluated throughout the treatment course using the Vancouver Scar Scale (VSS). The study findings demonstrated that, in the context of laser surgical therapy, the vascular component of scars

was significantly reduced, scar thickness was decreased, and scar pliability was improved. Specifically, the overall VSS score improved by 42% in the hypertrophic scar (HS) subgroup and by 37.9% in the keloid scar subgroup (Table 1).

Table 1

Changes in scar characteristics before and after laser therapy as assessed by the Vancouver Scar Scale (VSS)

Parameter	Parameter	Parameter	Parameter	P
Scar thickness (cm)	0.95 ± 0.4	0.52 ± 0.4	0.29 ± 0.14	< 0.001
Scar elasticity				
R0 (units)	1.7 ± 0.045	1.85 ± 0.06	-0.024 ± 0.008	0.006
Q0 (units)	356.7 ± 13.2	370.3 ± 12.55	-2.7 ± 1.17	0.025
Scar pigmentation (units)				
Melanin index	Melanin index	Melanin index	Melanin index	0.31
Scar vascularisation				
Blood perfusion (units)	116.79 ± 43.66	83.322 ± 32.331	32.675 ± 14.554	< 0.001
Erythema index (units)	436.654 ± 93.664	421.441 ± 95.432	16.234 ± 8.12	< 0.001
VSS scores				
Pigmentation	2.543 ± 0.78	2.423 ± 0.7	0.154 ± 0.41	0.073
Height	3.800 ± 0.000	2.200 ± 0.567	2.000 ± 0.643	< 0.001
Vascularity	2.342 ± 0.433	1.432 ± 0.521	1.345 ± 0.543	< 0.001
Pliability	3.643 ± 0.532	2.000 ± 0.665	1.532 ± 0.722	< 0.001



Figure 2. A 15-year-old patient with a keloid scar on the surface of the left leg of 1 year's duration following trauma (A); after surgical intervention and two sessions of laser treatment (B).

The rate of postoperative pain was 85.71%, with a mean duration of 2.23 ± 0.8 days and a mean pain score of 1.2 ± 1.33 units. Local oedema was observed in 100% of patients, with a mean duration of 7.00 ± 1.2 days. Tissue necrosis was identified in 29.6% of cases, with a mean healing time of 25.23 ± 12.3 days. During the follow-up period of 6 to 12 months,

no recurrence of hypertrophic scarring was recorded in any patient following laser therapy. No cases of persistent hyperpigmentation, hypopigmentation, or cutaneous infection lasting more than 3 months were observed. No cases of persistent hyperpigmentation, hypopigmentation, or cutaneous infection lasting more than 3 months were observed.

Table 2

Hypertrophic scar (HS) and keloid subgroups: changes before and after laser treatment expressed as percentages

Parameter	Thickness	Thickness				Elasticity		Elasticity	
	HS	Keloid				HS		Keloid	
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	
Mean $\pm$ SD	0.9 ± 0.3	0.56 ± 0.10	1.2 ± 0.55	0.82 ± 0.55	354.7 ± 13.5	383 ± 15.4	364.43 ± 9.2	364.88 ± 6.0	
Min; Max	0.43; 0.23	0.40; 1.20	0.42; 1.00	0.18; 1.75	333; 425	350; 430	340; 378	355; 378	
Difference	-0.2	-0.28				4.2		1.3	
Improvement (%)	-26.8	-27.2				1.3		0.4	
Paired t-test (p)	< 0.001	< 0.001				< 0.05		0.26	
	Blood Perfusion	Blood Perfusion				Erythema Index		Erythema Index	
	HS	Keloid				HS		Keloid	
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	d Pre	Follow-up	
Mean $\pm$ SD	90.2 ± 25.6	71.3 ± 24	132.3 ± 51.1	102.3 ± 42.1	422.7 ± 106.1	402.3 ± 105.1	444.4 ± 85	433.5 ± 92.1	
Min; Max	30; 143	21; 104	31; 225	21; 178	241; 630	221; 618	166; 570	142; 649	
Difference	-28.6	-28.8				-16.0		-12.8	
Improvement (%)	-29.3	-22.5				-4.2		-3.2	
Paired t-test (p)	< 0.001	< 0.001				< 0.001		< 0.05	
	Pigmentation	Pigmentation				Total VSS Score		Total VSS Score	
	HS	Keloid				HS		Keloid	
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	
Mean $\pm$ SD	202.3 ± 105.1	244.6 ± 102.2	278.6 ± 160	225.2 ± 83.4	12.5 ± 0.8	7.3 ± 1.5	12.0 ± 0.6	8.2 ± 2.3	
Min; Max	81; 481	81; 469	81; 623	81; 322	11; 12	5; 9	11; 13	6; 12	
Difference	42.1	-61.4				-5.2		-4.9	
Improvement (%)	21.1	-22.1				-41.0		-36.7	
Paired t-test (p)	0.03	< 0.01				< 0.001		< 0.001	

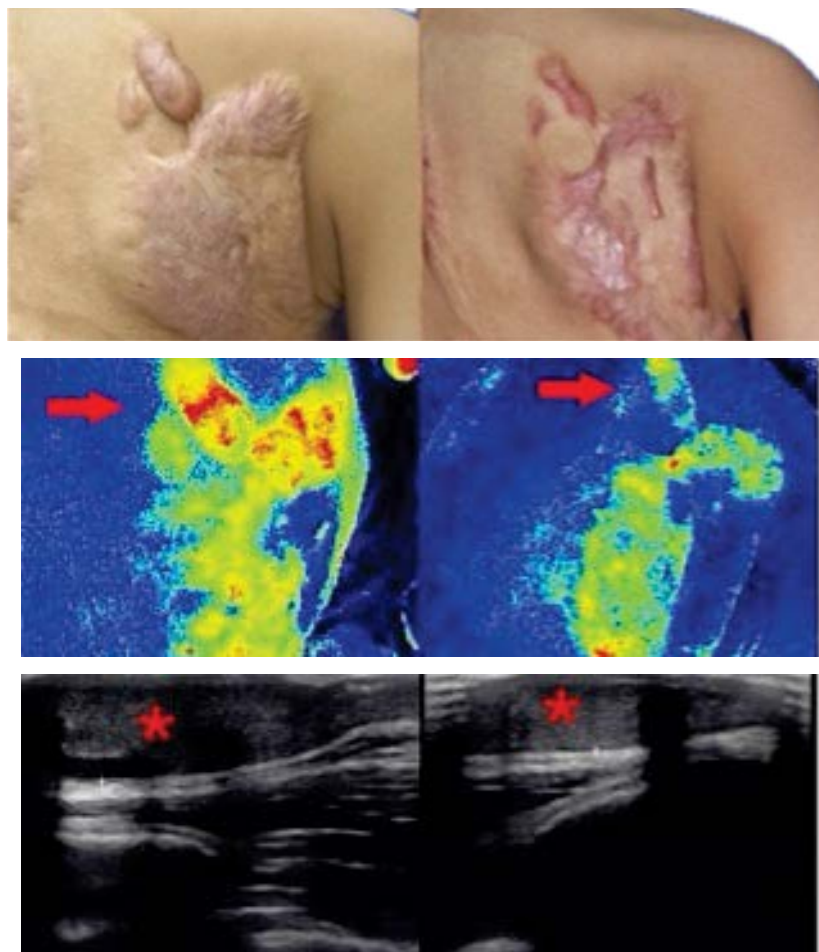


Figure 3. A 23-year-old male patient with a hypertrophic scar in the lumbar region prior to treatment (A); following surgical intervention and laser therapy (B); pretreatment scar blood flow was 141.7 units (C), with a reduction of 33.5% recorded after laser treatment (D); mean scar thickness prior to surgery was 1.02 cm (E); scar thickness decreased by 62.3% following laser treatment (F)..

Table 3

Adverse events following treatment. SD – standard deviation; VAS – visual analogue scale.

Adverse Event	Mean $\pm$ SD	Duration
Pain	86.21%	2.2 $\pm$ 0.73 days
Total VSS score	4.2 $\pm$ 1.3	—
Oedema	100%	7.00 $\pm$ 1.2 days
Partial scar necrosis	28.30%	14.83 $\pm$ 3.05 days
Hyperpigmentation > 3 months	0	0
Hypopigmentation	0	0
Cutaneous infection	0	0
Worsening of keloid or hypertrophic scar	0	0



Figure 4. A 46-year-old male patient with a keloid scar on the chest and arm of 2 years' duration following a burn injury (A); at 6 months of follow-up after three laser sessions, the patient achieved marked cosmetic and functional improvement (B).

The evolution of laser and surgical techniques has demonstrated a broad spectrum of clinical and cosmetic applications. On the basis of these innovative technologies, a novel method of combined surgical treatment for hypertrophic scars was developed. The method consists of laser removal of the scar zone with preservation of the boundary between scar tissue and adjacent healthy skin, preceded by excision of the superficial layer of scar tissue to a depth of up to 1 mm, including its epithelial covering. The scar is subsequently eliminated with a reduction of the affected area by 2-3 mm relative to the surrounding healthy skin. A focused continuous-wave laser mode is employed at a wavelength of 10.05 μm and a power of 20 W (Fotona CO₂ Fraxel). The wound surface is thereafter treated with yellow laser irradiation (Denave Optiscan, 585 nm, power 5 W, 30 J/cm²) in scanning mode.

The previously excised scar segment is affixed to the wound surface following processing and thinning of the dermal layer, and is secured at the periphery using biological adhesive. Upon complete or partial engraftment of the transposed tissue segment, photodynamic therapy is performed using a 20% photosensitiser ointment containing 5-aminolevulinic acid (5-ALA) and red light irradiation (PDT laser Deka) in the 600-660 nm range for 5 minutes at a power of 1 W per 1 cm² of surface area. Following wound epithelialisation, laser irradiation is applied (Deka Fraxel CO₂) at a power of 1 W, a wavelength of 1.06 μm , and a frequency of 50 Hz for 1 minute per 1 cm², with the beam directed along the wound perimeter and over the centre of the lesion. Treatment is administered every 14 days with a gradual reduction in irradiation power to 500 mW and an exposure time of 30 seconds. An elastic compression dressing with tissue tension of up to 100 kPa is subsequently applied for 1 month.

Discussion

The results obtained confirm the high clinical efficacy of combined surgical and laser treatment for hypertrophic and keloid scars. Analysis of objective parameters demonstrated a comprehensive effect of laser techniques on the key pathogenetic mechanisms of scar formation, including reduction of hypertrophy, normalisation of vascularisation, attenuation of excessive collagen synthesis, and improvement of tissue elasticity [20, 21].

The substantial reduction in scar thickness across both groups (mean 27-28%) indicates a pronounced remodelling effect of laser ablation combined with subsequent photodynamic therapy, which is consistent with published data on the regenerative potential of the CO₂ laser. The improvement in elasticity parameters reflects restoration of the mechanical properties of the tissue; a more pronounced effect was observed in hypertrophic scars, which may be attributable to less severe structural disruption compared with keloids [22, 23].

Assessment of vascularisation revealed a statistically significant reduction in perfusion and the erythema index (22-33%), indicative of the formation of a more mature scar tissue phenotype and a decrease in factors associated with keloid progression. Changes in pigmentation in the overall study group were limited in magnitude; however, a positive trend was observed in patients with keloid scars, suggesting the potential efficacy of combined modalities in this subgroup [24, 25].

Subjective assessment using the VSS demonstrated marked improvement across all parameters, with a reduction

in the total score of 42% in hypertrophic scars and 37.9% in keloid scars. Adverse events were transient in nature and did not affect the final outcome, and the absence of recurrence and serious complications during the 6-12-month follow-up period confirms the safety and clinical promise of the proposed laser-surgical technique [26, 27].

Conclusions

The findings of the present study indicate that the application of a laser at a wavelength of 10,600 nm contributes to the attenuation of the inflammatory response and a reduction in tissue perfusion, which together impede the formation of pathological scar changes. The use of this method resulted in a significant reduction in scar thickness (by approximately 30%) and in the degree of inflammation within the keloid scar zone ($p < 0.05$). According to the data obtained, the elasticity index of scar tissue decreased significantly following laser therapy, indicating tissue softening and improvement of elastic properties ($p < 0.05$). A statistically significant improvement of 1.2% was recorded in the overall study group.

Future Research Directions

A promising avenue for further investigation is the conduct of randomised controlled trials with larger patient samples and extended follow-up periods to evaluate long-term outcomes and recurrence rates. Of particular interest is the study of the molecular and cellular mechanisms of scar tissue remodelling under the influence of combined laser-surgical therapy, including analysis of type I and type III collagen expression, angiogenic factors, and pro-inflammatory cytokines.

The development of personalised algorithms for the selection of laser parameters based on scar type, chronicity, thickness, and location is also warranted. Additional research may be directed towards evaluating the combination of laser technologies with biological dressings, cell-based therapies, and regenerative approaches to enhance treatment efficacy and prevent recurrence.

Author Contributions: L. Kenjayev – study concept development, performance of surgical interventions, clinical data analysis, manuscript preparation and editing; Sh. Urakov – scientific supervision, methodological support, critical review, and final approval of the manuscript; N. Kenjayeva – clinical data collection, data processing, and participation in statistical analysis; Z. Murtazayev – scientific consulting, interpretation of results, scientific editing, and coordination of publication preparation.

All authors have read the final version of the manuscript and consented to its publication.

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

Funding. The study was conducted as part of the research activities of the authors' institutions. No additional external funding was received.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the medical staff of the surgical departments of the Bukhara Branch of the Republican Research Centre for Emergency Medicine and to the specialists of the diagnostic units for their assistance in patient examination and technical support throughout the study.

References:

1. Abarca-Pineda YA, Alaniz IC, Ibraheam A, Bhasin I, Alasaadi S, García ML, et al. Conventional and Emerging Surgical and Non-surgical Approaches to the Management of Skin Burn Scars: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2025;17(8): e90982. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.90982> PMID: 41018317; PMCID: PMC12460041.
2. Jain R, Bhatti D, Hever P, Pandya WCA. Across borders, over time: epidemiology of post-burn injury patterns and late sequelae presenting to surgical outreach camps across three geographical regions. *Med Confl Surviv*. 2026;42(1):61-76. DOI: <http://doi.org/10.1080/13623699.2026.2613455> PMID: 41693647.
3. Teshaevev OR, Kurbanov GI, Jumaev NA. Microsurgical reconstruction of post-burn scar contractures: contemporary approaches and outcomes. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2025;5(5-2):36-44. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15600307>
4. van den Bosch AS, Verwilligen RAF, Pijpe A, Jansen LB, van der Vlies CH, van Eck ME, et al. Indications for the use of dermal substitutes in patients with acute burns and in reconstructive surgery after burns: A systematic review. *Wound Repair Regen*. 2025;33(1): e13248. DOI: <http://doi.org/10.1111/wrr.13248> PMID: 39727218; PMCID: PMC11672668.
5. Al-Najjar FG. Outcomes of Z-Plasty vs W-Plasty in Scar Revision for Post-Burn Contractures Among Iraqi Patients: A Prospective Comparative Clinical Study. *Journal of Clinical Practice and Medical Research*. 2025;1(1):45-52. DOI: [https://doi.org/10.59324/jcpmr.2025.1\(1\).08](https://doi.org/10.59324/jcpmr.2025.1(1).08)
6. Klimeczek-Chrapusta M, Chrapusta A. From Scar to Function: Plastic Surgery in the Management of an Extreme Hand Contracture in a Child. *Cureus*. 2025;17(9): e92121. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.92121> PMID: 40949073; PMCID: PMC12427595.
7. Anastasova V, Kiskinov P, Georgiev A, Ivanova K, Krasteva E, Atliev K et al. Z-plasty–Basic Surgical Technique for Post-Burn Patients. *Acta Medica Bulgarica*. 2025;52(1):21-8. DOI: <http://doi.org/10.2478/AMB-2025-0004>
8. Kalinova K, Raycheva R, Petrova N, Uchikov P. Acute Management of Deep Periorbital Burns: A 10-Year Review of Experience. *Ann Burns Fire Disasters*. 2024;37(1):53-63. PMID: 38680840; PMCID: PMC11041892.
9. Umarchodjaev AM, Gulyamov SS, Umarchodjaeva GM. To Develop An Algorithm And Tactics For The Treatment Of Post-Burn Scars, Depending On The Nature Of The Tissue. *Stanford Database Library of International Journal of Medical Sciences And Clinical Research*. 2025;5(12):145-50. DOI: <https://doi.org/10.37547/ijmscr/Volume05Issue12-32>
10. Sing QY, Borg T-M, Shahid S, Abbassi O. Breast Burns Scar Reconstruction: A Systematic Review of Management Considerations and Recommendations. *Ann Burns Fire Disasters*. 2025;38(2):166-71. PMCID: PMC12186187, PMID: 40589709
11. Zhernov OA, Osadcha OI, Zhernov AO, Sochienkova LS, Kozinets GP. The use of methods of conservative therapy in children with post-burn scarring and their impact on connective tissue metabolism. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022;4(124):48-53. DOI: <http://doi.org/10.15574/SP.2022.124.48>
12. Bekkers VZ, Bik L, van Huijstee JC, Wolkerstorfer A, Prens EP, van Doorn MBA. Efficacy and safety of needle-free jet injector-assisted intralesional treatments in dermatology-a systematic review. *Drug Deliv Transl Res*. 2023;13(6):1584-99. DOI: <http://doi.org/10.1007/s13346-023-01295-x> PMID: 36884194; PMCID: PMC10126042.
13. Yang X, Li R, Mao X, Gong S, Fan Y, Xu C, et al. Non-surgical treatments for post-burn scars: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2025;20(8): e0330428. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0330428> PMID: 40839603; PMCID: PMC12370048.
14. Blome-Eberwein SA, Cartotto R. Preoperative planning: A holistic approach to burn reconstruction. In: Herndon DN, editor. *Total Burn Care*. 6th ed. London: Elsevier; 2026. p. 513-20. DOI: <http://doi.org/10.1016/B978-0-323-88389-4.00055-5>
15. Villalba GK, Ibáñez FX, Carbajal AY, Muñoz SD, Carranza AJ, Rodríguez JD, et al. Advanced reconstructive techniques for surgical management of extensive skin defects due to post-burn scarring: a systematic review. *Arandu UTIC*. 2024;11(2):2281-94. DOI: <https://doi.org/10.69639/arandu.v11i2.419>
16. Mc Kittrick A, Hammond L, Brown J. Interventions for Functional and Cosmetic Outcomes Post Burn for Eyelid Ectropion-A Scoping Review. *Eur Burn J*. 2025;6(3):46. DOI: <http://doi.org/10.3390/ebj6030046> PMID: 40843806; PMCID: PMC12372075.
17. van den Bosch AS, Verwilligen RAF, Pijpe A, Bosma E, van der Vlies CH, Lucas Y, et al. Outcomes of dermal substitutes in burns and burn scar reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Wound Repair Regen*. 2024;32(6):960-78. DOI: <http://doi.org/10.1111/wrr.13226> PMID: 39435560; PMCID: PMC11584356.
18. Alharbi ZI, Moshref LH, Badr RE, Zahran OA, Almaghrabi MT, Khamis SF. Post-Burn and Surgical Scar Reconstruction with Tissue Expanders: Review of the Literature and Our Local Experience. *Reports (MDPI)*. 2023;7(1):1. DOI: <http://doi.org/10.3390/reports7010001> PMID: 40729250; PMCID: PMC12225367.
19. Gus E, Zhu J, Brooks SG. Postburn breast reconstruction: a scoping review. *Scars Burn Heal*. 2023;9:20595131231202100. DOI: <http://doi.org/10.1177/20595131231202100> PMID: 37743873; PMCID: PMC10512695.
20. Fouad S, Rizk A, Mosbah E, Nabeeh MM, Awadin W, Elmezayyen AS, et al. Platelet-rich fibrin and silver nano-particles loaded chitosan treatment for post-laminectomy epidural scar adhesions: in vivo rats study model. *BMC Neurosci*. 2025;26(1):10. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12868-025-00929-9> PMID: 39910448; PMCID: PMC11796154.
21. Lei Y, Zhang N, Liu Y, Du X. A prediction nomogram for residual after negative pressure aspiration for endogenous cesarean scar ectopic pregnancy: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):107. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12884-025-07255-2> PMID: 39901095; PMCID: PMC11789346.
22. Sulaymonovich DS, Fayzullaev N, Nazirova R, Ishankulov A, Omidi M, Al-Nuaimi BN, et al. Single-atom silver-borophene hybrid hydrogels for electrically stimulated wound healing: a multifunctional antibacterial platform. *Biomater Sci*. 2025;13(15):4180-98. DOI: <http://doi.org/10.1039/d5bm00609k> PMID: 40540010.
23. Leszczynski R, da Silva CA, Pinto ACPN, Kuczyński U, da Silva EM. Laser therapy for treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;9(9): CD011642. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011642.pub2> PMID: 36161591; PMCID: PMC9511989.
24. Morasiewicz P, Urbański W, Kulej M, Dragan SŁ, Dragan SF, Pawik Ł. Balance and lower limb loads distribution after Ilizarov corticotomy. *Injury*. 2018;49(4):860-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.injury.2018.03.016> PMID: 29571564.
25. Davlatov S, Qurbonov N, Yunusova A, Tursunova N, Narbekova R, Abdumaruf A, et al. Secure and privacy preserving predictive framework for iot based health cloud system using cryptographic models. *Health Leadership and Quality of Life*. 2024;3:8. DOI: <https://doi.org/10.56294/hl2024.177>
26. Tsuge T, Aoki M, Akaishi S, Dohi T, Yamamoto H, Ogawa R. Geometric modeling and a retrospective cohort study on the usefulness of fascial tensile reductions in severe keloid surgery. *Surgery*. 2020;167(2):504-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.surg.2019.07.028> PMID: 31561991.
27. Zahorec P, Sarkozyova N, Ferancikova N, Bukovcan P, Danisovic L, Bohac M, et al. Autologous mesenchymal stem cells application in post-burn scars treatment: a preliminary study. *Cell Tissue Bank*. 2021;22(1):39-46. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10561-020-09862-z> PMID: 32862394.

МУЛЬТИМОДАЛЬНІ МЕТОДИ РЕКОНСТРУКЦІЙНОЇ ТА ПЛАСТИЧНОЇ ХІРУРГІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РУБЦІВ ПІСЛЯ ОПІКІВ

Л. Р. Кенджаєв^{1,2}, Ш. Т. Ураков³, Н. А. Кенджаєва³, З. І. Муртазєв⁴

Бухарський філіал Республіканського науково-дослідного центру екстреної медицини¹,
Міжнародний університет Азії²,
Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно³
(м. Бухара, Узбекистан),
Самаркандський державний медичний університет⁴
(м. Самарканд, Узбекистан)

Резюме.

Гіпертрофічні рубці та келоїди є патологічними наслідками порушення регенерації шкіри, що характеризуються надмірною проліферацією фібробластів, підвищеним синтезом колагену та тривалою запальною реакцією. З огляду на те, що ці стани переважно виникають на тлі глибоких термічних опіків, травм та хірургічних втручань, вони становлять проблему значного клінічного значення в опіковій та реконструктивній хірургії.

Мета. Оцінити ефективність методів реконструктивної пластичної хірургії в лікуванні гіпертрофічних та келоїдних рубців.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 84 пацієнти з гіпертрофічними та келоїдними рубцями. Середній вік становив $37,8 \pm 12,6$ років (діапазон 18-62 роки); 60,8% учасників були чоловіками, а 39,2% – жінками. Мінімальний інтервал від утворення рубця до початку лікування становив 1 рік, а середній інтервал між утворенням рубця та зверненням за спеціалізованою допомогою – $14,5 \pm 6,3$ років. До направлення до нас основним підходом до лікування було пильне спостереження та консервативне лікування в домашніх умовах. Як наслідок, значна частина пацієнтів звернулася на пізній стадії з рубцевими контрактурами, що охоплювали обличчя, підборіддя та періорбітальну ділянку. Усі процедури проводилися відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (редакція 2000 року). Статистичний аналіз проводили за допомогою SPSS 26.0. Дані виражено у вигляді середнього арифметичного (М) $\pm$ стандартне відхилення (SD) або стандартна похибка середнього (m). Міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента та U-критерію Манна-Уїтні; значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими. Дослідження проводилося відповідно до плану наукових досліджень Бухарського державного медичного інституту під назвою «Раннє виявлення, діагностика та нові стратегії лікування і профілактики патологічних факторів, що впливають на здоров'я населення Бухарської області в післяпандемічний період COVID-19 (2022-2026 рр.)».

Результати. Дослідження продемонструвало, що комбіноване хірургічне та лазерне лікування гіпертрофічних та келоїдних рубців призвело до статистично значущого зменшення товщини рубців у середньому на 27-28% ($p < 0,05$), зниження індексу васкуляризації та еритеми на 22-33% та поліпшення еластичності рубцевої тканини. Методи об'єктивної оцінки, включаючи ультрасонографію, PeriCam та фотоіндексацію, разом із суб'єктивною оцінкою за допомогою Ванкуверської шкали рубців (VSS), виявили суттєве зменшення судинного компонента, висоти та щільності рубців, що дало загальне зниження балу за VSS на 42% для гіпертрофічних рубців та на 37,9% для келоїдних рубців. Зміни пігментації були помірними; проте у групі з келоїдними рубцями було відмічено значне поліпшення. Побічні ефекти були тимчасовими, рецидивів або серйозних ускладнень протягом 6-12-місячного періоду спостереження не зафіксовано, а рівень задоволеності пацієнтів перевищив 85%.

Висновки. Було показано, що лазер з довжиною хвилі 10600 нм суттєво зменшує запальну реакцію та перфузію тканин, тим самим запобігаючи утворенню патологічних рубців. Лазерна терапія призвела до зменшення товщини рубців приблизно на 30% та значного поліпшення еластичності рубцевої тканини ($p < 0,05$), що свідчить як про розм'якшення тканин, так і про клінічну ефективність методу.

Ключові слова: гіпертрофічний рубець; келоїд; опіки; лазерна терапія.

Contact information:

Laziz Kenjayev – Candidate of Medical Sciences (PhD), Head of the Research Department, Bukhara Branch of the Republican Research Centre for Emergency Medicine (Bukhara, Uzbekistan)
e-mail: laziz_kenjayev@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2781-9617>

Shuhrat Urakov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases in Family Medicine, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)
e-mail: Shuhrat.urakov1962@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3549-0954>

Nozima Kenjayeva – Assistant of the Department of Phthiology and Pulmonology, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)
e-mail: nozimakenjayeva88@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7658-9125>

Zafar Murtazayev – PhD, Associate Professor, Department of General Surgery, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)
e-mail: murtazayev.zafar1959@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6342-5212>

Контактна інформація:

Кенджаєв Лазіз Раззокович – кандидат медичних наук, завідувач науково-дослідного відділу Бухарського філіалу Республіканського науково-дослідного центру екстреної медицини (м. Бухара, Узбекистан)
електронна пошта: laziz_kenjayev@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2781-9617>

Ураков Шухрат Тухтайєвич – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургічних захворювань у сімейній медицині Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)
e-mail: Shuhrat.urakov1962@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3549-0954>

Кенджаєва Нозіма Ахтамовна – асистент кафедри фтизіології та пульмонології Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)
e-mail: nozimakenjayeva88@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7658-9125>

Муртазєв Зафар Ісрофуволіч – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії Самаркандського державного медичного університету (м. Самарканд, Узбекистан)
e-mail: murtazayev.zafar1959@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6342-5212>

Received by the editorial office: 14 January 2026.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



UDC: 616.716/.718-001.42-036.88-089.844
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.19

V. Nahaichuk, L. Feshchuk, S. Shuvalov,
A. Kushta

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University
(Vinnitsya, Ukraine)

CHARACTERISTICS OF DELAYED SECONDARY MANAGEMENT OF GUNSHOT AND SHRAPNEL WOUNDS OF THE FACE AND NECK WITH EXTENSIVE TISSUE DEFECTS

Summary.

Combat-related maxillofacial injuries frequently involve extensive soft tissue loss, contamination, and complex anatomical disruption. Gunshot and shrapnel wounds of the face and neck often present with large defects communicating with the oral cavity, accompanied by fractures of the facial bones. Delayed secondary surgical wound management in such cases presents considerable technical challenges. Modified button suture techniques may offer significant advantages for the approximation of wound edges subjected to high tension.

Objective. *To evaluate the efficacy of a modified button suture technique for delayed secondary closure of extensive facial and cervical soft tissue defect in a patient with combat-related gunshot trauma.*

Materials and Methods. *A clinical case is presented of a 42-year-old male patient with a through-and-through gunshot-shrapnel injury of the left buccal, submandibular, and cervical regions, combined with a comminuted fracture of the mandibular angle. Secondary surgical wound management was performed on post-injury day 11. Polyamide sutures (3/0) were passed through dense, fibrotic tissues using large-gauge injection needles; external fixation was achieved with 2-3 cm plastic buttons to ensure even tension distribution. The study was conducted in accordance with the ethical principles set forth in the Declaration of Helsinki, as approved by the Bioethics Commission of the M. I. Pirogov National Medical University. Written informed consent for the publication of clinical data was obtained from the patient, with confidentiality of personal information guaranteed.*

Results. *The modified button suture technique enabled effective approximation of wound edges without excessive tension, preventing suture cut-through. Healing proceeded by primary intention without complications. Intermaxillary fixation was discontinued at 6 weeks, with restoration of occlusion and consolidation of mandibular fragments. At 6 weeks, a dense but functionally insignificant scar was observed.*

Conclusions. *The modified button suture technique represents a reliable and efficacious option for delayed secondary closure of extensive soft tissue defects of the face and neck following gunshot injuries, ensuring uniform tension distribution, minimising the risk of wound dehiscence, and promoting primary wound healing. This technique is applicable to both military and civilian maxillofacial surgical practice.*

Keywords: *Gunshot Wounds; Button Sutures; Regeneration; Tissue Defect; Secondary Surgical Wound Debridement; Maxillofacial Region.*

Introduction

Modern combat-related facial trauma is diverse in nature and, encompassing both ballistic and non-ballistic injuries caused by various types of weaponry. The widespread use of rocket and artillery systems has established blast wounds as a distinct category of combat surgical trauma, characterised by combined injury mechanisms. When the primary or sole component of a blast injury is shrapnel-related trauma, however, such cases are more appropriately categorised as gunshot-shrapnel wounds [1].

Gunshot and shrapnel wounds have a distinct clinical profile, as they are frequently accompanied by extensive tissue defects and contamination [1-4]. The selection of an optimal treatment strategy for such injuries remains challenging, as no standardised clinical approach has been established [7,8]. One of the most significant challenges involves delayed secondary debridement of wounds with extensive soft and hard tissue defects in the facial region, with such patients typically presenting to rear-area hospitals with purulent, deformed wounds and gaping, unhealed defects that frequently communicate with the oral cavity. In these cases, wound edge approximation is necessary but is often complicated by excessive tension, which increases the risk of suture dehiscence.

In the delayed surgical management of wounds with tissue loss, button sutures represent an effective method

for wound edge approximation that minimizes the risk of suture failure.

The first successful widespread use of button sutures for both fresh and granulating facial gunshot wounds was reported during military operations in 1939-1940. The application of early plastic reconstruction techniques employing these sutures resulted in recovery in up to 96% of patients with facial soft tissue injuries across the front lines.

Subsequent improvements in wound closure techniques are described in the literature [1-25]. A simplified method for applying button sutures to the facial region was developed, and in 1943, the purse-string button suture technique was introduced. This advancement facilitated the reduction and, in some cases, complete closure of circular wounds – for example, in cases of chin avulsion and similar injuries.

The button suture technique, while relatively simple, requires refinement in certain cases involving complex facial and cervical defects.

In wartime medicine, tension-relieving techniques such as modified button sutures may offer considerable advantages for the closure of large soft tissue defects in various anatomical regions, including those encountered in female patients. Their primary application in the present study pertains to maxillofacial injuries; however, the principles of controlled tension distribution and low-cost stabilization are potentially applicable to other

high-risk wound types, as discussed in the following sections [26-29].

Objective

To describe the clinical management and outcomes of an extensive facial and cervical soft tissue defect in a patient with combat-related gunshot trauma treated with a modified button suture technique.

Materials and Methods

This study presents a clinical case of delayed secondary surgical wound management in a patient with an extensive gunshot-induced defect of the face and neck, treated at the Department of Maxillofacial Surgery of the Vinnytsia Regional Pirogov Memorial Clinical Hospital. A modified button suture technique was developed and employed. Given the extensive area of tissue loss and the need for wound edge approximation under significant tension, standard needle ligature techniques were not feasible. Large-gauge injection needles were used as guides, with nylon (polyamide) sutures (3/0) threaded through the beveled opening and passed through the tissue via the needle channel. Standard metallic suture plates being unavailable, conventional buttons (2-3 cm in diameter, with 2-4 holes) were used for external suture fixation. This technique enabled effective approximation of wound margins, reduced tissue tension, and contributed to improved wound healing and aesthetic outcomes.

The study was conducted in accordance with the ethical principles set forth in the Declaration of Helsinki, as approved by the Bioethics Commission of the M. I. Pirogov National Medical University. Written informed consent for

the publication of clinical data was obtained from the patient, with confidentiality of personal information guaranteed.

Results and discussion

A patient with an extensive facial and cervical defect was treated in the late post-injury period, 11 days after the injury. Patient R., a 42-year-old male, was admitted to the Department of Maxillofacial Surgery of the Vinnytsia Regional Pirogov Memorial Clinical Hospital with the following diagnosis: blast-shrapnel trauma; through-and-through gunshot wound of the left buccal and submandibular regions and the lateral surface of the upper and middle thirds of the neck on the left, accompanied by an extensive soft tissue defect communicating with the oral cavity; comminuted fracture of the left mandibular angle.

The patient was transferred to the maxillofacial surgery department 7 days after the injury. At the initial stage of treatment, primary surgical wound debridement, hemostasis, and dressing application were performed, along with antibiotic therapy. Mandibular fixation and wound closure were not performed.

On clinical examination, notable facial asymmetry secondary to swelling of the left hemiface was observed, along with malocclusion and an extensive wound in the left submandibular and cervical regions. The wound measured approximately 10 × 17 cm, extended deeply to the cervical neurovascular bundle, and exhibited significant soft tissue loss with retracted edges; it was gaping and communicated with the oral cavity in the retromolar region (Figure 1). The wound surface was contaminated and covered with fibrinopurulent exudate, with a fetid odour and dense, contracted margins.



Figure 1. Patient R., 42 years old. Diagnosis: blast-shrapnel injury; through-and-through gunshot wound with infection of the left buccal and submandibular regions and the lateral surface of the neck on the left, with a soft tissue defect communicating with the oral cavity; comminuted fracture of the left mandibular angle.

The mandible was displaced toward the left, in the direction of the defect, with salivary leakage into the wound and consistent saturation of the dressings with saliva. Crossbite was present, and a bony defect was palpable in the region of the left mandibular angle. Orthopantomography and computed tomography (CT) demonstrated a comminuted fracture of the mandibular angle, body, and ramus on the left, with loss of bone continuity.

On the day of admission, intermaxillary fixation was performed using a bimaxillary arch bar with eyelet hooks and elastic traction under local anaesthesia, with restoration of occlusion. The mucosal defect in the left retromolar area was simultaneously sutured, thereby isolating the cervical wound from the oral cavity. Salivary leakage into the cervical wound ceased by postoperative day 4. The wound in the submandibular and cervical regions was managed conservatively for several days with Betadine®-impregnated dressings.

Delayed surgical wound management with local flap closure was performed under general anaesthesia on postoperative day 4 (day 11 post-injury), following confirmed complete wound bed decontamination.

A flap of the anterior cervical triangle was elevated to the level of the superficial lamina of the deep cervical fascia, incorporating the fascial sheath of the cervical neurovascular bundle and the sternocleidomastoid muscle. Stay sutures were applied to approximate the widely separated wound edges, and button sutures were placed to prevent suture cut-through in the soft tissues. Polyamide sutures were passed through the dense, fibrotic tissues using large-gauge injection needles (0.8×40 mm).

The wound edges were mobilised and approximated, with sutures tied over four buttons to ensure even tension distribution (Figure 2). Approximation of the retracted cervical flap edges enabled secondary wound closure without excessive tension. The surgical site was drained with tubular drains, which were used for irrigation during the early postoperative period.

The wound healed by primary intention without complications, with sutures removed gradually between postoperative days 10 and 14 (Figure 3).

Intermaxillary fixation was removed 6 weeks postoperatively, with fracture fragment consolidation observed and occlusion restored.

Following wound healing, a retracted, dense scar was observed, which did not result in functional impairment (Figure 4). An additional surgical procedure is planned to improve the aesthetic appearance of the postoperative area.

Delayed secondary surgical management of gunshot and shrapnel wounds presents specific challenges in cases involving deformed, retracted flaps of irregular shape with associated tissue defects. Increased curvature of the wound edge is associated with a proportionally greater tendency toward flap retraction, the extent of which is determined by the depth of involvement of the underlying structures, including the superficial and deep cervical fascia and muscles.

In delayed secondary wound management, such flaps require additional fixation of the entire tissue mass to enable tension-free skin closure. Button sutures facilitate layered closure of both the skin and subcutaneous tissues, thereby preventing wound dehiscence and frequently eliminating the need for additional reconstructive surgery.



Figure 2. Same patient following delayed secondary surgical wound management with local tissue flap reconstruction and button suture application.



Figure 3. Same patient on postoperative day 14 following suture removal.



Figure 4. Same patient 6 weeks postoperatively.

In modern military conflicts, extensive soft tissue defects subjected to high tension are encountered in the maxillofacial region, the trunk, the perineum, and the extremities. Tension-relieving and retention suturing techniques employing external bolsters or buttons on the suture loops distribute mechanical load over a broader skin surface, reduce local pressure on wound edges, and thereby decrease the risk of tissue cut-through and wound dehiscence. Clinical reports describe successful use of button or button-like bolsters for closure of decubitus ulcers, high-risk abdominal incisions, and other extensive soft tissue wounds, where they provided additional security during the early phase of healing and improved primary intention closure in compromised patients. Ordinary

plastic buttons and similar devices can be sterilised and reused, which makes this technique particularly valuable in wartime settings with limited resources and mass casualties, where simple, inexpensive, and rapidly applicable methods are required for reliable closure of contaminated, high-tension wounds [26].

Historical gynaecological and urogynecological literature indicates that button sutures can be safely applied in female pelvic surgery. In the 19th century, Bozeman and other authors popularised the button suture for closure of vesicovaginal fistulas, achieving reliable approximation of friable vaginal tissues around the fistulous tract and demonstrating the feasibility of controlled tension distribution in this region [27,28]. More recent work has described the

use of single button sutures to join the walls of the cervical canal during procedures for complete occlusion of the cervical canal and external os, with the button serving as a simple external support to control suture tension [29]. Contemporary urogynecological protocols also describe single button sutures as one of the plication options in anterior colporrhaphy; however, a limited number of isolated button sutures may be insufficient for long-term support if used alone. These data suggest that modified button sutures may be considered a low-cost, rapidly deployable option for temporary or definitive closure of extensive perineal, vulvar, or lower abdominal soft tissue defects in female patients during wartime, particularly when complex flap reconstruction or specialised fixation devices are unavailable. Careful patient selection, protection of underlying hollow organs, and multidisciplinary collaboration with gynaecologists and urologists are essential, as high-quality comparative clinical data for these indications remain limited.

The application of button sutures significantly improves the quality of delayed surgical management of gunshot wounds and optimises wound healing through primary tension closure with local tissue advancement, without additional incisions.

Button sutures may be widely employed in the management of facial gunshot wounds, both as primary guiding and approximating sutures for flap wounds and for secondary closure of granulating wounds. Applied in this manner, button sutures enable effective full-depth approximation of wound edges, obviate the need for additional relaxing incisions in comparable clinical situations, and substantially reduce tissue tension along the primary suture line, thereby preventing suture cut-through and wound dehiscence.

Conclusions

1. Button sutures enable effective full-depth approximation of wound edges along the entire length of the defect and substantially reduce tissue tension along the primary suture line, thereby preventing suture cut-through and wound dehiscence.

2. Standard long injection needles may be used as guides for passing fixation sutures through dense wound margins, and conventional plastic buttons may be employed for external anchoring of the suture loops.

3. Button sutures may be widely adopted in the management of facial gunshot wounds, both as primary

guiding and approximating sutures for flap injuries and as secondary closure sutures for granulating wounds.

Prospects for further research

Future research should focus on in-depth evaluation of the potential of modified button suture techniques in the management of extensive facial and cervical soft tissue defects resulting from gunshot and shrapnel injuries, with prospective clinical studies involving larger patient cohorts needed to assess the efficacy of this technique across different clinical scenarios and varying degrees of tissue loss.

Further investigation is required to optimise the selection of suture materials, fixation elements, and instruments for suture placement, as these factors may contribute to reducing tissue cut-through and improving wound healing outcomes. The development of individualised fixation devices using three-dimensional printing technology represents a promising direction, as it would enable more precise tension distribution along the wound margins based on individual anatomical features.

Long-term functional and aesthetic outcomes warrant comprehensive study, encompassing scar quality assessment, restoration of muscular function, and the potential to obviate extensive reconstructive procedures. Future studies should aim to establish standardised clinical protocols for delayed secondary closure of extensive soft tissue defects, which would improve the overall efficacy of treatment in both military and civilian maxillofacial surgery.

Contribution of co-authors to the preparation of the manuscript: V. Nahaychuk – concept and design, data collection and analysis, manuscript drafting; L. – manuscript drafting, editing, concept and design; S. Shuvalov – concept and design, data analysis, editing; Kusht A. – data collection, manuscript drafting.

Conflict of interest. The authors declare no real or potential conflicts of interest that could influence the results of the presented study.

Use of Artificial Intelligence

No artificial intelligence was used in the preparation of this manuscript.

Sources of funding. Self-funded.

References:

1. Zaruts'kyi YaL, Bilyi VIa, redaktory. Voienno-pol'ova khirurgiia: pidruchnyk [Military field surgery: textbook.]. Kyiv: Feniks; 2018. 544 s. (in Ukrainian)
2. Jeffery SL. The Management of Combat Wounds: The British Military Experience. Adv Wound Care (New Rochelle). 2016;5(10):464-73. DOI: <http://doi.org/10.1089/wound.2015.0653> PMID: 27785380; PMCID: PMC5067872.
3. Peled M, Leiser Y, Emodi O, Krausz A. Treatment protocol for high velocity/high energy gunshot injuries to the face. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2012;5(1):31-40. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0031-1293518> PMID: 23449809; PMCID: PMC3348750.
4. Jeyaraj P, Chakranarayan A. Treatment Strategies in the Management of Maxillofacial Ballistic Injuries in Low-Intensity Conflict Scenarios. J Maxillofac Oral Surg. 2018;17(4):466-81. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12663-018-1089-0> PMID: 30344389; PMCID: PMC6181847.
5. Cho DY, Willborg BE, Lu GN. Management of Traumatic Soft Tissue Injuries of the Face. Semin Plast Surg. 2021;35(4):229-37. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0041-1735814> PMID: 34819804; PMCID: PMC8604620.
6. Bezrodnyi BH, Dykuha SO, Kolosovych IV. Diagnosis and treatment of combat injuries of the heart and great vessels: Review. Med Nauka Ukr. 2020;16(2):69-74. DOI: <http://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2020.12>
7. Buryanov O, Yarmolyuk Y, Los D, Vakulych M. Modern methods of surgical treatment of victims with limb gunshot injuries. Trauma. 2022;18(2):30-5. DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.2.18.2017.102555>

8. Moriscot A, Miyabara EH, Langeani B, Belli A, Egginton S, Bowen TS. Firearms-related skeletal muscle trauma: pathophysiology and novel approaches for regeneration. NPJ Regen Med. 2021;6(1):17. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41536-021-00127-1> PMID: 33772028; PMCID: PMC7997931.
9. Ivchenko DV, Varzhapetian SD, Mishchenko OM, Sydor OV, Petrenko YM, Yatsun YV, et al. Experience of the treatment of combat injuries of the maxillofacial area with titanium implants in the conditions of modern war. Pathologia. 2022;19(2):154-9. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.2.260598>
10. Sharma LCR, Jose MA. Gunshot injuries of the maxillofacial region. In: Bonanthaya K, Panneerselvam E, Manuel S, Kumar VV, Rai A, editors. Oral and maxillofacial surgery for the clinician. Singapore: Springer; 2021. p. 1241-59. DOI: http://doi.org/10.1007/978-981-15-1346-6_59
11. Powers DB, Delo RI. Maxillofacial Ballistic and Missile Injuries. In: Fonseca RJ, Barber HD, Powers MP, Frost DE, Walker RV, editors. Oral and maxillofacial trauma. 4th ed. Missouri: Elsevier Health Sciences; 2013. p. 696-716. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0554-2.00027-7>
12. Datarkar A, Tayal S. Management of soft tissue injuries in the maxillofacial region. In: Bonanthaya K, Panneerselvam E, Manuel S, Kumar VV, Rai A, editors. Oral and maxillofacial surgery for the clinician. Singapore: Springer; 2021. p. 1025-43. DOI: http://doi.org/10.1007/978-981-15-1346-6_49
13. Kademani D. Dental, oral, and maxillofacial emergencies. In: Lockhart PB, Patton LL, Glick M, Dubin PH, editors. Oral medicine and medically complex patients. 7th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2025. p. 115-42. DOI: <http://doi.org/10.1002/9781119984382.ch5>
14. Ioannidis CA, editor. Soft tissue injuries of the head and neck. 2nd ed. Cham: Springer; 2023. 450 p. DOI: <http://doi.org/10.1007/978-3-031-14915-3>
15. Singh V, Jain D, Kanna S. Soft Tissue Injuries. In: Singh AK, Sharma NK, editors. Maxillofacial Trauma: A Clinical Guide. Singapore: Springer Singapore; 2021. p. 145-57. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-981-33-6338-0>
16. Kumar NG, Nair SG. Orbital and Maxillofacial Injuries. In: Waikar S. ed. Ocular Trauma in Armed Conflicts. Singapore: Springer; 2023. p. 151-79. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-981-19-4021-7>
17. Terres J, Haggerty CJ. Maxillofacial Gunshot Wounds (GSW). In: Haggerty CJ, Laughlin RM, editors. Atlas of Operative Oral and Maxillofacial Surgery. 2022. p. 392-405. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119683957.ch24>
18. Yu J, Tidwell T, Schaefer AW, Lin K, Lee CC, Wang TH. Principles of care for patients with craniofacial ballistic injuries. Formos J Surg. 2023;56(2):33-42. DOI: <http://doi.org/10.1097/FS9.0000000000000035>
19. Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD, editors. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery. 4th ed. Cham: Springer; 2022. 2130 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-91920-7>
20. Wall N, McCrum ML, Evans HL. Surgical Strategies in Trauma to the Head, Face, and Neck. In: Degiannis E, Doll D, Velmahos GC, editors. Penetrating Trauma: A Practical Guide on Operative Technique and Peri-Operative Management. Cham: Springer International Publishing; 2024. p. 249-58. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-47006-6_29
21. Wamkphah NS, Kimball A, Pipkorn P. Evidence-Based Medicine for Ballistic Maxillofacial Trauma. Facial Plast Surg. 2023;39(3):237-52. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0043-1764347> PMID: 36929067.
22. Daniels JS, Albakry I, Braimah RO, Samara MI, Albalasi RA, Al-Rayshan SMA. Management of Maxillofacial Gunshot Injuries With Emphasis on Damage Control Surgery During the Yemen Civil War. Review of 173 Victims From a Level 1 Trauma Hospital in Najran, Kingdom of Saudi Arabia. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2022;15(1):58-65. DOI: <http://doi.org/10.1177/19433875211012211> PMID: 35265279; PMCID: PMC8899348.
23. Di Virgilio F, Camilletti P, Deneuche A. Management of devastating facial gunshot injuries in an English cocker spaniel. Australian Veterinary Practitioner. 2020;50(3):185-93. Available from: <https://www.sciquest.org.nz/browse/publications/article/172371>
24. Cheng B, Yang S, Fu X. Introduction to the repair and regeneration of war wound tissue. In: Fu X, editor. Regenerative Medicine in China. Singapore: Springer Singapore; 2021. p. 1-56. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-16-1182-7_1
25. Mohan VC, Gillipelli SR, Schmidt JL, Bovill JD, Latham KP. Mass Casualties, Shootings, and the Role of the Craniomaxillofacial Surgeon. Semin Plast Surg. 2025;39(1):14-8. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0044-1801408> PMID: 40160833; PMCID: PMC11945211.
26. Adnot J, Salasche SJ, West RW. Button bolsters in dermatologic surgery. J Dermatol Surg Oncol. 1989;15(1):59-64. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1989.tb03113.x> PMID: 2642934.
27. Bozeman N. Case of Vesico-Vaginal Fistula, with Anteversion and Incarceration of the Cervix Uteri in the Bladder. Replacement of the Uterus, and Closure of the Fistulous Opening, by Means of the «Button Suture». Edinb Med J. 1858;4(4):330-6. PMID: 29646633; PMCID: PMC5309066.
28. Whitehead WMR. Successful operation for vesico-vaginal fistula, by the button suture, at the Hopital Necker, Paris. N Engl J Med. 1859;60(21):413-8. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJM185906230602102>
29. Cheung KW, Au TST, Li J, Seto MTY. First-trimester and early-second-trimester transvaginal cervical length before 16 weeks among women with preterm and term birth: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. 2024;6(5):101282. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2024.101282>

ОСОБЛИВОСТІ ПІЗНЬОЇ ВТОРИННОЇ ОБРОБКИ ВОГНЕПАЛЬНО-ОСКОЛКОВИХ РАН ОБЛИЧЧЯ ТА ШІЙ З ОБШИРНИМИ ДЕФЕКТАМИ ТКАНИН

В. В. Нагайчук, Л. І. Фещук, С. М. Шувалов, А. О. Кушта

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

Резюме.

Бойові ураження щелепно-лицевої ділянки характеризуються значною травматичністю, великими дефектами тканин та високим ризиком інфікування. Вогнепальні й осколкові поранення обличчя та ший часто призводять до складних дефектів, що сполучаються з порожниною рота та супроводжуються переломами кісткових структур. Відтермінована вторинна хірургічна

обробка таких ран є одним із найскладніших етапів лікування. Одним із дієвих методів є застосування модифікованих пластиночних (button) швів, що дозволяють зменшити натяг країв рани та забезпечити надійну їхню адаптацію.

Мета. Оцінити ефективність модифікованої техніки пластиночних швів при відтермінованому вторинному закритті великого дефекту м'яких тканин обличчя та шиї у пацієнта з бойовою вогнепальною травмою.

Матеріали і методи. Продемонстровано клінічний випадок лікування пацієнта 42 років із наскрізним вогнепально-осколковим пораненням лівої щічної, піднижньощелепної та шийної ділянок, великим дефектом м'яких тканин та багатоуламковим переломом кута нижньої щелепи. Вторинне хірургічне втручання виконано на 11-ту добу після травми після підготовки рани та стабілізації стану. Поліамідні нитки 3/0 проводили крізь товсті фіброзні тканини за допомогою ін'єкційних голок великого діаметра. Зовнішню фіксацію здійснили за допомогою пластикових гудзиків (2-3 см), що забезпечило рівномірний розподіл натягу.

Дослідження проведено із дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація), що підтверджено висновком Комісії з питань біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Від пацієнта отримано погодження для публікації даних за умов збереження конфіденційної інформації.

Результати. Пластиночні шви дозволили зблизити краї рани без надмірного натягу та уникнути прорізування тканин. Загоєння проходило первинним натягом, без ускладнень. Міжщелепну фіксацію зняли через 1,5 місяця, відзначено добру консолідацію фрагментів нижньої щелепи та відновлення оклюзії. Через 1,5 місяця після лікування сформувався щільний, але функціонально незначущий рубець.

Висновки. Модифікована техніка пластиночних швів є ефективною методикою для вторинного відтермінованого закриття великих дефектів м'яких тканин обличчя та шиї при вогнепальних пораненнях. Застосування гудзиків забезпечує рівномірний розподіл навантаження, зменшує ризик прорізування швів та сприяє загоєнню первинним натягом. Метод може широко використовуватись у практиці військової та цивільної щелепно-лицевої хірургії.

Ключові слова: вогнепальні поранення; пластиночні шви; регенерація; дефект тканин; вторинна хірургічна обробка рани; щелепно-лицева ділянка.

Contact Information:

V. Nahaichuk – Associate professor, Candidate of Medical Sciences, Department of surgical stomatology and maxillo-facial surgery of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: drnagaichuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9886-6612>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57215981087>

L. Feshchuk – Associate professor, Candidate of Medical Sciences, Department of surgical stomatology and maxillo-facial surgery of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: t001044@vnm.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4925-7734>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57204582874>

S. Shuvalov – Doctor of Medicine, PhD, MD, Professor, Professor Department of surgical stomatology and maxillo-facial surgery of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: Surgeon.shuvalov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-680X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57221908074>

A. O. Kushta – Doctor of Medicine, PhD, MD, Professor, Professor Department of surgical stomatology and maxillo-facial surgery of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: dr_anna9@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8994-2560>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57221911793>

Контактна інформація:

Нагайчук Вікторія Василівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри закладу вищої освіти кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: drnagaichuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9886-6612>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57215981087>

Фещук Людмила Іванівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри закладу вищої освіти кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: t001044@vnm.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4925-7734>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57204582874>

Шувалов Сергій Михайлович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри закладу вищої освіти 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 ID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-680X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57221908074>

Кушта Анна Олександрівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри закладу вищої освіти 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 ID: <https://orcid.org/0000-0001-8994-2560>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57221911793>

Received by the editorial office: 24 November 2025.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



УДК: 612.82.(616-006+616-073.175):617.7-003.669-073.8
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.20

R. Navruzov¹, Sh. Teshayev¹, G. Yusupaliyeva²,
Z. Saydullayev³

Bukhara State Medical Institute¹
(Bukhara, Republic of Uzbekistan),
Tashkent State Medical University²
(Tashkent, Republic of Uzbekistan),
Samarkand State Medical University³
(Samarkand, Republic of Uzbekistan)

MORPHOMETRIC CRITERIA FOR THE ASSESSMENT OF MASS EFFECT IN INTRACRANIAL SPACE-OCCUPYING LESIONS BASED ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING DATA

Summary.

Intracranial space-occupying lesions are associated with the development of mass effect, manifesting as displacement of midline structures, cortical deformation, compression of the ventricular system, and disturbance of cerebrospinal fluid dynamics. Despite the widespread use of magnetic resonance imaging (MRI), quantitative morphometric criteria for the assessment of mass effect severity remain insufficiently standardised.

Study Objective. *To identify and systematise morphometric parameters enabling objective assessment of the degree of mass effect in intracranial space-occupying lesions based on MRI data.*

Materials and Methods. *A retrospective study of brain MRI in patients with intracranial space-occupying lesions was conducted. The analysis included measurement of midline shift, lesion volume, perifocal oedema volume, ventricular system dimensions and indices (including the Evans index), degree of subarachnoid space deformation, and hemispheric asymmetry. Morphometric analysis was performed using 3D T1-weighted images and automated segmentation methods. All procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2000 amendment). Statistical analysis was performed using SPSS version 22.0 and MedCalc. The normality of data distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. Between-group comparisons were performed using the Mann–Whitney U test, Student's t-test, Pearson's chi-squared test, and Spearman's correlation analysis. Predictive performance was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) analysis with calculation of the area under the curve (AUC). Statistical significance was defined at $p < 0.05$. The study was conducted at Bukhara State Medical Institute as part of the institutional research entitled «Development of Novel Approaches to Early Detection, Treatment, and Prevention of Pathological Conditions Affecting the Health of the Population of the Bukhara Region in the Post-COVID-19 Pandemic Period (2022–2026).»*

Results. *The severity of mass effect was found to correlate significantly with lesion volume and perifocal oedema volume. The most sensitive morphometric parameters were the magnitude of midline shift (> 5 mm), the degree of ventricular system compression, and hemispheric asymmetry. Combined assessment of multiple parameters enhances the objectivity of diagnosis and enables stratification of disease severity.*

Conclusion. *Quantitative MR morphometry is an informative and reproducible method for the assessment of mass effect in intracranial space-occupying lesions. Standardisation of morphometric criteria may contribute to improved accuracy of preoperative evaluation and optimisation of treatment strategy.*

Keywords: *Mass Effect; Morphometry; Brain; Space-Occupying Lesions; MRI; Neuroimaging.*

Introduction

Intracranial space-occupying lesions represent one of the most clinically significant causes of intracranial hypertension and secondary structural changes of the central nervous system. Regardless of their morphological nature – whether neoplasms, haematomas, abscesses, or cysts – these processes are accompanied by an increase in intracranial volume, the development of mass effect, and disruption of the spatial relationships among the anatomical structures of the brain [1–3]

Mass effect is characterised by displacement of midline structures, compression of the ventricular system, deformation of cortical and subcortical formations, and alteration of cerebrospinal fluid dynamics. The severity of these changes directly influences clinical symptomatology, the risk of herniation syndromes, and disease prognosis [4, 5]. In routine neuroradiology practice, the assessment of mass effect has traditionally been predominantly qualitative in nature and dependent upon the subjective experience of the reporting specialist, which reduces reproducibility and hampers the comparison of findings across centres [6–8].

Contemporary magnetic resonance imaging (MRI) offers extensive capabilities for the quantitative analysis of structural brain changes. The application of morphometric methods, including automated segmentation and three-dimensional reconstruction, enables objective quantification of midline shift, lesion volume, perifocal oedema, and ventricular system changes [9–12]. Quantitative assessment of these parameters contributes to the standardisation of diagnostic criteria and enhances the accuracy of disease monitoring [13–15].

Nevertheless, a systematic framework of morphometric criteria for the comprehensive assessment of mass effect severity remains insufficiently established in the literature. The absence of unified quantitative threshold values hampers the stratification of disease severity and the selection of optimal therapeutic strategy, including the determination of indications for urgent neurosurgical intervention [16–18].

In this context, the development of a comprehensive morphometric approach to the assessment of mass effect in intracranial space-occupying lesions based on MRI data is of considerable relevance [19–21]. Such an approach would enhance diagnostic accuracy, improve

preoperative planning, and optimise longitudinal patient monitoring, whilst providing the basis for the development of standardised algorithms for severity assessment.

Study Objective. To identify and systematise morphometric parameters enabling objective assessment of the degree of mass effect in intracranial space-occupying lesions based on MRI data.

Materials and Methods

A retrospective study of brain MRI in patients with intracranial space-occupying lesions was conducted. The analysis included measurement of midline shift, lesion volume, perifocal oedema volume, ventricular system dimensions and indices (including the Evans index), degree of subarachnoid space deformation, and hemispheric asymmetry. Morphometric analysis was performed using 3D T1-weighted images and automated segmentation methods.

All procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2000 amendment).

Statistical analysis was performed using SPSS version 22.0 and MedCalc. The normality of data distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. Between-group comparisons were performed using the Mann–Whitney U test, Student’s t-test, Pearson’s chi-squared test, and Spearman’s correlation analysis. Predictive performance was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) analysis with calculation of the area under the curve (AUC). Statistical significance was defined at $p < 0.05$.

The study was conducted at Bukhara State Medical Institute as part of the institutional research plan entitled «Development of Novel Approaches to Early Detection, Treatment, and Prevention of Pathological Conditions Affecting the Health of the Population of the Bukhara Region in the Post-COVID-19 Pandemic Period (2022-2026).»

Results

Patients with intracranial space-occupying lesions of varying aetiology and location were enrolled in the study. Quantitative morphometric analysis enabled the identification of systematic patterns of structural brain changes and the determination of the most informative criteria for mass effect assessment.

General Characteristics of Morphometric Changes

In all cases of space-occupying processes, signs of spatial displacement of brain structures were observed, varying in degree of severity. The principal changes included:

- lateral displacement of midline structures;
- deformation of cortical gyri;
- compression of the ventricular system;
- narrowing of the subarachnoid spaces;
- alteration of the grey-to-white matter ratio in the zone of involvement.

The severity of these parameters was dependent upon lesion volume, its location, and the degree of perifocal oedema.

Midline Shift

Displacement of the septum pellucidum, third ventricle, and pineal gland was recorded in the majority of patients.

Mean shift values ranged from 2 to 9 mm.

The threshold of clinical significance (> 5 mm) was exceeded in more than half of the patients.

At a displacement of > 8 -10 mm, signs of early herniation changes were identified.

A pronounced positive correlation was demonstrated between total lesion volume and the degree of midline shift ($r = 0.62$ -0.74; $p < 0.05$).

Lesions located in the temporal and parietal lobes were associated with more pronounced lateral displacement compared with frontal lobe localisation (Table 1).

Table 1

Morphometric criteria for mass effect in space-occupying lesions (MRI)

Parameter (what is measured)	Normal / minimal mass effect	Threshold values in mass effect	Clinical significance
Midline shift	0 mm	≤ 3 mm (moderate), 4-7 mm (marked), ≥ 8 mm (critical)	Displacement of the interhemispheric fissure, third ventricle, and brainstem
Displacement of vascular structures	Absent	Up to deformation	Vascular compression; risk of ischaemia
Ventricular size and shape	Normal	Partial compression $\rightarrow$ marked compression / dilatation	Indicator of impaired cerebrospinal fluid drainage / intracranial pressure elevation
Lesion volume (cm ³)	0	< 30 cm ³ , 30-50 cm ³ , > 50 cm ³	Assessed by planimetry on T1/T2/FLAIR sequences
White matter oedema (perifocal)	Absent	Moderate $\rightarrow$ marked	Assessed by the width of the hyperintensity zone on T2/FLAIR sequences
Transtentorial herniation	Absent	Present / absent	Critical indicator of displacement
Subfalcine herniation	Absent	Present / absent	Assessed by displacement of the interhemispheric fissure
Compression of basal cisterns	Absent	Partial / complete	Indicative of elevated intracranial pressure
Internal hydrocephalus	Absent	Present / absent	Ventricular dilatation secondary to impaired drainage

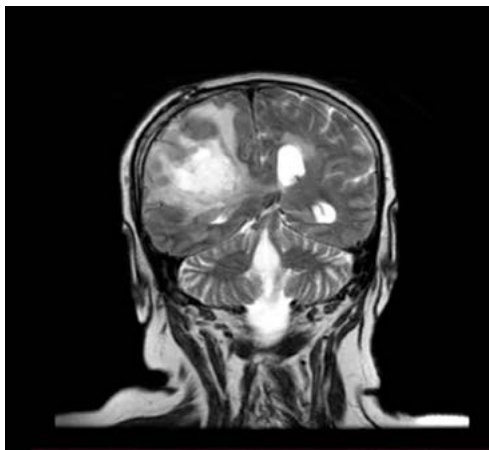
Lesion Volume and Perifocal Oedema

Lesion volumes varied across a wide range. Morphometric analysis enabled their classification into

small (< 20 cm³), intermediate (20-50 cm³), and large (> 50 cm³) categories. Perifocal oedema substantially increased the total lesion volume, by a mean of 35-65%.

Characteristic features:

The tumour tissue demonstrates heterogeneous hypointensity relative to the unaffected white matter, with central zones of marked hypointensity corresponding to areas of necrosis. The lesion margins are ill-defined and infiltrative in character, extending in the craniocaudal direction along the white matter (Figure 1 Signs of mass involvement are present:



local deformation of cortical structures and partial effacement of the adjacent sulci The longitudinal extent of infiltration is more conspicuous on sagittal sections, underscoring the tendency of glioblastoma to spread along the white matter.

Coronal sections demonstrate a large, structurally heterogeneous space-occupying lesion with pronounced perifocal vasogenic oedema.

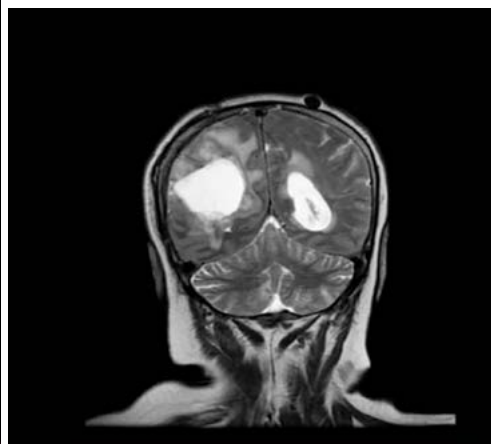


Figure 1. A heterogeneous, hyperintense space-occupying lesion in the right parieto-temporal region with marked perifocal oedema (glioblastoma; T2-weighted MRI, coronal sections).

On T2-weighted imaging, glioblastoma is typically represented as a heterogeneous hyperintense space-occupying lesion. Characteristic features include heterogeneously increased signal intensity within the tumour due to a combination of tumour tissue, areas of micro- and macroscopic necrosis, cystic changes, and perifocal oedema; ill-defined infiltrative margins reflecting tumour spread along white matter tracts; and pronounced

vasogenic oedema extending over considerable distances from the primary lesion node, resulting in increased volume of the affected hemisphere. Mass effect manifests as local sulcal effacement, deformation of adjacent structures, and possible midline shift. In T2-weighted sequences, glioblastoma thus presents as a large, bright, structurally heterogeneous focus with zonal organisation (Figure. 2).

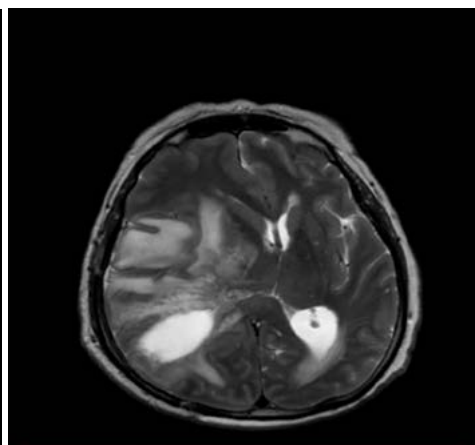
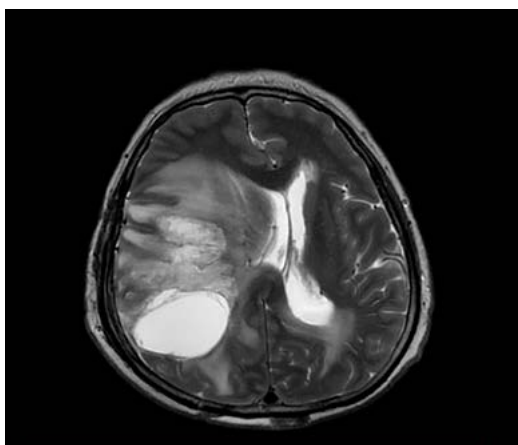


Figure 2. A heterogeneous, hyperintense space-occupying lesion in the right parieto-temporal region with marked perifocal oedema (glioblastoma; T2-weighted MRI, axial projection).

The following findings were established:

- a total volume (lesion plus oedema) exceeding 40 cm³ was associated with a significant increase in the risk of pronounced mass effect;

- at deep locations, even intermediate-volume lesions produced marked ventricular deformation.

Accordingly, total lesion volume proved to be a more informative parameter than tumour volume assessed in isolation.

Assessment of ventricular system changes in intracranial space-occupying lesions revealed several patterns:

compression of the ipsilateral lateral ventricle was the most frequently observed finding; contralateral dilatation secondary to septal displacement was also commonly identified; and obstructive hydrocephalus developed in cases involving the cerebrospinal fluid pathways. The Evans index increased proportionally to the severity of cerebrospinal fluid dynamic disturbances, with values exceeding 0.30 more frequently associated with clinical signs of intracranial hypertension. The degree of ventricular compression correlated with the degree of lateral shift ($r = 0.58$; $p < 0.05$). Morphometric analysis also demonstrated pronounced hemispheric asymmetry

and cortical changes, including increased volume of the affected hemisphere due to oedema, gyral flattening and reduced sulcal depth, local cortical thickening in the zone of perifocal changes (pseudothickening), and, in cases of chronic progression, secondary contralateral cortical thinning. The interhemispheric asymmetry index increased significantly in the presence of pronounced mass effect ($p < 0.05$).

Комплексная количественная модель оценки масс-эффекта. На основании совокупного анализа предложена градация степени масс-эффекта:

Mass effect denotes the degree of pressure exerted by a focal lesion – whether haemorrhage, neoplasm, oedema, or other process – upon the brain parenchyma. Its clinical significance is assessed on the basis of midline shift, ventricular

system changes, and total lesion volume. In moderate mass effect, midline displacement is limited (≤ 3 mm), ventricular morphology is essentially preserved, lesion volume is less than 30 cm^3 , and the clinical condition is generally stable. In marked mass effect, displacement reaches 4-7 mm, partial ventricular compression is present, lesion volume ranges from 30 to 50 cm^3 , and clinical decompensation with neurological deterioration is possible. In critical mass effect, displacement is ≥ 8 mm, the ventricular system is severely compressed or dilated, lesion volume exceeds 50 cm^3 , and the risk of cerebral herniation is high, necessitating urgent intervention. In general, greater midline shift and total lesion volume are associated with a higher risk of intracranial hypertension and life-threatening complications (Table 2).

Table 2.

Grading of mass effect severity

Grade of mass effect	Midline shift	Ventricular changes	Total lesion volume	Clinical significance
I (moderate)	≤ 3 mm	Absent / minimal	$< 30 \text{ cm}^3$	Stable condition
II (marked)	4-7 mm	Partial compression	$30\text{-}50 \text{ cm}^3$	Decompensation possible
III (critical)	≥ 8 mm	Marked compression / dilatation	$> 50 \text{ cm}^3$	High risk of herniation

A composite index incorporating lesion volume, magnitude of midline shift, and degree of ventricular changes demonstrated superior diagnostic sensitivity compared with the isolated assessment of any single parameter.

Quantitative MR morphometry proved highly informative in the objective assessment of mass effect in intracranial space-occupying lesions. The most significant morphometric parameters were total lesion volume, midline shift, degree of ventricular compression and dilatation, and the interhemispheric asymmetry index. The severity of mass effect was significantly associated with the level of intracranial hypertension and the degree of focal neurological deficit, with impaired consciousness observed at midline shifts exceeding 8 mm. Patients with grade III mass effect more frequently required urgent neurosurgical intervention. Combined analysis of these parameters enhances the accuracy of severity stratification and may be incorporated into algorithms for preoperative assessment and longitudinal patient monitoring.

Discussion

The findings confirm that mass effect in intracranial space-occupying lesions constitutes a complex of structural changes encompassing both the direct mechanical impact of the pathological focus and secondary disturbances of cerebrospinal fluid dynamics, venous drainage, and regional perfusion [22, 23]. Quantitative MR morphometry enabled objective assessment of the degree of these changes and identification of the most informative evaluation parameters, which is consistent with current trends in neuroimaging directed towards standardisation and improvement of result reproducibility [24].

Midline shift emerged as one of the key parameters, demonstrating a consistent correlation with total lesion volume (lesion volume plus perifocal oedema) and clinical severity [25]. However, isolated assessment of midline shift does not always permit adequate estimation of the risk of decompensation, particularly in cases of deep lesion localisation, where marked compression may coexist with relatively moderate displacement [26].

Assessment of ventricular system changes is of particular importance. Compression of the ipsilateral lateral ventricle and contralateral dilatation reflect redistribution of intracranial volumes and impairment of cerebrospinal fluid circulation. The inclusion of ventricular parameters in standardised assessment protocols is warranted, as disturbance of cerebrospinal fluid circulation may accelerate the progression of intracranial hypertension and clinical deterioration [27].

The role of perifocal oedema merits separate consideration. The data obtained demonstrated that total lesion volume more accurately predicts the degree of herniation changes compared with tumour volume assessed in isolation. This is of particular relevance in neoplastic processes, where oedema may substantially exceed the dimensions of the tumour itself and determine the clinical presentation [28, 29].

Analysis of interhemispheric asymmetry and cortical changes indicated that prolonged mass effect may lead to secondary atrophy of contralateral structures. Dynamic quantitative assessment of such changes using automated image analysis and machine learning methods enhances prognostic accuracy and may be applied in surgical planning [30].

The superiority of the comprehensive approach was demonstrated upon comparison of isolated and combined parameters, as the integration of multiple morphometric parameters increases diagnostic sensitivity and enables more accurate stratification of mass effect severity.

In addition to the quantitative assessment of mass effect, contemporary surgical approaches to complications associated with intracranial space-occupying lesions or secondary pathological processes warrant consideration. Modern minimally invasive techniques, including laparoscopic intervention for recurrent hernias, have demonstrated high efficacy and a reduction in postoperative complications. These approaches underscore the necessity of comprehensive structural analysis and preoperative planning accounting for individual patient anatomy, which may be of particular relevance in combined pathological conditions and complex focal topography within the brain.

The limitations of the study include its retrospective design, potential heterogeneity in the morphological

structure of the lesions, and the influence of MRI technical parameters on segmentation accuracy. Prospective studies employing unified protocols and incorporating machine learning algorithms and statistical methods for reproducibility assessment are warranted.

The results thus confirm that quantitative MR morphometry is a reliable instrument for the objective assessment of mass effect and holds considerable potential for the standardisation of neuroradiological diagnosis, optimisation of preoperative planning, and improvement of clinical outcomes.

Conclusions

The present study has demonstrated that quantitative MR morphometry enables objective assessment of mass effect severity in intracranial space-occupying lesions. The following key morphometric criteria reflecting the degree of brain structure displacement and compression were identified:

- displacement of midline structures (in particular, the septum pellucidum and third ventricle);
- ventricular system changes (compression, dilatation, elevation of the Evans index);
- total lesion volume (lesion volume plus perifocal oedema);
- hemispheric asymmetry and cortical deformation.

Total lesion volume was shown to reflect mass effect severity more accurately than tumour volume assessed in isolation. Combined evaluation of multiple morphometric parameters enhances diagnostic accuracy and enables stratification of patients by severity grade (moderate, marked, and critical), which is of practical significance for preoperative planning and longitudinal monitoring. Brain MR morphometry thus represents a promising instrument for the standardisation of mass effect assessment and may be implemented in clinical practice to improve diagnosis and inform treatment strategy.

Prospects for further research. Future research perspectives are associated with the expansion of the patient sample and the conduct of multicentre studies to enhance the statistical validity of the findings. The development of

a standardised morphometric protocol for the assessment of mass effect in intracranial space-occupying lesions using multiple MRI sequences is considered warranted.

The investigation of associations between quantitative morphometric parameters and clinical manifestations, the degree of neurological deficit, and disease prognosis represents a relevant avenue of inquiry. The implementation of automated image analysis methods based on artificial intelligence technologies to improve the accuracy and reproducibility of measurements is also considered promising.

Further study is required to correlate morphometric criteria with surgical treatment outcomes and longitudinal patient monitoring in the postoperative period.

Author Contributions: R. Navruzov – study concept and design, MRI data analysis, manuscript writing; Sh. Teshayev – clinical data collection, statistical data processing, manuscript editing; G. Yusupaliyeva – interpretation of study results, methodological consultation, critical revision of manuscript content; Z. Saydullayev – study organisation, coordination of the author team, final approval of the manuscript version for publication.

All authors have read the final version of the manuscript and given their consent for publication.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest in relation to the preparation and publication of this article.

Funding. The study was conducted without external funding. No financial support was received from governmental, commercial, or non-profit organisations.

Acknowledgements. The authors express their sincere gratitude to the staff of the clinics and departments of Bukhara State Medical Institute and Tashkent State Medical University for their valuable contributions to the organisation of the study, assistance with the collection and processing of clinical and MRI material, and methodological guidance throughout the research process.

References:

1. Tellez D, Litjens G, Bándi P, Bulten W, Bokhorst JM, Ciompi F, et al. Quantifying the effects of data augmentation and stain color normalization in convolutional neural networks for computational pathology. *Med Image Anal.* 2019;58:101544. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.media.2019.101544> PMID: 31466046.
2. Efron B, Tibshirani RJ. *An Introduction to the Bootstrap.* Boca Raton (FL): CRC Press; 1994. 456 p. DOI: <http://doi.org/10.1201/9780429246593>
3. Iizuka O, Kanavati F, Kato K, Rambeau M, Arihiro K, Tsuneki M. Deep Learning Models for Histopathological Classification of Gastric and Colonic Epithelial Tumours. *Sci Rep.* 2020;10(1):1504. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-020-58467-9> PMID: 32001752; PMCID: PMC6992793.
4. Adel Fahmideh M, Scheurer ME. Pediatric Brain Tumors: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, and Future Directions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(5):813-21. DOI: <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1443> PMID: 33653816.
5. Cole BL. Neuropathology of Pediatric Brain Tumors: A Concise Review. *Neurosurgery.* 2022;90(1):7-15. DOI: <http://doi.org/10.1093/neuros/nyab182> PMID: 34114043.
6. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):e253-61. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30154-8](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30154-8) PMID: 31044723; PMCID: PMC8711251.
7. Echle A, Rindtorff NT, Brinker TJ, Luedde T, Pearson AT, Kather JN. Deep learning in cancer pathology: a new generation of clinical biomarkers. *Br J Cancer.* 2021;124(4):686-96. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41416-020-01122-x> PMID: 33204028; PMCID: PMC7884739.
8. Davlatov S, Navruzov R, Sanoyeva M, Xudoykulov D, Gaziev K. Case of laparoscopic treatment recurrent obturator hernia. In: *Global Summit on Life Sciences and Bio-Innovation: From Agriculture to Biomedicine (GLSBIA 2024).* BIO Web Conf. [Internet]. 2024[cited 2025 Dec 29];121:04003. 7p. Available from: https://www.bio-conferences.org/articles/bioconf/abs/2024/40/bioconf_glsbia2024_04003/bioconf_glsbia2024_04003.html DOI: <http://doi.org/10.1051/bioconf/202412104003>
9. Davlatov S, Rakhmanov K, Usarov S, Yuldoshev F, Xudaynazarov U, Tuxtayev J. Inguinal hernia: modern aspects of etiopathogenesis and treatment. *International Journal of Pharmaceutical Research.* 2020;Suppl 2:338. DOI: <http://doi.org/10.31838/ijpr/2020.SP2.338>
10. Wang X, Yang S, Zhang J, Wang M, Zhang J, Yang W, et al. Transformer-based unsupervised contrastive learning for histopathological image classification. *Med Image Anal.* 2022;81:102559. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.media.2022.102559> PMID: 35952419.

11. Bengs M, Bockmayr M, Schüller U, Schlaefer A. Medulloblastoma tumor classification using deep transfer learning with multi-scale Efficient Nets [Internet]. In: Digital and Computational Pathology 2021 Feb 15-20; United States. SPIE; 2021[cited 2026 Jan 17];116030D. 6p. Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/11603/2580717/Medulloblastoma-tumor-classification-using-deep-transfer-learning-with-multi-scale/10.1117/12.2580717.full> DOI: <https://doi.org/10.1117/12.2580717>
12. Osborn AG, Hedlund GL, Salzman KL. Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. 2nd ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2017. 1300 p.
13. Navruzov R, Ismoilov J, Bahadirhanov M, Almatova U, Djuraev J, Mikhiddinov A, et al. Analysis and prediction of different stages of brain tumor from MRI using AI models. Health Leadership and Quality of Life. 2024;(3):12. DOI: <http://doi.org/10.56294/hl2024.188>
14. Ezzidi A, Fakhir B, Aboufalah A, Asmouki H, Soummani A. Prenatal Diagnosis and Optimal Management of Occipital Encephalocele: A Report of Four Cases and Literature Review. Sch Int J Obstet Gynec. 2025;8(5):186-93. DOI: <https://doi.org/10.36348/sijog.2025.v08i05.008>
15. Zhou J, Enewold L, Stojadinovic A, Clifton GT, Potter JF, Peoples GE, et al. Incidence rates of exocrine and endocrine pancreatic cancers in the United States. Cancer Causes Control. 2010;21(6):853-61. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10552-010-9512-y> PMID: 20182788.
16. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364(6):501-13. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1003825> PMID: 21306237.
17. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA. 2010;303(11):1070-6. DOI: <http://doi.org/10.1001/jama.2010.261> PMID: 20233825; PMCID: PMC2907644.
18. Jemal A, Fedewa SA. Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography in the United States-2010 to 2015. JAMA Oncol. 2017;3(9):1278-81. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6416> PMID: 28152136; PMCID: PMC5824282.
19. Tait SD, Ren Y, Horton CC, Oshima SM, Thomas SM, Wright S, et al. Characterizing participants in the North Carolina Breast and Cervical Cancer Control Program: A retrospective review of 90,000 women. Cancer. 2021;127(14):2515-24. DOI: <http://doi.org/10.1002/cncr.33473> PMID: 33826758; PMCID: PMC8320193.
20. Darrow DP. Focused Ultrasound for Neuromodulation. Neurotherapeutics. 2019;16(1):88-99. DOI: <http://doi.org/10.1007/s13311-018-00691-3> PMID: 30488340; PMCID: PMC6361056.
21. Chaudhuri A, Pragma Ghosh NS. Role of Conventional MRI with MR Spectroscopy in Evaluation of Intracranial Space Occupying Lesions. European Journal of Cardiovascular Medicine. 2025;15(8):884-92. DOI: <http://doi.org/10.61336/ejcm/25-08-161>
22. Panda AK, Sadhashivam S, Arora RK, Mittal RS, Saxena S, Nandolia K. Magnetic Resonance Imaging-Based Morphometric Analysis of the Tentorial Notch in a North Indian Population: A Descriptive Anatomical Study. Indian Journal of Neurosurgery. 2025. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0045-1811656>
23. Fiala G, Plass M, Harb R, Regitnig P, Skok K, Al Zoughbi W, et al. From slides to AI-ready maps: Standardized multi-layer tissue maps as metadata for artificial intelligence in digital pathology. Artificial Intelligence in Medicine. 2026;174:103368. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2026.103368>
24. Sansby E, Driver CJ, Borland K, Schofield I, Michou J. The sedative effect of intravenous butorphanol in dogs with intracranial space occupying lesions or indicators of intracranial hypertension. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 2025;52(1):61-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2024.11.006>
25. Das D, Mahanta LB, Ahmed S, Baishya BK, Haque I. Study on Contribution of Biological Interpretable and Computer-Aided Features Towards the Classification of Childhood Medulloblastoma Cells. J Med Syst. 2018;42(8):151. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10916-018-1008-4> PMID: 29974336.
26. Das D, Mahanta LB, Ahmed S, Baishya BK. Classification of childhood medulloblastoma into WHO-defined multiple subtypes based on textural analysis. J Microsc. 2020;279(1):26-38. DOI: <http://doi.org/10.1111/jmi.12893> PMID: 32271463.
27. Phan HTH, Kumar A, Kim J, Feng D. Transfer learning of a convolutional neural network for HEP-2 cell image classification [Internet]. In: 2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI); 2016 Apr 13-16; Prague. Prague: IEEE; 2016[cited 2026 Feb 7]. p.1208-11. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7493483/>. DOI: <http://doi.org/10.1109/ISBI.2016.7493483>
28. Gertych A, Swiderska-Chadaj Z, Ma Z, Ing N, Markiewicz T, Cierniak S, et al. Convolutional neural networks can accurately distinguish four histologic growth patterns of lung adenocarcinoma in digital slides. Sci Rep. 2019;9(1):1483. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-018-37638-9> PMID: 30728398; PMCID: PMC6365499.
29. Narayanan BN, Krishnaraja V, Ali R. Convolutional neural network for classification of histopathology images for breast cancer detection [Internet]. In: NAECON 2019 - IEEE National Aerospace and Electronics Conference; 2019 Jul 15-19; Dayton. Dayton: IEEE; 2019[cited 2026 Feb 8]. p. 291-5. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/xpl/mostRecentIssue.jsp?punumber=9035665> DOI: <http://doi.org/10.1109/NAECON46414.2019>
30. Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest P, van Ginneken B, Karsssemeijer N, Litjens G, et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. JAMA. 2017;318(22):2199-210. DOI: <http://doi.org/10.1001/jama.2017.14585> PMID: 29234806; PMCID: PMC5820737.
31. Yu CY, Chung MC, Chen YJ, Wang HW, Zhou JX, Chen SL, Chen KT, Shih TT. Analysis of Upper Airway Morphology Using Four-Dimensional Dynamic MRI With Active Deep Learning-Based Automatic Segmentation. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2026.14p. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.70237>

МОРФОМЕТРИЧНІ КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ МАСОВОГО ЕФЕКТУ ПРИ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНИХ УТВОРЕННЯХ, ЩО ЗАЙМАЮТЬ ПРОСТІР, НА ОСНОВІ ДАНИХ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ

Р. Наврузов¹, Ш. Тешаєв¹, Г. Юсуплієва², З. Сайдұлласєв³

Бухарський державний медичний інститут¹

(м. Бухара, Республіка Узбекистан),

Ташкентський державний медичний університет²

(м. Ташкент, Республіка Узбекистан),

Самаркандський державний медичний університет³

(м. Самарканд, Республіка Узбекистан)

Резюме.

Внутрішньочерепні об'ємні утворення супроводжуються розвитком масивного ефекту, що проявляється зміщенням структур середньої лінії, деформацією кори головного мозку, компресією шлункової системи та порушенням динаміки спинномозкової рідини. Незважаючи на широке застосування магнітно-резонансної томографії (МРТ), кількісні морфометричні критерії для оцінки тяжкості масивного ефекту залишаються недостатньо стандартизованими.

Мета дослідження. Визначити та систематизувати морфометричні параметри, що дозволяють об'єктивно оцінити ступінь масивного ефекту при внутрішньочерепних об'ємних утвореннях на основі даних МРТ.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження МРТ головного мозку у пацієнтів з внутрішньочерепними об'ємними ураженнями. Аналіз включав вимірювання зміщення середньої лінії, об'єму ураження, об'єму перифокального набряку, розмірів та індексів шлуночкової системи (включно з індексом Еванса), ступеня деформації субарахноїдального простору та асиметрії півкуль. Морфометричний аналіз проводили з використанням 3D-зображень з T1-зважуванням та методів автоматизованої сегментації. Усі процедури проводилися відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (поправка 2000 року). Статистичний аналіз проводили за допомогою SPSS версії 22.0 та MedCalc. Нормальність розподілу даних оцінювали за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Міжгрупові порівняння проводили за допомогою U-критерію Манна–Уїтні, t-критерію Стюдента, критерію хі-квадрат Пірсона та кореляційного аналізу Спірмена. Прогностичну ефективність оцінювали за допомогою аналізу ROC-кривої з розрахунком площі під кривою (AUC). Статистичну значущість визначали при $p < 0,05$. Дослідження проводилося в Бухарському державному медичному інституті в рамках інституційного дослідження під назвою «Розробка нових підходів до раннього виявлення, лікування та профілактики патологічних станів, що впливають на здоров'я населення Бухарської області в післяпандемічний період COVID-19 (2022-2026 pp.)».

Результати. Встановлено, що тяжкість масивного ефекту суттєво корелює з об'ємом вогнища та об'ємом перифокального набряку. Найчутливішими морфометричними параметрами були величина зміщення середньої лінії (> 5 мм), ступінь компресії шлуночкової системи та асиметрія півкуль. Комплексна оцінка декількох параметрів підвищує об'єктивність діагнозу та дозволяє стратифікувати тяжкість захворювання.

Висновок. Кількісна МР-морфометрія є інформативним та відтворюваним методом оцінки масивного ефекту при внутрішньочерепних об'ємних ураженнях. Стандартизація морфометричних критеріїв може сприяти підвищенню точності передопераційної оцінки та оптимізації стратегії лікування.

Ключові слова: масивний ефект; морфометрія; мозок; об'ємні ураження; МРТ; нейровізуалізація.

Contact information:

Rustam Navruzov – Associate Professor of the Department of Nuclear Medicine and Medical Radiology of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino. Bukhara, Uzbekistan
e-mail: rustam.navruzov.9191@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8848-0795>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=59243575200>

Shukhrat Teshayev – DSc, Professor of the Department Anatomy and Clinical Anatomy, Rector of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino. Bukhara, Uzbekistan.
E-mail: teshayev@bsmi.uz
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1996-4275>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=56695400100>

Gulnora Yusupaliyeva – DSc, Professor, Head of the Department of Medical Radiology No. 2. Tashkent State Medical University
e-mail: yusupaliyeva1972@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0768-6936>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57193343431>

Zayniddin Saydullayev – PhD, Associate Professor, Department of General Surgery, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1941-8506>
e-mail: saydullayevzayniddin8@gmail.com
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57219197241>

Контактна інформація:

Наврузов Рустам Рашидович – PhD, доцент кафедри ядерної медицини та медичної радіології Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)
e-mail: rustam.navruzov.9191@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8848-0795>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=59243575200>

Тешаєв Шухрат Жумаєвич – д. мед. н., професор кафедри анатомії та клінічної анатомії, ректор Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан).
e-mail: teshayev@bsmi.uz
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1996-4275>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=56695400100>

Юсупалієва Гулнора Акмалівна – д. мед. н., професор, завідувач кафедри медичної радіології №2 Ташкентського державного медичного університету (м. Ташкент, Узбекистан)
e-mail: yusupaliyeva1972@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0768-6936>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57193343431>

Сайдудласєв Зайніддін Яхшибєєвич – кандидат медичних наук (PhD), доцент кафедри загальної хірургії Самаркандського державного медичного університету (м. Самарканд, Узбекистан)
e-mail: saydullayevzayniddin8@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1941-8506>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57219197241>

Received by the editorial office: 13 January 2026.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



УДК: 616.34-002.4(616.379-008.64+ 616-002.44)

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.21

PREDICTORS OF EARLY
RE-NECROSECTOMY IN DIABETIC
PATIENTS WITH NECROTIZING SOFT
TISSUE INFECTIONS*A. Khamdamov*¹, *M. Khakimov*², *A. Okhunov*²,
*I. Khamdamov*¹, *A. Egamberdiyev*³Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino¹

(Bukhara, Uzbekistan),

Tashkent State Medical University²

(Tashkent, Uzbekistan)

Samarkand State Medical University³

(Samarkand, Uzbekistan)

Summary.

Necrotizing soft tissue infections in patients with diabetes mellitus are characterized by an aggressive clinical course and a high rate of repeat surgical intervention.

Objective of the study. *To identify predictors of early re-necrosectomy and assess their prognostic value.*

Materials and methods. *This single-centre cohort study enrolled 128 patients with necrotizing soft tissue infections and concurrent diabetes mellitus treated between 2016 and 2025, with re-necrosectomy within 72 hours defined as the primary endpoint. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and applicable national regulations governing biomedical research involving human subjects. The study protocol received approval from the institutional review board of the treating facility. Prior to enrolment, all participants provided written informed consent for the use of de-identified clinical and laboratory data for research purposes. Statistical analysis was carried out with IBM SPSS Statistics 26.0 and MedCalc 20.0. The study was conducted at Bukhara State Medical Institute under the institutional research programme entitled «Early Detection, Diagnosis, and Novel Treatment and Prevention Strategies for Pathological Factors Affecting Population Health in the Bukhara Region During the Post-COVID-19 Pandemic Period (2022-2026).»*

Results. *Re-necrosectomy within the early postoperative period was carried out in 89 patients (69.5%); this group more frequently had a prolonged history of diabetes mellitus, higher HbA1c levels and admission glycaemia, and a more pronounced systemic inflammatory response. The most substantial intergroup differences were identified through analysis of local cytological and microbiological parameters: patients who required early re-necrosectomy demonstrated a significant elevation in the neutrophil destruction index, tissue destruction index, and microbial-cellular index. This group also exhibited greater microbial mass density, a higher proportion of polymicrobial associations, and a predominance of Gram-negative flora, reflecting a more aggressive infectious process and indicating the need for broader surgical debridement.*

Conclusions. *Comprehensive assessment of local cytological and microbiological parameters in conjunction with lactate levels enables prediction of the need for re-necrosectomy within the first 72 hours.*

Keywords: *Necrotizing Soft Tissue Infections; Diabetes Mellitus; Re-Necrosectomy; Predictive Model; Lactate.*

Introduction

Necrotizing soft tissue infections represent among the most severe forms of surgical infection, characterised by rapid involvement of fascial planes with subsequent extension to muscular structures. The clinical course is frequently aggressive, and outcome largely depends on the timing of initial surgical debridement [1,2]. Even brief delays in source control are associated with increased rates of multiple organ dysfunction and mortality [3].

In patients with diabetes mellitus, necrotizing soft tissue infections follow a distinct course, with metabolic instability and microangiopathy impairing tissue perfusion and complicating intraoperative delineation of viable tissue margins; clinical series have demonstrated that such patients more frequently require repeat surgical intervention and exhibit a more severe disease course [4-6].

The contemporary management concept for necrotizing soft tissue infections calls for aggressive initial surgical debridement with maximal radical resection of non-viable tissue; however, even strict adherence to these principles does not eliminate the risk of progressive necrobiological process. During the first 24 hours after intervention, tissue viability margins may remain indeterminate, while ischaemic changes continue to develop in the setting of

microvascular compromise and microbial expansion [7-9]. Data from large retrospective series indicate that a substantial proportion of patients require repeat surgical revision, with the decision to proceed to re-necrosectomy most commonly made within the first 48-72 hours after the index operation [10,11]. This interval is precisely when the subsequent clinical trajectory of the disease is determined.

Established prognostic scoring systems for necrotizing soft tissue infections are primarily oriented toward predicting mortality or severe septic complications [12,13]. Their utility in guiding decisions regarding re-necrosectomy is limited, as the parameters on which they are based reflect an already established systemic response. The need for repeat surgical revision, however, arises earlier, at a stage when local changes precede systemic manifestations [14].

Published evidence highlights the significance of local factors – including depth of involvement, microbial spectrum, and degree of tissue destruction – in determining an unfavourable disease course [15]. An increased proportion of anaerobic and Gram-negative microorganisms, together with the formation of polymicrobial associations, correlates with a more severe clinical course and the need for expanded surgical intervention. Clinical series emphasise that local changes

frequently precede systemic decompensation in their severity and may serve as an early indicator for repeat wound revision [16,17]. Nevertheless, systematised models integrating early local cytological and microbiological parameters for the purpose of predicting re-necrosectomy remain scarce in the literature.

During the first 24 hours after surgery, the margins of viable tissue may remain equivocal, and the clinical picture does not always reflect the true depth of involvement; the decision to proceed to repeat revision is therefore frequently made on the basis of incomplete information [18,19], underscoring the need for objective criteria enabling assessment of the risk of repeat intervention.

Objective of the study. To identify independent predictors of early re-necrosectomy in patients with diabetes mellitus and necrotizing soft tissue infections.

Материал и методы исследования

The study was conducted at a single surgical inpatient facility and had a cohort design. A total of 128 patients with necrotizing soft tissue infections and concurrent diabetes mellitus who received treatment between 2016 and 2025 were enrolled. Patients were recruited consecutively on the basis of clinical and intraoperative evidence of necrotising involvement.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and applicable national regulations governing biomedical research involving human subjects. The study protocol received approval from the institutional review board of the treating facility. Prior to enrolment, all participants provided written informed consent for the use of de-identified clinical and laboratory data for research purposes.

Inclusion criteria were: age older than 18 years, confirmed diagnosis of type 1 or type 2 diabetes mellitus, completion of initial surgical debridement, and availability for follow-up during the early postoperative period. Patients with terminal multiple organ failure, active systemic inflammatory diseases, and those transferred to another facility before 72 hours after surgery were excluded.

The primary endpoint was early re-necrosectomy, defined as repeat surgical intervention carried out within 72 hours of initial debridement for progression of the microbiological process, advancing local necrosis, or persistence of non-viable tissue. Patients were allocated to two groups according to whether the primary endpoint was reached.

Initial surgical debridement was carried out on an emergency basis and involved wide opening of fascial compartments with excision of non-viable tissue until adequate perfusion was established. The decision to proceed to repeat revision was made by the attending surgeon on the basis of clinical dynamics, local wound status, and laboratory findings, without reference to the predictive parameters under investigation, thereby precluding any influence on clinical management.

Laboratory and Cytological Methods. Material for cytological analysis was obtained by impression smear from the wound surface immediately after initial surgical debridement. Preparations were fixed and stained by the

Romanowsky–Giemsa method; cell counts were performed at $\times 1000$ magnification (immersion) using an AxioLab.A1 microscope (Carl Zeiss, Germany).

The neutrophil destruction index (NDI) was calculated as the percentage (%) of degenerative neutrophil forms relative to their total number in the field of view. The absolute neutrophil count was expressed as cells per field of view (cells/FOV).

The tissue destruction index (TDI) was defined as the ratio of fibre fragments and cellular debris to the total number of cells in the inflammatory infiltrate and was expressed in arbitrary units.

The microbial-cellular index (MCI) was calculated as the ratio of microbial mass density to the neutrophil count and was expressed in arbitrary units.

Microbial mass density was assessed semi-quantitatively using a three-point scale (1-3 points) based on the number of bacterial aggregates per field of view on Gram staining. Staining was carried out by the standard method using an AxioLab.A1 light microscope (Carl Zeiss, Germany).

The Gram-negative-to-Gram-positive flora ratio was calculated as the ratio of Gram-negative microorganisms to Gram-positive forms in the smear and expressed as a dimensionless coefficient. The proportion of polymicrobial complexes was defined as the percentage (%) of fields of view in which mixed bacterial associations were identified.

Routine Laboratory Parameters. Complete blood count was obtained using an XN-1000 automated haematology analyser (Sysmex, Japan). The following parameters were measured: haemoglobin concentration (g/L), leucocyte count ($\times 10^9/L$), neutrophil proportion (%), and platelet count ($\times 10^9/L$).

Biochemical blood analysis was carried out on a Cobas c501 automated biochemistry analyser (Roche Diagnostics, Germany). The measured parameters included glucose (mmol/L), creatinine ($\mu\text{mol/L}$), urea (mmol/L), total protein (g/L), albumin (g/L), and lactate (mmol/L).

Coagulation parameters were determined using a Sysmex CA-1500 coagulometer (Sysmex, Japan) and included prothrombin time (s), international normalised ratio (units), fibrinogen concentration (g/L), and D-dimer (mg/L FEU).

Microbiological culture was carried out on solid nutrient media – blood agar and MacConkey agar (HiMedia, India) – with incubation at 37 °C in a Binder BD 56 incubator (Binder GmbH, Germany). Colony-forming units were expressed as log CFU/g of tissue.

Statistical Analysis. Statistical analysis was carried out using IBM SPSS Statistics version 26.0 (IBM Corp., USA) and MedCalc version 20.0 (MedCalc Software Ltd., Belgium). Distribution normality was assessed by the Shapiro–Wilk test, with quantitative data subsequently presented as mean and standard deviation or median and interquartile range according to the distribution pattern.

Intergroup comparisons of quantitative parameters were conducted using Student's t-test or the Mann–Whitney U test, while categorical data were analysed by the chi-square test or Fisher's exact test.

Independent predictors of early re-necrosectomy were identified through univariable analysis followed by

multivariable logistic regression modelling, with results expressed as odds ratios with 95% confidence intervals.

The discriminative capacity of the model was evaluated by receiver operating characteristic analysis with calculation of the area under the curve and corresponding 95% confidence interval; the optimal cut-off value was determined by the Youden index, and sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were additionally calculated. Internal stability of the model was verified by bootstrap validation with 1,000 resampling iterations, and the significance level was set at 0.05

The study was conducted in accordance with the ethical principles of biomedical research; the protocol received approval from the institutional review board, and all data were analysed in de-identified form.

Results and Discussion

Re-necrosectomy within the first 72 hours of the index procedure was carried out in 89 of 128 patients (69.5%), while the remaining 39 patients did not require repeat revision within this period.

Age and sex distribution did not differ significantly between the groups, and the proportion of diabetes mellitus types was likewise comparable. Patients who required re-necrosectomy, however, more frequently had a prolonged history of diabetes and higher HbA1c levels and admission glycaemia, with a greater prevalence of the neuroischaemic form of diabetic foot syndrome and a higher rate of insulin therapy requirement. Among laboratory parameters, statistically significant differences were identified with respect to lactate, leucocyte count, and D-dimer levels (Table 1)

Table 1

Baseline clinical and metabolic characteristics of patients according to early re-necrosectomy status.

Parameter	Entire cohort (n=128)	No re-necrosectomy (n=39)	Re-necrosectomy \ ≤72 ч (n=89)	p
Age, years	58.3 ± 11.4	56.7 ± 10.8	59.0 ± 11.6	0.21
Male sex, n (%)	79 (61.7%)	22 (56.4%)	57 (64.0%)	0.39
Type 2 DM, n (%)	115 (89.8%)	33 (84.6%)	82 (92.1%)	0.18
DM duration >10 years, n (%)	78 (60.9%)	19 (48.7%)	59 (66.3%)	0.048
HbA1c, %	9.4 ± 1.2	8.9 ± 1.1	9.6 ± 1.2	0.003
Admission glycaemia, mmol/L	11.8 ± 2.6	10.9 ± 2.1	12.2 ± 2.7	0.01
Neuroischaemic DFS, n (%)	68 (53.1%)	16 (41.0%)	52 (58.4%)	0.049
Insulin therapy, n (%)	73 (57.0%)	17 (43.6%)	56 (62.9%)	0.037
NSTI – NF, n (%)	63 (49.2%)	24 (61.5%)	39 (43.8%)	0.06
NSTI – NM, n (%)	65 (50.8%)	15 (38.5%)	50 (56.2%)	0.06
Leucocyte count, ×10 ⁹ /L	17.2 ± 4.8	15.9 ± 4.1	17.8 ± 5.0	0.04
Lactate, mmol/L	2.6 ± 0.9	2.1 ± 0.6	2.9 ± 0.9	<0.001
D-dimer, mg/L FEU	1.34 ± 0.52	1.11 ± 0.39	1.44 ± 0.57	0.002

Note. Quantitative variables are presented as mean ± standard deviation, while categorical variables are expressed as absolute numbers with percentages. Intergroup comparisons of quantitative parameters were carried out using Student's *t*-test or the Mann–Whitney *U* test according to the distribution pattern, and categorical variables were analysed by the chi-square test or Fisher's exact test. DM – diabetes mellitus; HbA1c – glycated haemoglobin; neuroischaemic DFS – neuroischaemic form of diabetic foot syndrome; NSTI – necrotizing soft tissue infection; NF – necrotising fasciitis; NM – necrotising myositis; FEU – fibrinogen equivalent units.

Local parameters assessed within the first 24 hours after surgery differed more substantially between the groups: patients who required re-necrosectomy demonstrated

higher NDI, TDI, and MCI values, with microbial mass density and the Gram-negative/Gram-positive ratio likewise shifted toward unfavourable values (Table 2).

Table 2

Early local parameters within the first 24 hours after initial surgical debridement.

Parameter	No re-necrosectomy (n=39)	Re-necrosectomy ≤72 ч (n=89)	P
NDI, %	38.4 ± 11.2	64.7 ± 13.5	<0.001
TDI, arbitrary units	0.96 ± 0.41	2.21 ± 0.73	<0.001
MCI, arbitrary units	0.011 ± 0.006	0.031 ± 0.012	<0.001
Microbial mass density, points	1.4 ± 0.5	2.6 ± 0.6	<0.001
Gram-negative/Gram-positive ratio, coefficient	0.82 ± 0.33	1.79 ± 0.54	<0.001
Proportion of polymicrobial complexes, %	34.6 ± 12.8	67.2 ± 15.4	<0.001

Note. All parameters were assessed within the first 24 hours after initial surgical debridement of the site. NDI – neutrophil destruction index; TDI – tissue destruction index; MCI – microbial-cellular index. Microbial mass density was evaluated semi-quantitatively using a three-point scale, and all data are presented as mean ± standard deviation; intergroup comparisons were carried out using Student's *t*-test or the Mann–Whitney *U* test according to the distribution pattern.

In univariable analysis, each of the local parameters demonstrated an association with early re-necrosectomy. On transition to the multivariable model, the neutrophil destruction index, tissue destruction index, microbial-cellular index, microbial mass density, Gram-negative/Gram-positive flora ratio, and lactate level retained

statistical significance, with the greatest contribution to the model attributable to parameters reflecting structural tissue disorganisation and the degree of microbial imbalance. Elevated lactate concentration was likewise associated with an increased probability of repeat intervention (Table 3).

Table 3

Multivariable logistic regression of early re-necrosectomy predictors

Parameter	β	SE	OR	95% CI	p
NDI, %	0.041	0.012	1.04	1.02-1.07	0.001
TDI	0.87	0.29	2.39	1.36-4.19	0.002
MCI	52.4	17.3	3.14	1.67-5.91	0.001
Microbial mass density	0.96	0.34	2.61	1.35-5.03	0.004
Gram-negative/Gram-positive ratio	0.73	0.28	2.07	1.19-3.60	0.009
Lactate, mmol/L	0.81	0.24	2.25	1.41-3.59	<0.001

Note. β – logarithmic regression coefficient; SE – standard error; OR – odds ratio; 95% CI – 95% confidence interval. The multivariable model was constructed by stepwise logistic regression incorporating variables that reached significance in univariable analysis, with statistical significance defined as $p < 0.05$.

Assessment of the model's discriminative capacity demonstrated high prognostic accuracy, with the area under the ROC curve of 0.924 indicating good separation between risk groups with respect to early re-necrosectomy. The selected

cut-off value yielded a balanced combination of sensitivity and specificity, and bootstrap validation with 1,000 resampling iterations revealed no substantial reduction in AUC, thereby confirming the stability of the derived coefficients (Table 4)

Table 4

ROC analysis of the predictive model for early re-necrosectomy.

Parameter	Value
AUC	0.924
95% CI	0.879-0.961
Optimal cut-off (Youden index)	0.63
Sensitivity	88.8%
Specificity	82.1%
PPV	91.2%
NPV	76.7%
Overall accuracy	86.7%
Bootstrap AUC (1,000 iterations)	0.912

Note. AUC – area under the ROC curve; CI – confidence interval; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value. The 95% CI for AUC was calculated by the DeLong non-parametric method, and internal model stability was assessed by bootstrap validation with 1,000 resampling iterations.

The findings indicate that combining early local cytological and microbiological parameters with a systemic marker of tissue hypoperfusion enables identification of patients at elevated probability of re-necrosectomy within the first 72 hours after the index operation.

The fact that a substantial proportion of patients required re-necrosectomy within three days underscores the difficulty of defining true tissue involvement margins at the time of the index procedure, particularly in patients with diabetic microangiopathy [19]. Even after wide excision, zones of impaired perfusion may persist.

In the present study, the local parameters obtained within the first 24 hours after surgery proved to be of decisive importance. Elevation of the neutrophil destruction index and tissue destruction index reflected both the activity of the inflammatory process and the depth of structural damage to the fascial and muscular framework [20]. Unlike systemic markers, these parameters characterise the immediate condition of the wound surface and permit assessment of the residual reparative potential of the

tissues. Clinical series emphasise that it is the severity of local destruction, rather than indices of systemic toxicity alone, that determines the need for expanded surgical intervention [21], and the present data are consistent with this position, confirming that local morphocytological assessment carries independent prognostic value.

The observed differences in microbial spectrum merit closer examination. Patients who required re-necrosectomy more frequently exhibited a predominance of Gram-negative flora and an increased proportion of mixed associations, changes that the literature associates with a more aggressive course of necrotizing soft tissue infections [22,23]. In contrast to studies focusing on sepsis and mortality, the present data demonstrate the relevance of the microbial profile specifically to early surgical decision-making.

The association between local parameters and lactate level warrants specific consideration. Elevated lactate concentration was associated with a higher probability of re-necrosectomy, potentially reflecting the degree of tissue hypoperfusion and the depth of ischaemic injury. In

clinical investigations of necrotizing soft tissue infections, lactate elevation is regarded as a marker of disease severity and septic complication risk [24]; in the present series, however, this parameter retained an independent association specifically with the early surgical outcome, suggesting its role as an indicator of unfavourable local disease progression rather than systemic dysfunction alone.

The high area under the ROC curve indicates that combining several complementary parameters affords more precise risk stratification than assessment of individual markers in isolation. It should be noted that the majority of existing models for necrotizing soft tissue infections are directed toward predicting mortality or severe systemic complications [25,26], with the question of tactical decision-making regarding re-necrosectomy in the early postoperative period receiving virtually no attention in these scoring systems. In this context, the proposed approach addresses the practical challenge faced by the surgeon confronting diagnostic uncertainty during the first 24 hours after the index operation.

The present findings carry certain limitations that merit acknowledgement. The single-centre design may affect the reproducibility of the data in other clinical settings, and no external validation of the model on an independent sample was carried out. Nevertheless, the consecutive patient enrolment and uniform algorithm for local parameter assessment reduce the risk of systematic bias, and internal validation demonstrated stability of the regression coefficients with preservation of discriminative capacity/

The findings support the value of early cytological and microbiological assessment of the wound surface, which, in conjunction with lactate level, may serve as a practical guide when deciding on repeat revision within the first 72 hours after the index operation.

Conclusions

The rate of early re-necrosectomy in patients with diabetes mellitus and necrotizing soft tissue infections remains high at 69.5%, reflecting the aggressive nature of the pathological process in this patient population. Independent predictors of early repeat surgical intervention include the neutrophil destruction index, tissue destruction index, microbial-cellular index, microbial mass density, Gram-negative/Gram-positive flora ratio, and blood lactate level.

References:

1. Nawijn F, Hietbrink F, Peitzman AB, Leenen LPH. Necrotizing Soft Tissue Infections, the Challenge Remains. *Front Surg.* 2021;8:721214. DOI: <http://doi.org/10.3389/fsurg.2021.721214> PMID: 34568417; PMCID: PMC8458892.
2. Bruun T, Rath E, Madsen MB, Oppegaard O, Nekludov M, Arnell P, et al. Risk Factors and Predictors of Mortality in Streptococcal Necrotizing Soft-tissue Infections: A Multicenter Prospective Study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):293-300. DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa027> PMID: 31923305; PMCID: PMC7840107.
3. Zhang LY, Zheng WJ, Li K, JianPing-Ye, Qiu ZM, Zhao GJ, et al. Risk model for predicting mortality in patients with necrotizing soft tissue infections in the intensive care unit. *Burns.* 2024;50(3):578-84. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.burns.2023.11.008> PMID: 38238240.
4. Chiang KJ, Wang YT, Kang E, Wu YC, Huang CU, Lin XY, et al. Is Prompt Hyperbaric Oxygen Adjunctive Therapy Able to Reduce Mortality and Amputation in Management of Necrotizing Soft-Tissue Infection? *Surg Infect (Larchmt).* 2024;25(9):659-67. DOI: <http://doi.org/10.1089/sur.2023.353> PMID: 39052528.
5. Khamdamov B, Davlatov S, Yanchenko S, Rakhmanov K. Improvement of Surgical Treatment of Patients with Purulent-Necrotic Complications of Diabetic Foot Syndrome. *Surgery Eastern Europe.* 2024;13(4):610-25. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.4.026>
6. Zarifovich KB, Makhmudovich AR, Bakhtiyorovich KA. The use of laser photodynamic therapy in the prevention of purulent-necrotic complications after high amputations of the lower limbs at the level of the lower leg in patients with diabetes mellitus. *International Journal of Pharmaceutical Research.* 2019;11(3):1193. DOI: <http://doi.org/10.31838/ijpr/2019.11.03.089>
7. Lyons NB, Cohen BL, O'Neil CF Jr, Ramsey WA, Proctor KG, Namias N, et al. Short Versus Long Antibiotic Duration for Necrotizing Soft Tissue Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect (Larchmt).* 2023;24(5):425-32. DOI: <http://doi.org/10.1089/sur.2023.037> PMID: 37222708.

The developed multivariable predictive model demonstrated high discriminative capacity (AUC = 0.924), indicating substantial diagnostic value. Comprehensive assessment of local cytological, microbiological, and systemic metabolic parameters enables early risk stratification and contributes to the optimisation of surgical management in patients with necrotizing soft tissue infections.

Directions for Future Research. Multicentre external validation of the model and development of a clinical decision-making algorithm for repeat revision represent priorities for subsequent investigation.

Authors' Contributions to the Preparation of the Manuscript. A. Xamdamov – study concept and design, organisation of the clinical component, database development, and preparation of the initial manuscript draft; M. Hakimov – clinical examination of patients, surgical intervention, collection and interpretation of clinical data; A. Oxunov – statistical analysis, construction of the predictive model, interpretation of results, and scientific editing of the manuscript; I. Xamdamov – cytological and microbiological investigations, analysis of laboratory parameters, and contribution to the Materials and Methods section; A. Egamberdiyev – collection of primary clinical material, data systematisation, and contribution to table preparation and manuscript formatting.

All authors have reviewed the final version of the manuscript and consent to its publication.

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

Use of Artificial Intelligence. Artificial intelligence was not used in the preparation of this manuscript.

Funding. The study was carried out without external funding.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the staff of the surgical and laboratory departments for their assistance in conducting the study.

8. Khamdamov BZ, Teshayev ShJ, Khamdamov IB. Improved method of amputation at shin level in severe forms of diabetic foot syndrome. *Russ J Oper Surg Clin Anat.* 2020;4(2):37-40. DOI: <http://doi.org/10.17116/operhirurg2020402137>
9. Tedesco S, Di Grezia M, Tropeano G, Altieri G, Brisinda G. Necrotizing soft tissue infections: a surgical narrative review. *Updates Surg.* 2025;77(4):1239-51. DOI: <http://doi.org/10.1007/s13304-025-02222-0> PMID: 40295449; PMCID: PMC12263807.
10. Gillet Y, Lorrot M, Minodier P, Ouziel A, Haas H, Cohen R. Antimicrobial treatment of skin and soft tissue infections. *Infect Dis Now.* 2023;53(8S):104787. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104787>. PMID: 37734714.
11. Huang C, Zhong Y, Yue C, He B, Li Y, Li J. The effect of hyperbaric oxygen therapy on the clinical outcomes of necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg.* 2023;18(1):23. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13017-023-00490-y> PMID: 36966323; PMCID: PMC10040118.
12. Madsen MB, Skrede S, Bruun T, Arnell P, Rosén A, Nekludov M, et al. Necrotizing soft tissue infections – a multicentre, prospective observational study (INFECT): protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2018;62(2):272-9. DOI: <http://doi.org/10.1111/aas.13024> PMID: 29082520.
13. Aragón-Sánchez J, Quintana-Marrero Y, Lázaro-Martínez JL, Hernández-Herrero MJ, García-Morales E, Beneit-Montesinos JV, et al. Necrotizing soft-tissue infections in the feet of patients with diabetes: outcome of surgical treatment and factors associated with limb loss and mortality. *Int J Low Extrem Wounds.* 2009;8(3):141-6. DOI: <http://doi.org/10.1177/1534734609344106> PMID: 19703949.
14. Toma A, Mazilu L, Suceveanu AI, Gherghiceanu F, Sandu C, Bica C, et al. Diabetes Mellitus and Necrotizing Fasciitis-A Deadly Combination; Case Report. *J Mind Med Sci.* 2020;7(1):119-27. DOI: <https://doi.org/10.22543/7674.71.P119127>
15. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Rochweg B, Kyeremanteng K, Seely AJE, et al. Necrotizing Soft Tissue Infection: Diagnostic Accuracy of Physical Examination, Imaging, and LRINEC Score: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg.* 2019;269(1):58-65. DOI: <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002774> PMID: 29672405.
16. Gelbard RB, Ferrada P, Yeh DD, Williams BH, Loor M, Yon J, et al. Optimal timing of initial debridement for necrotizing soft tissue infection: A Practice Management Guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;85(1):208-14. DOI: <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000001857> PMID: 29485428.
17. Brands SR, Nawijn F, Foppen W, Hietbrink F. No role for standard imaging workup of patients with clinically evident necrotizing soft tissue infections: a national retrospective multicenter cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2024;50(3):875-85. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00068-023-02414-6> PMID: 38253724; PMCID: PMC11249592.
18. Hua C, Bosc R, Sbidian E, De Prost N, Hughes C, Jabre P, et al. Interventions for necrotizing soft tissue infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5): CD011680. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011680.pub2> PMID: 29851032; PMCID: PMC6494525.
19. Endorf FW, Cancio LC, Klein MB. Necrotizing soft-tissue infections: clinical guidelines. *J Burn Care Res.* 2009;30(5):769-75. DOI: <http://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181b48321> PMID: 19692912.
20. Naik D, Jebasingh FK, Thomas N, Raveendran S, Raj Pallapati SC, Prakash JJ, et al. Necrotizing soft tissue infection of the upper extremities in patients with diabetes mellitus in a tertiary care center-a retrospective study. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):1071-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.032> PMID: 32650278.
21. Mustăța P, Bugă C, Doran H, Mihalache O, Bobîrcă FT, Georgescu DE, et al. Soft Tissue Infections in Diabetic Patients. *Chirurgia (Bucur).* 2018;113(5):651-67. DOI: <http://doi.org/10.21614/chirurgia.113.5.651> PMID: 30383992.
22. Johnson LJ, Crisologo PA, Sivaganesan S, Caldwell CC, Henning J. Evaluation of the Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score for detecting necrotizing soft tissue infections in patients with diabetes and lower extremity infection. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;171:108520. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108520> PMID: 33096188.
23. Sherov UN, Badrdinova BK, Akhmedova SM, Rizaeva MA, Zhurakulova ZA. Significance of HLA-associated genetic factors for primary prevention in the development of type 1 Diabetes mellitus. In: *Global Summit on Life Sciences and Bio-Innovation: From Agriculture to Biomedicine (GLSBIA 2024)*. BIO Web Conf. [Internet]. 2024[cited 2025 Dec 29];121:04007. 9p. Available from: https://www.bio-conferences.org/articles/bioconf/abs/2024/40/bioconf_glsbia2024_04007/bioconf_glsbia2024_04007.html DOI: <https://doi.org/10.1051/bioconf/202412104007>
24. Zhao JC, Zhang BR, Shi K, Zhang X, Xie CH, Wang J, et al. Necrotizing soft tissue infection: clinical characteristics and outcomes at a reconstructive center in Jilin Province. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):792. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12879-017-2907-6> PMID: 29281989; PMCID: PMC5745726.
25. Kurbanov OM, Sharapova MS, Zulfikorov AN, Muhammad II. Protein metabolism disorders in patients with purulent wounds with thyrotoxicosis against diabetes mellitus. *Int J Curr Res Rev.* 2020;12(24):135-9. DOI: <http://doi.org/10.31782/IJCRR.2020.122427>
26. Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, Corman S, Stephens J, Solem C, et al. Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21 Suppl 2: S27-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.024> PMID: 26198368.

ПРЕДИКТОРИ РАННЬОЇ ПОВТОРНОЇ НЕКРЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З НЕКРОТИЗУЮЧИМИ ІНФЕКЦІЯМИ М'ЯКИХ ТКАНИН

А. Хамдамов¹, М. Хакімов², А. Охунов², І. Хамдамов¹, А. Егамбердієв³

Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно¹
(Бухара, Узбекистан),
Ташкентський державний медичний університет²
(Ташкент, Узбекистан)
Самаркандський державний медичний університет³
(Самарканд, Узбекистан)

Резюме.

Некротизуючі інфекції м'яких тканин у пацієнтів з цукровим діабетом характеризуються агресивним клінічним перебігом та високим рівнем повторних хірургічних втручань.

Мета дослідження. Визначити предиктори ранньої ренекросектомії та оцінити їх прогностичну цінність.

Матеріали та методи. У цьому одноцентровому когортному дослідженні взяли участь 128 пацієнтів з некротичними інфекціями м'яких тканин та супутнім цукровим діабетом, які лікувалися між 2016 і 2025 роками, при цьому ренекрозектомія протягом 72 годин була визначена як первинна кінцева точка. Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації та чинних національних норм, що регулюють біомедичні дослідження за участю людей. Протокол дослідження отримав схвалення інституційної етики лікувального закладу. Перед залученням усі учасники надали письмову інформовану згоду на використання анонімних клінічних та лабораторних даних для дослідницьких цілей. Статистичний аналіз проводився за допомогою IBM SPSS Statistics 26.0 та MedCalc 20.0. Дослідження проводилося в Бухарському державному медичному інституті в рамках інституційної дослідницької програми під назвою «Раннє виявлення, діагностика та новітні стратегії лікування та профілактики патологічних факторів, що впливають на здоров'я населення Бухарської області в період після пандемії COVID-19 (2022-2026)».

Результати. Ренекрозектомію в ранньому післяопераційному періоді було проведено 89 пацієнтам (69,5%); у цій групі частіше спостерігався тривалий анамнез цукрового діабету, вищі рівні HbA1c та глікемії при госпіталізації, а також більш виражена системна запальна реакція. Найбільш суттєві міжгрупові відмінності були виявлені шляхом аналізу локальних цитологічних та мікробіологічних параметрів: у пацієнтів, яким потрібна була рання ренекрозектомія, спостерігалася значне підвищення індексу руйнування нейтрофілів, індексу руйнування тканин та мікробно-клітинного індексу. У цій групі також спостерігалася більша щільність мікробної маси, вища частка полімікробних асоціацій та переважання грамнегативної флори, що відображає більш агресивний інфекційний процес та вказує на необхідність ширшого хірургічного очищення рани.

Висновки. Комплексна оцінка локальних цитологічних та мікробіологічних параметрів у поєднанні з рівнем лактату дозволяє прогнозувати необхідність ренекрозектомії протягом перших 72 годин.

Ключові слова: некротизуючі інфекції м'яких тканин; цукровий діабет; ренекрозектомія; прогностична модель; лактат.

Contact information:

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

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6614-4806>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665699>

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

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2216-3700>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59732139200>

Alisher Okhunov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Pediatric Surgery, Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

e-mail: general-surgery@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3622-6805>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6508358215>

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>

Abduqaxxor Egamberdiyev – Assistant of the Department of 1st Surgical diseases and transplantology of Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

e-mail: egamberdievabduqahhor07@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7968-9543>

Контактна інформація:

Хамдамов Алішерджон Бахтйорович – 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

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6614-4806>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665699>

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

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2216-3700>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59732139200>

Охунів Алішер Орипович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та дитячої хірургії Ташкентського державного медичного університету (м. Ташкент, Узбекистан)

e-mail: general-surgery@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3622-6805>

Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6508358215>

Хамдамов Ілхомджон Бахтйорович – 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

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5104-8571>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58914842300>

Егамбердієв Абдукаххор Абдукодирович – асистент кафедри хірургических болезней N1 и трансплантологии Самаркандского государственного медицинского университета (м. Самарканд, Узбекистан)

e-mail: egamberdievabduqahhor07@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7968-9543>

Received by the editorial office: 12 January 2026.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



UDC: 616.6-006.6:616.61-005.1

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.22

**K. Rakhmanov¹, J. Rakhimov²,
N. Khikmatova³, N. Kurbonov⁴**

Samarkand Regional Cardiology Dispensary¹

(Samarkand, Uzbekistan),

Samarkand State Medical University²

(Samarkand, Uzbekistan),

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino³

(Bukhara, Uzbekistan),

Kashkadarya Regional Health Department⁴

(Kashkadarya Region, Uzbekistan)

OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT OF VARICOCELE BASED ON AN INDIVIDUALIZED APPROACH AND IMPLEMENTATION OF MINIMALLY INVASIVE TECHNOLOGIES

Summary.

Varicocele is one of the most common causes of male infertility and is diagnosed in approximately 15% of the general male population and up to 35% of men with primary infertility. The search for effective and minimally traumatic surgical approaches remains a relevant problem in modern urology and andrology.

Objective. *To evaluate the clinical effectiveness and safety of modern minimally invasive surgical techniques for varicocele treatment using an individualized approach based on the hemodynamic type of venous reflux.*

Materials and Methods. *A retrospective study included 127 patients with left-sided varicocele who underwent surgical treatment between 2019 and 2024 at the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. Patients were divided into two groups depending on the surgical technique. The comparison group (n=59) underwent traditional operations (Ivanissevich or Palomo), while the main group (n=68) received minimally invasive treatment including endovascular laser ablation of the left testicular vein and microsurgical Marmaraa varicocelectomy. The study was carried out in compliance with the provisions of the World Medical Association's Declaration of Helsinki (2013). The study protocol was reviewed and approved by the local ethics committee of Samarkand State Medical University (No. 079, 2024). All patients were informed of the aims and methods of the study and signed a voluntary informed consent form to participate in the study and undergo surgical treatment. The confidentiality of patients' personal data was fully maintained at all stages of the study. Statistical analysis of the data was performed using methods of variational statistics, employing the SPSS Statistics software package (version 26.0) and Microsoft Excel. Quantitative indicators are presented as mean values (M) and standard deviation ($\pm$ SD). This work was carried out as part of the research project «Improving methods of diagnosis and surgical treatment of diseases of the genitourinary system using modern minimally invasive technologies», conducted at the Department of Surgery, Endoscopy and Anaesthesiology-Resuscitation of the Faculty of Postgraduate Education at Samarkand State Medical University. Research project duration: 2022-2026.*

Results. *Implementation of minimally invasive technologies significantly reduced postoperative complications from 18.6% to 2.9% and recurrence rate from 19.0% to 3.6%. In addition, patients demonstrated improved clinical outcomes and shorter recovery time. The obtained results confirm that the integration of modern minimally invasive technologies with an individualized hemodynamic approach significantly improves the effectiveness of varicocele treatment. These findings support the feasibility of wider implementation of such methods in clinical practice for the management of varicocele in adolescents and young men.*

Conclusion. *Minimally invasive techniques combined with individualized surgical strategy based on hemodynamic reflux type significantly improve treatment outcomes and reduce recurrence of varicocele.*

Keywords: *Varicocele; Endovascular Laser Ablation; Marmaraa Technique; Minimally Invasive Surgery; Venous Reflux.*

Introduction

Varicocele is one of the leading causes of male infertility: according to international meta-analyses, varicocele is found in approximately 15% of healthy men and in up to 35% of men with primary infertility [1, 2]. It has been proven that surgical or endovascular treatment of varicocele can lead to a significant improvement in sperm analysis parameters and an increased likelihood of pregnancy [3, 4].

In the United States and other countries, minimally invasive approaches (microsurgical, embolization, laser) are highly valued because they are associated with fewer complications and a shorter recovery period, especially in patients with higher grades of varicocele [5, 6]. According to data from the American Urological Association and the American Society for Reproductive Medicine, microsurgical varicocelectomy remains the gold standard

for the treatment of clinically significant varicocele associated with impaired spermatogenesis [7, 8].

In European countries, varicocele is also considered an important medical and social problem affecting male reproductive health. Large epidemiological studies conducted in Italy, Germany, and France demonstrate that the prevalence of varicocele among adolescents and young men ranges from 10% to 20%, with a significant association between varicocele severity and deterioration of semen parameters. European clinical guidelines emphasize the importance of early diagnosis and timely surgical correction to prevent progressive testicular damage and infertility [9, 10, 11].

In Ukraine, the problem of varicocele remains highly relevant in pediatric and adolescent surgery. According to national clinical observations, varicocele is one of the most common surgical diseases among adolescent boys

and is diagnosed in approximately 12-18% of cases during preventive examinations [12, 13]. Ukrainian specialists note that late diagnosis and the use of traditional surgical approaches are often associated with recurrence and postoperative complications, which necessitates the introduction of modern minimally invasive treatment technologies [14, 15].

In China, numerous clinical and epidemiological studies have confirmed the high prevalence of varicocele among young men, particularly among patients seeking treatment for infertility [16]. Chinese researchers report that the incidence of varicocele in infertile men may reach 40%, highlighting the need for effective treatment strategies and improved diagnostic methods [17]. In recent years, Chinese surgical centers have increasingly adopted minimally invasive approaches, including microsurgical techniques and endovascular interventions, demonstrating favorable clinical outcomes and lower recurrence rates [18, 19].

In Uzbekistan, varicocele also represents a significant reproductive health problem for adolescents and young men. Surveys and studies in Samarkand indicate that the incidence of varicocele among adolescents is approximately 15% of men over the age of 11, with the condition being particularly common in the 14-16 age group [20]. Furthermore, experience shows that traditional surgical treatment methods in some cases fail to provide satisfactory radical treatment and are accompanied by a relatively high rate of recurrence and complications [21].

Given the large number of young patients and the potential impact on fertility and psychological well-being, the search for modern, safe, and effective methods for varicocele treatment in Uzbekistan is of great practical value [22]. Reducing complications and recurrence, as well as improving sperm quality, remain pressing issues, particularly when comparing traditional surgical

procedures with innovative minimally invasive techniques such as endovascular laser ablation of the testicular vein.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of minimally invasive surgical methods for varicocele treatment and to substantiate the feasibility of an individualized approach based on hemodynamic reflux type.

Materials and methods of research

The study was based on the results of surgical treatment of 127 patients with left-sided varicocele admitted to the surgical department of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology between 2019 and 2024.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the local Ethics Committee of Samarkand State Medical University (protocol № 13, year 2024). Written informed consent was obtained from all participants.

Patients were divided into two groups based on the surgical technique. From 2019 to 2021, 59 (46.4%) patients underwent conventional surgical procedures—the Ivanissevich procedure or the Palomo procedure—constituting the comparison group. From 2022 to 2024, 68 (53.5%) patients underwent minimally invasive procedures, such as endovascular laser ablation of the left testicular vein (EVLA LTV) and the Marmara procedure. These patients were assigned to the study group.

The degree of varicocele in patients was assessed in accordance with the classification of the World Health Organization (WHO 1993, 1997), which is an internationally recognized standard for stratifying the severity of the disease (Table 1).

Table 1

Distribution of patients by varicocele grade (WHO classification).

Degree of varicocele	Study groups								Total			
	Comparison group				Main group							
	initially		relapse		initially		relapse		initially		relapse	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
I	1	1.9	-	-	2	3.5	-	-	3	2.7	-	-
II	13	24.5	1	16.7	14	24.6	2	18.2	27	24.5	3	17.6
III	39	73.6	5	83.3	41	71.9	9	81.8	80	72.7	14	82.3
Total	53	100	6	100	57	100	11	100	110	100	17	100

All patients admitted with a confirmed diagnosis of varicocele were required to undergo a comprehensive set of clinical, laboratory, and instrumental studies aimed at a comprehensive assessment of the anatomical and functional state of the venous system of the scrotum, the identification of concomitant pathologies, as well as clarification of the severity of the disease and the possible impact on reproductive function.

In all study groups, patients underwent surgical treatment for varicocele. Since 2022, in our clinical practice, when choosing a surgical treatment strategy for varicocele, we have been using an individualized, differentiated approach

based on careful consideration of the clinical course of the disease and the hemodynamic type of venous reflux in each patient. Specifically, in all patients in the main study group with primary varicocele characterized by renospermatic type I venous reflux (33 patients, or 76.7% of the group), as well as in patients with a combined type with a predominance of renospermatic reflux (type IIIA, 10 patients, or 23.2%), endovascular laser ablation of the left testicular vein (EVLA LTV) was used as the primary intervention (see Table 2). Moreover, among these patients, 1 case of recurrent varicocele type I was recorded, which is 2.3% of the number of those operated on.

Table 2

Distribution of patients undergoing endovascular laser ablation (EVLA LTV).

Degree of varicocele	Hemodynamic type				Total	
	Type I		III A type			
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
1st degree	1	3.0	-	-	1	2.3
2nd degree	11	33.3	2	20.0	13	30.2
III degree	21	63.6	8	80.0	29	67.4
Total	33	100	10	100	43	100

Thus, the introduction of EVLA LTV into a complex of surgical procedures has significantly increased the effectiveness of treatment, reduced the invasiveness of the procedure and improved clinical outcomes in patients with various hemodynamic variants of varicocele.

The varicocele treatment method developed at our clinic-endovascular laser ablation of the left testicular vein and varicose veins of the left pampiniform plexus-is an innovative, minimally invasive technology based on a pathogenetic approach to correcting pathological venous reflux. This technique is aimed at selectively and effectively stopping abnormal blood flow in the testicular venous system, ensuring reliable elimination of the underlying cause of varicocele and significantly reducing the risk of postoperative complications and recurrence.

One of the key advantages of the proposed method is the high precision of local treatment of the left testicular vein, which avoids the left renal vein-a potential source of unwanted systemic and local effects-from the treatment area. This selective nature of the procedure ensures its high safety profile and minimal trauma, as well as shortens patient recovery time.

Endovascular laser ablation of the left testicular vein (EVLA LTV) was performed using a high-tech Biolitec LEONARDO MINI system with a 1470 nm wavelength and 12 watt power, manufactured in Germany (Fig. 1). This laser system ensured an optimal balance between ablation effectiveness and protection of surrounding tissue, thanks to the high absorption of laser radiation by water, which enabled uniform coagulative necrosis of the venous wall endothelium and subsequent stable closure of the affected vessel.



Fig. 1. Diode laser Biolitec LEONARDO MINI 1470 12 watt, Germany.

Surgical technique. The first stage of the procedure involves an ultrasound examination using Color Doppler mapping (CDM), which allows visualization of the varicose veins of the pampiniform plexus, measurement of their diameter, and assessment of the presence and extent of retrograde blood flow. The patient is positioned supine or slightly rotated to the side opposite the testicular vein approach, ensuring optimal visualization and access to the anatomical structures.

After treating the skin of the groin area and lower abdomen with an antiseptic solution and applying sterile surgical linen, ultrasound control is again performed to accurately localize the testicular vein and determine the puncture zone (Fig. 2).

To provide local anesthesia, 10-15 ml of 0.5% novocaine solution is injected subcutaneously into the

external inguinal ring. Next, under Doppler ultrasound guidance, a percutaneous puncture of the testicular vein is performed in the external inguinal ring, followed by insertion of a 5-6 Fr venous introducer (Fig. 3).

A laser light guide, typically a 1470 nm diode laser with a radial or annular emitting tip, is inserted through the introducer into the vein lumen. A solution consisting of 0.5% novocaine, isotonic sodium chloride solution, and adrenaline is infiltrated into the perivascular tissue surrounding the vein. The primary goals of this injection are adequate anesthesia, creation of a thermal cushion for the surrounding tissue, and induced vein constriction to ensure tight contact between the light guide and the venous wall.



Fig. 2. Repeated Ultrasound control of the localization of the testicular vein and puncture site.



Fig. 3. A laser light guide is inserted into the lumen of the vein.

Under continuous ultrasound guidance, the fiber optic cable is slowly withdrawn retrogradely while laser energy is applied. The traction speed is typically 1-2 mm/s. The energy generation protocol includes the following parameters: wavelength – 1470 nm, energy density – 60-100 J/cm. Laser radiation induces coagulative necrosis of the endothelium, resulting in aseptic oblitative adhesion of the venous walls and cessation of pathological blood flow.

Upon completion of the procedure, the fiber optic cable and introducer are removed, the puncture channel is compressed, and a sterile aseptic dressing is applied. The final step is a follow-up ultrasound examination to confirm successful obliteration of the testicular vein, the absence of residual blood flow, and to rule out complications (hematomas, deep vein thrombosis, etc.).

The early recovery period is generally uneventful. The patient is observed for 1-2 hours and then discharged the same day.

The use of EVLA LTV for varicoceles, compared to traditional methods (such as open varicocelectomy according to Ivanisevich or Palomo), demonstrates a number of significant clinical and technical advantages.

Among the most significant are: less invasiveness of the procedure, no need for laparoscopic or microscopic equipment, and minimized risk of damage to the testicular artery and lymphatic vessels.

In the main group of patients, 25 patients (36.8%) suffered from iliotesticular (type II) and mixed pathological venous reflux with a predominance of the ileotesticular hemodynamic variant (type IIIB). In this category of patients, subinguinal selective microsurgical varicocelectomy was performed using the Marmaraa technique (see Table 3). The choice of this procedure was based on hemodynamic characteristics: during endovascular laser ablation of the left testicular vein (EVLA LTV), branches of the pampiniform plexus, which flow directly into the iliac vein, remained unaffected by the laser beam. Among the patients operated on using this method, 10 patients (40.0%) had a recurrent form of varicocele, which also predetermined the need for a microsurgical technique.

At this stage of the surgical intervention, magnifying optical systems with a magnification factor of 3.5 and 4.5 times were actively used, which ensured high accuracy and detail in the visualization of anatomical structures.

Table 3

Distribution of patients treated with Marmaraa microsurgical varicocelectomy.

Degree of varicocele	Hemodynamic type								Total	
	Primary				Varicocele recurrence					
	Type II		III B type		Type II		III B type			
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
1st degree	-	-	1	16.7	-	-	-	-	1	4.0
2nd degree	1	11.1	1	16.7	1	33.3	-	-	3	12.0
III degree	8	88.9	4	66.7	2	66.7	7	100	21	84.0
Total	9	100	6	100	3	100	7	100	25	100

The study was conducted in accordance with the fundamental principles of bioethics and international ethical standards for medical research involving human subjects. The study was carried out in compliance with the provisions of the World Medical Association's Declaration of Helsinki (2013). The study protocol was reviewed and approved by the local ethics committee of Samarkand State Medical University (No. 079, 2024). All patients were informed of the aims and methods of the study and signed a voluntary informed consent form to participate in the study and undergo surgical treatment. The confidentiality of patients' personal data was fully maintained at all stages of the study.

Statistical analysis of the data was performed using methods of variational statistics, employing the SPSS Statistics software package (version 26.0) and Microsoft Excel. Quantitative indicators are presented as mean values (M) and standard deviation ($\pm$ SD). The Student's t-test was used to compare quantitative indicators between groups. Qualitative indicators were analysed using the chi-square (χ^2) test. Differences between indicators were considered statistically significant at a significance level of $p < 0.05$.

This work was carried out as part of the research project «Improving methods of diagnosis and surgical treatment of diseases of the genitourinary system using modern minimally invasive technologies», conducted at the Department of Surgery, Endoscopy and Anaesthesiology-Resuscitation of the Faculty of Postgraduate Education at Samarkand State Medical University. Research project duration: 2022-2026.

Research results and discussion

Improved tactical approaches to surgical treatment of varicocele, optimized surgical techniques, and reduced procedural invasiveness have had a significant positive impact on the immediate clinical outcomes of this patient population. Specifically, compared to the period 2019-2021, a significant reduction in the incidence of postoperative complications was observed-from 18.6% to 2.9% (Table 4). Among the reported complications, pain and discomfort in the scrotum were significantly less frequent (a 2-fold decrease), as were testicular hypotrophy and hydrocele (a 5-fold decrease). Serious complications such as postoperative bleeding and surgical wound infection were completely absent.

Table 4

Frequency of postoperative complications in patients after varicocelectomy.

Type of complication	Group of patients								Total, n=127	
	Comparison group				Main group					
	Ivanissevich operation (n=41)		Operation Palomo (n=18)		EVLA LTV (n=43)		Operation Marmara (n=25)			
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Pain and discomfort in the scrotum area	1	2.4	1	5.5	1	2.3*	1	4.0*	4	3.1
Testicular hypotrophy	1	2.4	1	5.5	-	-	-	-	2	1.6
Hydrocele	2	4.9	1	5.5	-	-	-	-	3	2.4
Bleeding	1	2.4	-	-	-	-	-	-	1	0.8
Suppuration of a postoperative wound	1	2.4	1	5.5	-	-	-	-	2	1.6
Temperature increase	1	2.4	-	-	-	-	-	-	1	0.8
Total complications	7	17.1	4	11.5	1	2.3*	1	4.0*	13	10.2
Number of patients with complications	4	9.7	3	16.7	1	2.3	1	4.0	9	7.1
Total complications in the study groups	11		18.6		2		2.9			

Note: * – differences relative to the comparison group data are significant (* – $P < 0.05$, * – $P < 0.001$).

The long-term outcomes of surgical treatment for varicocele were analyzed in 98 of 127 patients (77.2%) who underwent surgery. One of the key criteria for assessing long-term outcomes was the varicocele recurrence rate,

as this indicator directly reflects the surgical completeness and effectiveness of the intervention. During the recurrence analysis, special attention was paid to the hemodynamic characteristics of pathological venous reflux, classified

according to Coolsaet (1980), to identify a possible correlation between the type of reflux and the risk of recurrence.

True varicocele recurrence was diagnosed in 10 of 98 patients (10.2%) followed up in the late postoperative period. Notably, in the cohort of patients operated on between 2019 and 2021, the recurrence rate was 19.0%. This may be due to the technical peculiarities of the procedures performed at this stage and the lack of a personalized approach to choosing treatment strategies.

A reduction in the recurrence rate to 3.6% in the subsequent observation period was made possible by the introduction of a set of preventive measures, including mandatory preoperative determination of the hemodynamic type of varicocele, a more precise selection of surgical tactics, as well as the introduction of innovative technologies such as endovascular laser ablation (EVLA) of the testicular vein and varicose veins of the pampiniform plexus.

An analysis of the obtained results allows us to draw the important conclusion that endovascular laser ablation of the testicular vein offers several significant advantages over traditional techniques, including laparoscopic varicocelectomy and the Palomo approach. The advantages of EVLA include, first and foremost, a significantly lower recurrence rate, high precision in targeting pathologically altered vessels, minimal invasiveness, and low trauma. This method ensures selective vein obliteration while preserving intact vessels and lymphatic structures, significantly reducing the risk of complications such as hydrocele and arterial damage.

The results of the present study demonstrate that the use of minimally invasive technologies in the surgical treatment of varicocele significantly improves clinical outcomes compared with traditional open surgical techniques. The introduction of an individualized surgical strategy based on the hemodynamic type of venous reflux allowed for a rational selection of the most appropriate intervention method and contributed to a significant reduction in postoperative complications and recurrence rates [23, 24].

According to numerous international studies, microsurgical varicocelectomy and endovascular techniques are currently considered the most effective and safe methods for the treatment of varicocele. In particular, microsurgical subinguinal varicocelectomy according to the Marmara technique has been reported to demonstrate the lowest recurrence and complication rates due to improved visualization of the spermatic cord structures and preservation of lymphatic vessels and the testicular artery. Similar findings have been reported in several meta-analyses, which indicate that microsurgical approaches provide superior outcomes compared with traditional open procedures such as the Ivanissevich or Palomo operations [25].

The results obtained in our study are consistent with previously published data demonstrating the advantages of minimally invasive technologies. The incidence of postoperative complications in our cohort decreased from 18.6% in patients who underwent traditional surgical treatment to 2.9% after the introduction of minimally invasive techniques. Such a reduction may be explained by lower surgical trauma, better visualization of anatomical

structures, and more precise correction of pathological venous reflux [26, 27].

Another important finding of the present study is the significant decrease in the recurrence rate of varicocele from 19.0% to 3.6% following the implementation of a differentiated treatment strategy. Previous studies have shown that recurrence of varicocele is often associated with incomplete ligation of venous collaterals or insufficient identification of the hemodynamic type of reflux. In this regard, the use of preoperative Doppler ultrasound examination and classification of reflux according to Coolsaet allows for more accurate planning of surgical tactics [28].

Endovascular laser ablation of the left testicular vein represents a relatively new minimally invasive technique that has demonstrated promising clinical outcomes. This method allows selective obliteration of the pathological venous segment while minimizing the risk of damage to surrounding anatomical structures. In addition, the procedure can be performed under local anesthesia and is associated with a shorter recovery period, which is particularly important for adolescents and young men [29].

Thus, the obtained results confirm that the integration of modern minimally invasive technologies with an individualized hemodynamic approach significantly improves the effectiveness of varicocele treatment. These findings support the feasibility of wider implementation of such methods in clinical practice for the management of varicocele in adolescents and young men.

Conclusions

1. The use of minimally invasive technologies such as endovascular laser ablation of the left testicular vein and microsurgical Marmara varicocelectomy allows an individualized surgical strategy based on the hemodynamic type of venous reflux.
2. The implementation of minimally invasive methods significantly reduced postoperative complications from 18.6% to 2.9%.
3. The recurrence rate decreased from 19.0% to 3.6%, indicating a higher effectiveness of modern surgical techniques.
4. Minimally invasive approaches improve clinical outcomes and shorten the postoperative rehabilitation period in patients with varicocele.

Prospects for further research. Further research should focus on expanding the clinical evaluation of minimally invasive techniques for the treatment of varicocele, particularly endovascular laser ablation of the testicular vein. Multicenter prospective studies with larger patient cohorts and longer follow-up periods are required to confirm the long-term effectiveness, safety, and reproducibility of this method in different clinical settings.

Another important direction for future investigations is the detailed assessment of reproductive outcomes after surgical treatment. Special attention should be paid to the dynamics of semen parameters, hormonal status, and fertility rates in patients undergoing different minimally invasive procedures. Comparative studies between

endovascular laser ablation, microsurgical varicocelectomy, and other modern endovascular techniques may help determine the optimal treatment strategy for various hemodynamic types of varicocele.

In addition, further studies should explore the potential role of advanced imaging technologies and intraoperative navigation methods for improving the accuracy of diagnosing venous reflux patterns and planning individualized surgical interventions. The integration of modern diagnostic tools with personalized surgical approaches may further reduce recurrence rates and postoperative complications, thereby improving long-term reproductive outcomes and quality of life in patients with varicocele.

Contribution of co-authors to the preparation of materials for the scientific article: K. Rakhmanov – supervision of the research, data interpretation, manuscript editing; J. Rakhimov – study design, data collection, manuscript preparation; N. Khikmatova – analysis of

clinical results, scientific consultation; N. Kurbonov – supervision of the research, data interpretation, manuscript editing.

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

Use of Artificial Intelligence. Artificial intelligence tools were used during the preparation of this manuscript to assist with linguistic editing, improvement of the English language, and structuring of the text. The use of AI was limited to language refinement and did not influence the scientific design of the study, data collection, statistical analysis, interpretation of results, or the conclusions of the research. All scientific content and final responsibility for the manuscript remain with the authors.

Funding. The study was performed without external funding.

References:

1. Lomboy JR, Coward RM. The Varicocele: Clinical Presentation, Evaluation, and Surgical Management. *Semin Intervent Radiol.* 2016;33(3):163-9. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0036-1586143> PMID: 27582602; PMCID: PMC5005075.
2. Zavattaro M, Ceruti C, Motta G, Allasia S, Marinelli L, Di Bisceglie C, et al. Treating varicocele in 2018: current knowledge and treatment options. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(12):1365-75. DOI: <http://doi.org/10.1007/s40618-018-0952-7> PMID: 30284221.
3. Maheshwari A, Muneer A, Lucky M, Mathur R, McEleny K; British Association of Urological Surgeons and the British Fertility Society. A review of varicocele treatment and fertility outcomes. *Hum Fertil (Camb).* 2022;25(2):209-16. DOI: <http://doi.org/10.1080/14647273.2020.1785117> PMID: 32635774.
4. Owen RC, McCormick BJ, Figler BD, Coward RM. A review of varicocele repair for pain. *Transl Androl Urol.* 2017;6(Suppl 1):S20-9. DOI: <http://doi.org/10.21037/tau.2017.03.36> PMID: 28725614; PMCID: PMC5503918.
5. Shridharani A, Owen RC, Elkelany OO, Kim ED. The significance of clinical practice guidelines on adult varicocele detection and management. *Asian J Androl.* 2016;18(2):269-75. DOI: <http://doi.org/10.4103/1008-682X.172641> PMID: 26806081; PMCID: PMC4770498.
6. Roque M, Esteves SC. A systematic review of clinical practice guidelines and best practice statements for the diagnosis and management of varicocele in children and adolescents. *Asian J Androl.* 2016;18(2):262-8. DOI: <http://doi.org/10.4103/1008-682X.169559> PMID: 26680032; PMCID: PMC4770497.
7. Freeman S, Bertolotto M, Richenberg J, Belfield J, Dogra V, Huang DY, et al. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. *European radiology.* 2020;30(1):11-25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06280-y> PMID: 35118839; PMCID: PMC9482861.
8. Su JS, Farber NJ, Vij SC. Pathophysiology and treatment options of varicocele: an overview. *Andrologia.* 2021;53(1): e13576. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.13576>
9. Agarwal A, Finelli R, Durairajanayagam D, Leisegang K, Henkel R, Salvio G, et al. Comprehensive analysis of global research on human varicocele: a scientometric approach. *World J Mens Health.* 2022;40(4):636-52. DOI: <http://doi.org/10.5534/wjmh.210202> PMID: 35118839; PMCID: PMC9482861.
10. Takács T, Szabó A, Kopa Z. Recent trends in the management of varicocele. *Journal of Clinical Medicine.* 2025;14(15):5445. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14155445> PMID: 40807066; PMCID: PMC12347406.
11. Marmar JL. The evolution and refinement of varicocele treatment: a historical perspective. In: Goldstein M, Schlegel PN, editors. *Varicocele and Male Infertility: A Complete Guide.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 3-16. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-79102-9_1
12. Digtar VA, Vernihora DG, Zavorotnya YV, Gladkiy AP, Kaminska MO. Application of Near-infrared reflectance spectroscopy in the diagnosis of varicocele in children and adolescents. *Medical perspectives.* 2024(1):101-8. DOI: <http://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.1.300597>
13. Vernihora DH, Dihtiar VA. Modern approaches to the surgical treatment of varicocele in childhood. *Childs Health.* 2021;16(8):537-40. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.8.2021.248709>
14. Basadonna LM, Passarelli F, Fulgheri I, Sorba E, Graps G, Ciamarra F, et al. Preoperative Varicocele Severity and Sperm Concentration Are Associated with Absence of Internal Spermatic Vein Reflux in Patients Undergoing Varicocele Embolization: Results from A Cross-Sectional Study. *The World Journal of Men's Health.* 2025. DOI: <https://dx.doi.org/10.5534/wjmh.250180> PMID: 41047365.
15. Hotiur O, Kocherzhat O, Vasilechko M, Vakalyuk I. The influence of the histo- and ultrastructure on the reproductive function in man 22-35 years at Varicocele. *Georgian Medical News.* 2020;303:45-8. PMID: 32841179
16. Xiao-Bin G, Fang-Lei W, Hui X, Cheng Y, Zhi-Xuan C, Zhi-Peng H, et al. The association between body mass index and varicocele: A meta-analysis. *Int Braz J Urol.* 2021;47(1):8-19. DOI: <http://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0210> PMID: 32271509; PMCID: PMC7712683.
17. Li R, Liu J, Li Y, Wang Q. Effect of somatometric parameters on the prevalence and severity of varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):11. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12958-021-00695-3> PMID: 33472653; PMCID: PMC7816346.

18. Gong P, Shen J, Yang Y, Xue D, Lu H, Zhuang Q, et al Knowledge, Attitude, and Practice Toward Varicocele in Patients with Varicoceles: A Cross-Sectional Study in Chinese Patients. *Int J Gen Med.* 2024;17:3423-32. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S471004> PMID: 39130488; PMCID: PMC11317042.
19. Bao B, Ke M, Guo J, Pan Z, Huang H, Ke Z, et al. Bibliometrics and visualisation analysis of literature on varicocele: From 2002 to 2021. *Andrologia.* 2022;54(10): e14537. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.14537> PMID: 35920088.
20. Shomarufov A, Bozhedomov V, Fozilov A, Abbosov S, Abdurakhimova L. Sperm DNA Fragmentation in Infertile Men With Varicocele: Clinical Epidemiology and Comparative Assessment of Microsurgical Varicocelectomy and Antioxidant Therapy. *Frontiers in Bioscience-Scholar.* 2025;17(3):33393. DOI: <https://doi.org/10.31083/FBS33393>
21. Shamsiev A, Shamsiev J, Makhmudov Z, Daniyarov E. Analysis of the results of different methods of surgical treatment of varicocele. *Norwegian Journal of development of the International Science.* 2024;146:82-7. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14499262>
22. Shomarufov A, Akilov F, Mukhtarov S. Contemporary challenges and advanced technologies in the management of subfertile men with varicocele. *Rev Int Androl.* 2024;22(3):9-15. DOI: <http://doi.org/10.22514/j.androl.2024.017>
23. Tatem AJ, Brannigan RE. The role of microsurgical varicocelectomy in treating male infertility. *Transl Androl Urol.* 2017;6(4):722-9. DOI: <http://doi.org/10.21037/tau.2017.07.16> PMID: 28904905; PMCID: PMC5583050.
24. Warli SM, Nabil RA, Kadar DD, Prapiska FF, Siregar GP. A comparison between the efficacy and complication of laparoscopic and microsurgical varicocelectomy: Systematic review and meta-analysis. *Urol Ann.* 2024;16(2):113-9. DOI: http://doi.org/10.4103/ua.ua_3_23 PMID: 38818427; PMCID: PMC11135350.
25. Al-Kandari AM, Khudair A, Araf A, Zanaty F, Ezz A, El-Shazly M. Microscopic subinguinal varicocelectomy in 100 consecutive cases: Spermatic cord vascular anatomy, recurrence and hydrocele outcome analysis. *Arab J Urol.* 2018;16(1):181-7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.aju.2017.12.002> PMID: 29713549; PMCID: PMC5922226.
26. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl.* 2009;30(1):33-40. DOI: <http://doi.org/10.2164/jandrol.108.005967> PMID: 18772487.
27. Wang J, Xia SJ, Liu ZH, Tao L, Ge JF, Xu CM, et al. Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis. *Asian J Androl.* 2015;17(1):74-80. DOI: <http://doi.org/10.4103/1008-682X.136443> PMID: 25248652; PMCID: PMC4291882.
28. Bertolotto M, Cantisani V, Drudi FM, Lotti F. Varicocele. Classification and pitfalls. *Andrology.* 2021;9(5):1322-30. DOI: <http://doi.org/10.1111/andr.13053> PMID: 34038625; PMCID: PMC8596817.
29. Mongioi LM, Mammìno L, Compagnone M, Condorelli RA, Basile A, Alamo A, et al. Effects of Varicocele Treatment on Sperm Conventional Parameters: Surgical Varicocelectomy Versus Sclerotherapy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(3):396-404. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00270-018-2136-4> PMID: 30519724.

ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВАРИКОЗНОГО РОЗШИРЕННЯ НА ОСНОВІ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ ТА ЗАСТОСУВАННЯ МІНІМАЛЬНО ІНВАЗИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

К. Рахманов¹, Дж. Рахімов², Н. Хікматова³, Н. Курбонов⁴

Самаркандський обласний кардіологічний диспансер¹
(м. Самарканд, Узбекистан),

Самаркандський державний медичний університет²
(м. Самарканд, Узбекистан),

Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіні³
(м. Бухара, Узбекистан),

Кашкадар'янський обласний департамент охорони здоров'я⁴
(м. Кашкадар'янська область, Узбекистан)

Резюме.

Варикозне розширення вен є однією з найпоширеніших причин чоловічого безпліддя та діагностується приблизно у 15% загальної чоловічої популяції та до 35% чоловіків з первинним безпліддям. Пошук ефективних та мінімально травматичних хірургічних підходів залишається актуальною проблемою в сучасній урології та андрології.

Мета. Оцінити клінічну ефективність та безпеку сучасних малоінвазивних хірургічних методик лікування варикозного розширення вен з використанням індивідуального підходу, заснованого на гемодинамічному типі венозного рефлюксу.

Матеріали та методи. Ретроспективне дослідження включало 127 пацієнтів з лівостороннім варикозним розширенням вен, які перенесли оперативне лікування в період з 2019 по 2024 рр. у Самаркандському відділенні Республіканського спеціалізованого науково-практичного медичного центру кардіології. Пацієнти були розділені на дві групи у залежності від техніки хірургічного втручання. Група порівняння (n=59) перенесла традиційні операції (Іваніссевича або Палома), тоді як основна група (n=68) отримала малоінвазивне лікування, що включало ендovasкулярну лазерну абляцію лівої яєчкової вени та мікрохірургічну варикозну вену Мармара. Дослідження проводилося відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2013 р.). Протокол дослідження був розглянутий та схвалений місцевим етичним комітетом Самаркандського державного медичного університету (Протокол № 079, 2024). Всі пацієнти були проінформовані про цілі та методи дослідження та підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні та проходження хірургічного лікування. Конфіденційність персональних даних пацієнтів була повністю збережена на всіх етапах дослідження. Статистичний аналіз даних проводився методами варіаційної статистики з використанням пакету програм SPSS Statistics (версія 26.0) та Microsoft Excel. Кількісні показники представлені у вигляді середніх значень (M) та стандартного відхилення ($\pm$ SD). Ця робота була виконана в рамках дослідницького проекту «Удосконалення методів діагностики та хірургічного лікування захворювань сечостатевої системи з використанням сучасних малоінвазивних технологій», що проводиться на кафедрі хірургії, ендоскопії та анестезіології-реаніматології факультету післядипломної освіти Самаркандського державного медичного університету, термін виконання 2022-2026 рр.

Результати. Впровадження мінімально інвазивних технологій суттєво зменшило післяопераційні ускладнення з 18,6% до 2,9% і частоту рецидивів з 19,0% до 3,6%. Крім того, пацієнти продемонстрували покращення клінічних результатів і короткий час одужання. Отримані результати підтверджують, що інтеграція сучасних малоінвазивних технологій з індивідуалізованим гемодинамічним підходом значно покращує ефективність лікування варикозного розширення вен. Ці результати обґрунтовують доцільність ширшого впровадження таких методів у клінічну практику для лікування варикозного розширення вен у підлітків та молодих чоловіків.

Висновок. Мінімально інвазивні методи в поєднанні з індивідуальною хірургічною стратегією, заснованою на типі гемодинамічного рефлюксу, значно покращують результати лікування та зменшують рецидиви варисоселю.

Ключові слова: варикозне розширення вен; ендovasкулярна лазерна абляція; техніка Мармара; малоінвазивна хірургія; венозний рефлюкс.

Contact information:

Kosim Rakhmanov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery, Endoscopy, and Anesthesiology-Reanimatology, Faculty of Postgraduate Education, Samarkand State Medical University (Samarkand, Republic of Uzbekistan)

e-mail: qosim_raxmanov@sammu.uz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-504X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219193715>

Jonibek Rakhimov – Cardiac Surgeon, Samarkand Regional Cardiology Dispensary, Samarkand, Uzbekistan.

e-mail: rahimovzonibek2@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4683-6821>

Nigina Khikmatova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina (Bukhara, Uzbekistan)

e-mail: nigina75@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5986-1102>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57410167000>

Nizom Kurbonov – Head of the Kashkadarya Regional Health Department, Kashkadarya Region, Republic of Uzbekistan. PhD, Associate Professor.

e-mail: nizomkurbonov86@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9226-1786>

Контактна інформація:

Рахманов Косім Ерданович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри хірургії, ендоскопії та анестезіології - реаніматології факультету післядипломної освіти Самаркандського державного медичного університету (м. Самарканд, Республіка Узбекистан)

e-mail: qosim_raxmanov@sammu.uz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-504X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57219193715>

Рахімов Жонібек Ілхмович – лікар-кардіохірург Самаркандського обласного кардіологічного диспансеру (м. Самарканд, Узбекистан)

e-mail: rahimovzonibek2@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4683-6821>

Хікматова Нігіна Ізатуллаївна – д. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №3 Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіні (м. Бухара, Узбекистан)

e-mail: nigina75@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5986-1102>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57410167000>

Курбанов Низом Азізович – PhD, доцент, начальник Кашкадар'їнського обласного управління охорони здоров'я (Кашкадар'їнська область, Узбекистан)

e-mail: nizomkurbonov86@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9226-1786>

Received by the editorial office: 10 January 2026.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



УДК: 616.147.3-007.64(616-085+ 615.849.19)

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.23

EFFICACY OF ENDOVENOUS LASER ABLATION IN THE TREATMENT OF VENOUS TROPHIC ULCERS

U. Khamdamov^{1,2,3}, M. Abdurakhmanov^{2,3},
N. Mirmukhamedov⁴

Bukhara branch of the Republican Scientific Centre for
Emergency Medical Care¹, Varikoz OFF – Bukhara Laser
Centre clinic for modern laser phlebology², Bukhara State
Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino³
(Bukhara, Uzbekistan),
Samarkand State Medical University⁴
(Samarkand, Uzbekistan)

Summary.

Venous trophic ulcers represent a severe complication of chronic venous insufficiency, characterised by a protracted clinical course, frequent recurrences, and substantial impairment of patients' quality of life.

Study Objective. *To evaluate the clinical efficacy of endovenous laser ablation in the combined treatment of trophic ulcers of venous aetiology.*

Materials and Methods. *The study enrolled 60 patients with venous trophic ulcers, allocated to a study group (endovenous laser ablation combined with conservative therapy) and a control group (conservative therapy alone). The primary outcomes assessed were ulcer healing time, pain intensity dynamics (Visual Analogue Scale), recurrence rate, and quality-of-life indices (VEINES-QOL). The study was conducted in accordance with the ethical principles governing biomedical research involving human subjects, as set forth in the Declaration of Helsinki (1964-2013), the ICH GCP guidelines (1996), and EEC Directive No. 609 (24 November 1986). Statistical analysis was carried out using SPSS 25.0. The study was conducted under the planned research programmes of the relevant departments of Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino and Samarkand State Medical University.*

Results. *The mean ulcer healing time in the study group was 5.2 ± 1.3 weeks, compared with 8.7 ± 2.1 weeks in the control group ($p < 0.001$). The recurrence rate over 6 months was 6.7% and 26.7%, respectively ($p = 0.03$). A statistically significant reduction in pain intensity and improvement in quality of life were recorded in the study group. The findings confirm the high efficacy of endovenous laser ablation in the combined treatment of trophic ulcers of venous aetiology. Elimination of pathological venous reflux – the principal pathogenetic driver of trophic ulcer development – by means of endovenous laser ablation normalises venous haemodynamics, thereby establishing conditions favourable for tissue regeneration and restoration of skin integrity. Adjunctive local wound therapy and compression treatment further enhance clinical outcomes and patients' quality of life. Endovenous laser ablation markedly accelerates ulcer healing, reduces pain intensity, and lowers recurrence rates relative to conventional conservative approaches.*

Conclusions. *Endovenous laser ablation constitutes a highly effective component of combined treatment for venous trophic ulcers, accelerating wound healing and reducing recurrence rates.*

Keywords: *Endovenous Laser Ablation; Trophic Ulcers; Chronic Venous Insufficiency; Venous Reflux; Compression Therapy.*

Introduction

Chronic venous insufficiency (CVI) is a prevalent condition characterised by impaired venous circulation in the lower extremities [1-3]. Among its most severe and socially significant complications are trophic ulcers, which develop as a consequence of prolonged venous stasis and result in destruction of the skin and underlying tissues. Trophic ulcers follow a protracted clinical course, resist healing, recur frequently, and substantially impair patients' quality of life [4, 5].

Conventional treatment modalities – encompassing local wound therapy, compression treatment, and general measures – frequently prove insufficient, as they do not address pathological venous reflux, the primary pathogenetic mechanism. Persistent impairment of venous outflow consequently leads to disease progression and associated complications [6-8].

Endovenous laser ablation (EVLA) – a minimally invasive technique that occludes affected varicose veins intraluminally by means of laser energy – has gained widespread adoption in the practice of vascular surgeons

and phlebologists. By effectively eliminating pathological reflux, EVLA normalises venous haemodynamics and promotes trophic ulcer healing [9, 10].

Relative to conventional phlebectomy, EVLA offers several advantages: high clinical efficacy, minimal tissue trauma, no requirement for general anaesthesia, a short rehabilitation period, and a low recurrence rate [11]. Its application in patients with trophic ulcers has expanded considerably in recent years, warranting a more rigorous analysis of outcomes and a systematic comparison with traditional therapeutic approaches [12, 13].

Despite the accumulated clinical experience, key questions regarding the optimal indications for EVLA, the timeline of ulcer healing following the procedure, and the criteria for efficacy assessment remain unresolved [14, 15]. The present study aimed at a comprehensive evaluation of EVLA efficacy in patients with trophic ulcers of venous origin, encompassing both immediate and long-term clinical outcomes [16, 17].

The incorporation of EVLA into the combined treatment of patients with trophic ulcers of venous

aetiology reduces healing time, lowers recurrence rates, and improves clinical outcomes. Beyond the ablative procedure itself, the combined approach encompasses contemporary local wound therapy, compression treatment, and pharmacological support [18].

Study Objective. To evaluate the clinical efficacy of endovenous laser ablation in the combined treatment of venous trophic ulcers.

Materials and Methods

A total of 60 patients with trophic ulcers of venous aetiology, receiving outpatient treatment at the Bukhara branch of the Republican Scientific Centre for Emergency Medical Care and the Varikoz OFF – Bukhara Laser Centre clinic of contemporary laser phlebology between 2023 and 2025, were examined and treated. The study was conducted in accordance with the ethical principles governing biomedical research involving human subjects, as set forth in the Declaration of Helsinki (1964-2013), the ICH GCP guidelines (1996), and EEC Directive No. 609 (24 November 1986). All participants were informed of the study objectives, organisation, and methods, and provided written voluntary informed consent to participate in a fully anonymised study. Patients were allocated to two groups of 30 participants each:

1. *Study group (n = 30):* received combined treatment comprising endovenous laser ablation (EVLA) together with conventional modalities (local wound therapy, compression treatment, and pharmacological support).

2. *Control group (n = 30):* received standard conservative treatment, including local ulcer care, compression therapy, and venoactive pharmacotherapy, without EVLA.

3. Inclusion Criteria:

- Confirmed chronic venous insufficiency with pathological venous reflux established by duplex ultrasonography.

- Trophic ulcer of the lower extremity with a surface area not exceeding 10 cm².

- Patient age between 40 and 75 years.

- Absence of severe comorbidities affecting wound healing (including uncontrolled diabetes mellitus, connective tissue disorders, and severe lower-extremity ischaemia).

4. Exclusion Criteria:

- Trophic ulcers of non-venous aetiology (arterial or diabetic).

- Active inflammatory processes or acute infections.

- Coagulation disorders or other contraindications to laser therapy.

EVLA Technique:

Endovenous laser ablation was carried out using the LAKHTA-MILON diode laser (Russia) at a wavelength of 1470 nm (Figure 1). The procedure was carried out on an outpatient or day-case basis under ultrasound guidance and sterile conditions. Following venous access via a small puncture, a laser fibre was introduced into the venous lumen; laser energy was then applied to induce coagulation and subsequent occlusion of the treated vein.



Figure 1. The LAKHTA-MILON laser system for phlebological procedures.

Local Wound Therapy. Local treatment comprised wound debridement, application of antiseptic and antibacterial agents, and use of advanced dressings incorporating hydrogels and sorbents to promote optimal healing conditions. Dressing changes were carried out daily or on alternate days according to wound status.

Compression Therapy. Compression constituted a mandatory component of treatment, with Class II compression applied by means of elastic bandages or medical compression hosiery. Compression therapy was initiated following resolution of acute inflammatory signs and assessment of individual patient tolerability.

Efficacy Assessment. Treatment outcomes were evaluated by dynamic monitoring of ulcer epithelialisation rate, wound surface area measurement by planimetry, and surveillance for recurrence over a 6-month follow-up period. Patient-reported outcomes were additionally recorded, encompassing pain intensity rated on the Visual Analogue Scale and quality of life assessed by the VEINES-QOL/Sym questionnaire.

Statistical Analysis. Data were analysed using the SPSS 25.0 statistical software package, with means and standard deviations calculated for all continuous variables. Between-group comparisons were carried out by Student's independent-samples t-test, with statistical significance set at $p < 0.05$.

Table 1

Baseline clinical and demographic characteristics of patients in the study and control groups.

Characteristic	Study group (EVLA) (n=30)	Control group (conservative therapy) (n=30)	p-value
Mean age, years	58.4 ± 8.7	57.9 ± 9.1	0.78
Male sex, n (%)	18 (60%)	17 (56.7%)	0.79
Mean ulcer surface area, cm ²	6.3 ± 2.1	6.5 ± 2.3	0.68
Ulcer duration, months	7.2 ± 3.4	7.5 ± 3.7	0.71
Venous reflux, n (%)	30 (100%)	30 (100%)	-
Comorbidities:			
– Arterial hypertension, n (%)	12 (40%)	13 (43.3%)	0.79
– Diabetes mellitus, n (%)	5 (16.7%)	4 (13.3%)	0.71

Results

Clinical parameters and ulcer healing dynamics were analysed in both patient groups – those receiving combined treatment incorporating EVLA and those managed conservatively without laser intervention.

The mean ulcer healing time in the study group was 5.2 ± 1.3 weeks, a statistically significant reduction relative to the control group, where healing time reached 8.7 ± 2.1 weeks ($p < 0.001$). Complete epithelialisation by week 12 was observed in 83.3% of study group patients, compared with 53.3% in the control group ($p = 0.02$).

The 6-month recurrence rate following treatment completion was markedly lower in the study group at 6.7%, compared with 26.7% in the control group ($p = 0.03$), indicating a sustained beneficial effect of EVLA incorporation into combined therapy.

Study group patients additionally reported substantial reduction in pain intensity. Mean pain scores on the Visual Analogue Scale were comparable between the groups at baseline – 6.8 ± 1.2 and 6.9 ± 1.1 points,

respectively ($p = 0.85$). At treatment completion, pain intensity decreased to 2.1 ± 0.9 in the study group, whereas pain remained considerably more pronounced in the control group at 4.5 ± 1.3 ($p < 0.001$).

Quality-of-life assessment by the VEINES-QOL questionnaire revealed substantial improvement in study group patients, with a mean score increment of $+15.4 \pm 4.2$, compared with a less pronounced gain of $+7.8 \pm 3.7$ in the control group ($p < 0.001$). These findings reflect the clinical efficacy of treatment alongside an improvement in patients' general wellbeing and functional capacity.

Local wound therapy and compression treatment, applied in both groups, supported favourable wound healing conditions; however, their efficacy was considerably augmented when combined with EVLA.

The totality of the findings thus confirms the high efficacy of EVLA in the combined treatment of trophic ulcers of venous aetiology, manifested as accelerated healing, reduced pain intensity, lower recurrence rates, and improved quality of life (Figure 1, Figure 2).



Figure 2. Clinical presentation of a venous trophic ulcer prior to EVLA.



Figure 3. Clinical presentation of a venous trophic ulcer following EVLA.

Table 2

Comparative clinical outcomes of trophic ulcer treatment in the study and control groups.

Outcome measure	Study group (EVLA) (n=30)	Control group (conservative therapy) (n=30)	p-value
Mean ulcer healing time, weeks	5.2 ± 1.3	8.7 ± 2.1	< 0.001
Complete epithelialisation by week 12, %	83.3%	53.3%	0.02
Recurrence rate at 6 months, %	6.7%	26.7%	0.03
Pain intensity (VAS) at baseline	6.8 ± 1.2	6.9 ± 1.1	0.85
Pain intensity (VAS) at treatment completion	2.1 ± 0.9	4.5 ± 1.3	< 0.001
Quality-of-life improvement (VEINES-QOL), points	$+15.4 \pm 4.2$	$+7.8 \pm 3.7$	< 0.001

Trophic ulcers of venous aetiology remain among the most challenging problems in vascular surgery and phlebology. The available treatment modalities have not eliminated the problem of protracted healing and frequent recurrences, which continue to limit the efficacy of conventional approaches and necessitate the development of more effective therapeutic strategies [19, 20].

The findings of this study confirm the high efficacy of EVLA as a key component of combined treatment for trophic ulcers of venous origin. By eliminating the principal pathogenetic mechanism – pathological venous reflux – EVLA substantially normalises venous outflow and establishes favourable conditions for ulcer healing [21, 22].

Conservative treatment limited to local wound therapy and compression alone achieves neither the epithelialisation rates nor the recurrence reduction attainable with EVLA. These findings are corroborated by published international and domestic evidence demonstrating the clinical efficacy of laser ablation in the management of varicose vein disease and complications arising from chronic venous insufficiency [23].

Reduced pain intensity and improved quality of life recorded in the study group attest to the broad positive impact of EVLA on patients' overall condition – an effect of particular clinical relevance given that chronic ulcers are associated with pronounced discomfort and substantial restriction of daily activity [24, 25].

Favourable treatment outcomes are contingent upon rigorous patient selection and precise procedural execution. Thorough duplex ultrasonographic assessment of the venous system prior to the intervention, meticulous ultrasound-guided EVLA, and comprehensive post-procedural therapy are essential determinants of a positive clinical outcome.

The present findings are subject to certain limitations, namely the modest sample size and restricted follow-up period. Studies enrolling larger patient cohorts over extended observation periods will enable a more rigorous evaluation of the long-term efficacy and safety of the technique.

Integration of EVLA into treatment protocols for trophic ulcers of venous aetiology represents a meaningful advance in the management of this complex condition, contributing to reduced treatment costs and improved patient quality of life.

Conclusion

This study confirms the high efficacy of EVLA in the combined treatment of trophic ulcers of venous aetiology. EVLA markedly accelerates ulcer healing, reduces pain intensity, and lowers recurrence rates relative to conventional conservative therapy.

Elimination of pathological venous reflux – the principal pathogenetic driver of trophic ulcer development – by means of EVLA normalises venous haemodynamics, thereby establishing conditions favourable for tissue regeneration and restoration of skin integrity. Adjunctive local wound therapy and compression treatment further enhance clinical outcomes and patients' quality of life.

The findings substantiate that incorporation of endovenous laser ablation into the practice of vascular surgery and

phlebology constitutes a promising avenue for optimising the management of patients with chronic venous insufficiency and its trophic ulcer complications.

A comprehensive assessment of the long-term outcomes and safety of this technique will require studies with larger patient cohorts and extended follow-up periods. The available evidence nonetheless supports the recommendation of EVLA as an important component of combined treatment for trophic ulcers of venous aetiology, directed at improving clinical outcomes and enhancing patients' quality of life.

Future Research Directions. Multicentre studies enrolling larger patient cohorts over extended observation periods are warranted to evaluate the long-term outcomes of EVLA and to develop standardised treatment protocols for venous trophic ulcers.

Author Contributions: U. Khamdamov – study concept, design, surgical treatment of patients, results analysis, manuscript writing; M. Abdurakhmanov – clinical data collection, statistical analysis, table preparation; N. Mirmukhamedov – literature review, data interpretation, manuscript editing.

All authors have reviewed the final version of the manuscript and consent to its publication.

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

Use of Artificial Intelligence. Artificial intelligence tools were employed during the preparation of this manuscript for linguistic processing, English language refinement, and text structuring. Their use was confined to language clarification and had no bearing on the scientific design of the study, data collection, statistical analysis, interpretation of results, or study conclusions. All scientific content and ultimate responsibility for the manuscript remain with the authors.

Funding. The study was conducted without external funding.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the staff of the Varikoz OFF – Bukhara Laser Center clinic for their assistance in conducting the study.

References:

1. Lohr JM. Venous insufficiency and varicose veins in women management tips and tricks. In: *Vascular Disease in Women An Overview of the Literature and Treatment Recommendations*. Elsevier; 2021. p.123–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822959-0.00007-9>
2. Abbasaliyev BB. Trophic Ulcers of the Lower Extremities: Possibilities of Conservative Treatment. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2022;7(4):31-5. DOI: <http://doi.org/10.26693/jmbs07.04.031>
3. Zade K, Ingole S, Wani K, Arkar R. Quality of Life of Patients Treated with VenaSeal™ versus Endovenous Laser Treatment for Varicose Veins: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Diagnos Res*. 2024;18(11): TC01-4. DOI: <http://doi.org/10.7860/JCDR/2024/74602.20286>
4. Goshchynsky V, Svidersky Y, Migenko B, Pyatnychka O. Radiofrequency ablation of varicose veins in combination with ultrasonic-assisted wound debridement and platelet-rich plasma as well as platelet-rich fibrin technologies in treatment of lower extremity venous ulcers in office-based surgery. *Pan Afr Med J*. 2022;42:154. DOI: <http://doi.org/10.11604/pamj.2022.42.154.29834> PMID: 36187047; PMCID: PMC9482222.
5. Gohel MS, Heatley F, Liu X, Bradbury A, Bulbulia R, Cullum N, et al. A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2105-14. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1801214> PMID: 29688123.
6. Marston WA, Crouner J, Kouri A, Kalbaugh CA. Incidence of venous leg ulcer healing and recurrence after treatment with endovenous laser ablation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(4):525-32. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.02.007> PMID: 28623990.

7. Sulaymonovich DS, Fayzullaev N, Nazirova R, Ishankulov A, Omidi M, Al-Nuaimi BN, et al. Single-atom silver-borophene hybrid hydrogels for electrically stimulated wound healing: a multifunctional antibacterial platform. *Biomater Sci.* 2025;13(15):4180-98. DOI: <http://doi.org/10.1039/d5bm00609k> PMID: 40540010.
8. Epstein DM, Gohel MS, Heatley F, Liu X, Bradbury A, Bulbulia R, et al. Cost-effectiveness analysis of a randomized clinical trial of early versus deferred endovenous ablation of superficial venous reflux in patients with venous ulceration. *Br J Surg.* 2019;106(5):555-62. DOI: <http://doi.org/10.1002/bjs.11082> PMID: 30741425.
9. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(2):184-267. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024> PMID: 35027279.
10. Cai PL, Hitchman LH, Mohamed AH, Smith GE, Chetter I, Carradice D. Endovenous ablation for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;7(7): CD009494. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009494.pub3> PMID: 37497816; PMCID: PMC10373122.
11. He B, Shi J, Li L, Ma Y, Zhao H, Qin P, et al. Prevention strategies for the recurrence of venous leg ulcers: A scoping review. *Int Wound J.* 2024;21(3): e14759. DOI: <http://doi.org/10.1111/iwj.14759> PMID: 38415952; PMCID: PMC10900918.
12. Arundel CE, Welch C, Saramago P, Adderley U, Atkinson R, Chetter I, et al. A randomised controlled trial of compression therapies for the treatment of venous leg ulcers (VenUS 6): study protocol for a pragmatic, multicentre, parallel-group, three-arm randomised controlled trial. *Trials.* 2023;24(1):357. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13063-023-07349-2> PMID: 37237393; PMCID: PMC10223923.
13. Franks PJ, Barker J, Collier M, Gethin G, Haesler E, Jawien A, et al. Management of Patients With Venous Leg Ulcers: Challenges and Current Best Practice. *J Wound Care.* 2016;25 Suppl 6: S1-67. DOI: <http://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.Sup6.S1> PMID: 27292202.
14. Ratliff CR, Yates S, McNichol L, Gray M. Compression for Primary Prevention, Treatment, and Prevention of Recurrence of Venous Leg Ulcers: An Evidence-and Consensus-Based Algorithm for Care Across the Continuum. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016;43(4):347-64. DOI: <http://doi.org/10.1097/WON.0000000000000242> PMID: 27163774; PMCID: PMC4937809.
15. Harding K. Challenging passivity in venous leg ulcer care – the ABC model of management. *Int Wound J.* 2016;13(6):1378-84. DOI: <http://doi.org/10.1111/iwj.12608> PMID: 27146452; PMCID: PMC7949496.
16. Tan MKH, Luo R, Onida S, Maccatrozzo S, Davies AH. Venous Leg Ulcer Clinical Practice Guidelines: What is AGREEd? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(1):121-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.08.043> PMID: 30287207.
17. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):269-83. DOI: <http://doi.org/10.3904/kjim.2018.230> PMID: 30360023; PMCID: PMC6406103.
18. Kolluri R, Lugli M, Villalba L, Varcoe R, Maleti O, Gallardo F, et al. An estimate of the economic burden of venous leg ulcers associated with deep venous disease. *Vasc Med.* 2022;27(1):63-72. DOI: <http://doi.org/10.1177/1358863X211028298> PMID: 34392750; PMCID: PMC8808361.
19. Gohel MS, Mora MSc J, Szigeti M, Epstein DM, Heatley F, Bradbury A, et al. Long-term Clinical and Cost-effectiveness of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2020;155(12):1113-21. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.3845> PMID: 32965493; PMCID: PMC7512122.
20. Goshchynsky VB, Mihenko BO, Sviderskyi YY. On the peculiarities of preparation of patients with venous trophic ulcer in outpatient conditions for the performance of radiofrequency ablation of veins. *Reports of Vinnytsia National Medical University.* 2022;26(1):77-81. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(1\)-14](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-14)
21. Chaitidis N, Kokkinidis DG, Papadopoulou Z, Kyriazopoulou M, Schizas D, Bakoyiannis C. Treatment of chronic venous disorder: A comprehensive review. *Dermatol Ther.* 2022;35(2): e15238. DOI: <http://doi.org/10.1111/dth.15238> PMID: 34859549.
22. Savoliuk SI, Dembitskyi AR. Evaluation of reparative capabilities in a chronic wound defect in patients with complicated forms of varicose veins. *Emerg Med.* 2025;21(2):150-6. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.2.2025.1847>
23. El Kilic H, Bektas N, Bitargil M, Balkaya IA, Demir T, Koramaz I. Long-term outcomes of endovenous laser ablation, n-butyl cyanoacrylate, and radiofrequency ablation for treatment of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022;10(4):865-871. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.10.009> PMID: 34688972.
24. Giancesini S, De Luca L, Feodor T, Taha W, Bozkurt K, Lurie F. Cardiovascular Insights for the Appropriate Management of Chronic Venous Disease: A Narrative Review of Implications for the Use of Venoactive Drugs. *Adv Ther.* 2023;40(12):5137-54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02657-0> PMID: 37768506; PMCID: PMC10611621.
25. Kontothanassis D. Endovenous Laser Ablation Therapy for Chronic Venous Disease. In: Lanzer P, editor. *Mastering Endovascular Techniques: Tips and Tricks in Endovascular Surgery.* Cham: Springer International Publishing; 2024. p. 731-9. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42735-0_70

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОВЕНОЗНОЇ ЛАЗЕРНОЇ ОБЛІТЕРАЦІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ВЕНОЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ

У. Р. Хамдамов^{1,2,3}, М. М. Абдурахманов^{2,3}, Н. Д. Мірмухамедов⁴

Бухарська філія Республіканського наукового центру екстреної медичної допомоги¹, Клініка сучасної лазерної флебології «Varikoz OFF – Bukhara Laser Center»², Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно³ (м. Бухара, Узбекистан), Самаркандський державний медичний університет⁴ (м. Самарканд, Узбекистан)

Резюме.

Трофічні виразки венозного походження є важким ускладненням хронічної венозної недостатності та характеризуються тривалим перебігом, частими рецидивами та зниженням якості життя пацієнтів.

Ціль дослідження. Оцінити клінічну ефективність ендовенозної лазерної облітерації у комплексному лікуванні трофічних виразок венозної етіології.

Матеріали та методи. До дослідження включено 60 пацієнтів із венозними трофічними виразками, поділені на основну (ендовенозна лазерна облітерація + консервативна терапія) та контрольну групи (консервативне лікування). Оцінювалися терміни

загоєння виразок, динаміка больового синдрому, частота рецидивів та показники якості життя (VEINES-QOL). Дослідження проводилося відповідно до основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013), стандартами ICH GCP (1996) та Директивою ЄЕС № 609 (від 24.11.1986). Статистичний аналіз виконаний у SPSS 25.0. Дослідження проводилося у рамках планових науково-дослідних робіт профільних кафедр Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно та Самаркандського державного медичного університету.

Результати. Середній термін загоєння виразок в основній групі становив $5,2 \pm 1,3$ тижні проти $8,7 \pm 2,1$ тижня у контрольній ($p < 0,001$). Частота рецидивів за 6 місяців – 6,7% та 26,7% відповідно ($p = 0,03$). В основній групі зазначено достовірне зниження болю та покращення якості життя. У результаті проведеного дослідження підтверджено високу ефективність ендовенозної лазерної облітерації у складі комплексного лікування трофічних виразок венозної етіології. Усунення патологічного венозного рефлюксу, що є ключовим патогенетичним фактором розвитку трофічних виразок, за допомогою ендовенозної лазерної облітерації забезпечує нормалізацію венозного кровотоку, що створює оптимальні умови для регенерації тканин та відновлення шкірного покриву. Крім того, комплексний підхід до лікування, що включає місцеву терапію та компресійне лікування, додатково підвищує клінічну ефективність та якість життя пацієнтів. Застосування ендовенозної лазерної облітерації сприяє значному прискоренню процесів загоєння виразок, зниженню інтенсивності больового синдрому та зменшенню частоти рецидивів у порівнянні з традиційними консервативними методами терапії.

Висновки. Ендовенозна лазерна облітерація є високоефективним компонентом комплексного лікування венозних трофічних виразок, забезпечуючи прискорене загоєння та зниження частоти рецидивів.

Ключові слова: ендовенозна лазерна облітерація; трофічні виразки; хронічна венозна недостатність; венозний рефлюкс; компресійна терапія.

Contact Information:

Ulugbek Khamdamov – PhD, Candidate for the Degree of Doctor of Medical Sciences (DSc) of the Department of Surgical Diseases in Family Medicine, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino; Phlebologist at the Bukhara branch of the Republican Scientific Centre for Emergency Medical Care; Chief Physician at the «Varikoz OFF – Bukhara Laser Centre» clinic for modern laser phlebology (Bukhara, Uzbekistan)

e-mail: hur-surg@bsmi.uz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2124-8415>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=60346927000>

Mamur Abdurakhmanov – MD, Professor of the Department of Surgical Diseases in Family Medicine. Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Republic of Uzbekistan (Bukhara, Uzbekistan)

e-mail: info@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8394-5453>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602688755>

Nasimjon Mirmukhamedov – Assistant of the Department of General Surgery, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

e-mail: skitales141995@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1283-8356>

Контактна інформація:

Хамдамов Улугбек Рузієвич – к.мед.н., здобувач наукового ступеня доктора медичних наук (DSc) кафедри хірургічних хвороб в сімейній медицині Бухарського державного медичного інституту імені Абу Алі ібн Сіно; лікар-флеболог Бухарського філіалу Республіканського наукового центру екстреної медичної допомоги; головний лікар клініки сучасної лазерної флебології «Варикоз OFF – Бухарський лазерний центр» (м. Бухара, Узбекистан)

e-mail: hur-surg@bsmi.uz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2124-8415>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=60346927000>

Абдурахманов Мамур Мустафоевич – д.м.н., професор кафедри хірургічної хвороби в сімейній медицині. Бухарський державний медичний інститут імені Абу Алі ібн Сіно (м. Бухара, Узбекистан)

e-mail: info@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8394-5453>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602688755>

Мирмухамедов Насимжон Джамшедович – асистент кафедри загальної хірургії Самаркандського державного медичного університету (м. Самарканд, Узбекистан)

e-mail: skitales141995@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1283-8356>

Received by the editorial office: 12 January 2026.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



УДК: 616.747.71.068+616.747.79.068.
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.24

ФЕТАЛЬНА АНАТОМІЧНА МІНЛИВІСТЬ ЧЕРВОПОДІБНИХ І МІЖКІСТКОВИХ М'ЯЗІВ

**І. Г. Бірюк, Т. В. Хмара, І. В. Марценяк¹,
В. Г. Савка, Н. В. Безкровна²**

Буковинський державний медичний університет,
Чернівецький національний університет
імені Юрія Федьковича¹,
Комунальне некомерційне підприємство «Міська
поліклініка № 3» Чернівецької міської ради²
(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Вивчення будови та топографії, а також складної організації нейросудинних структур м'язів середньої групи кисті важливе для розуміння їхніх морфогенезу і варіантів кровопостачання та іннервації у плодів людини.

Мета. Встановити топографо-анатомічні особливості будови, варіанти кровопостачання та іннервації м'язів середньої групи кисті, з'ясувати деталі внутрішньом'язового розгалуження судин та нервів кисті у плодовому періоді онтогенезу людини.

Матеріал та методи. Дослідження проведено на препаратах кистей плодів людини 4-10 місяців внутрішньоутробного розвитку без зовнішніх ознак анатомічних відхилень або природжених вад розвитку верхніх кінцівок з використанням методів макро-мікроскопічного препарування, візуалізації судинних структур шляхом ін'єкції судин, морфометрії. Особлива увага зверталася на визначення місць входу нервів і артерій та оцінку варіантності їхнього розгалуження. Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690 та з урахуванням методичних рекомендацій Міністерства охорони здоров'я України «Порядок вилучення біологічних об'єктів від померлих осіб, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018). Дослідження є фрагментом комплексної теми кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії «Статеві-вікові закономірності онтогенетичних перетворень і морфометричні параметри органів та структур за умов норми і експерименту. Морфо-функціональні та антропометричні особливості опорно-рухового апарату спортсменів» (номер державної реєстрації 0125U001531).

Результати. Проведене дослідження засвідчило, що кожен м'яз середньої групи кисті у плодів людини має певне джерело іннервації та кровопостачання. Для I-III червоподібних і I-II тильних міжкісткових м'язів характерна подвійна іннервація. Встановлено існування основних (постійних) і додаткових (непостійних) джерел кровопостачання червоподібних та міжкісткових м'язів. Ворота входження нервів здебільшого збігаються з місцями входження артерій від основних джерел кровопостачання. Виявлено магістральну форму галуження артерій і нервів у товщі червоподібних та долонних міжкісткових м'язів, а також показано, що в одному і тому ж м'язі внутрішньом'язове розгалуження демонструє для артерій переважно магістральний, а для нервів – розсипний тип.

Висновки. Нейросудинна організація м'язів середньої групи кисті плода характеризується високою варіабельністю та поєднанням постійних і додаткових джерел іннервації та кровопостачання. Виявлені варіанти внутрішньом'язового розгалуження та наявність анастомозів свідчать про складну морфогенетичну модель формування цих структур.

Ключові слова: кисть; червоподібні м'язи; міжкісткові м'язи; анатомія; морфогенез; плід.

Вступ

Патологія ділянки кисті, пов'язана з фактором перенапруження у сучасних умовах праці або з низкою етіопатогенетичних механізмів, привертає увагу дедалі ширшого кола фахівців [1,2,3,4]. Навряд чи хтось наважиться заперечувати міждисциплінарний характер цієї складної проблеми, яка має таке важливе практичне значення. [5,6,7]. Цікаво відзначити, що деякі процеси автоматизації праці внесли нові елементи до генеза проблеми «плече-рука» і роблять необхідними її подальше вивчення та уточнення морфологічних передумов щодо виникнення синдрому «плече-рука» [8,9,10,11]. Еволюційний розвиток верхніх кінцівок, і зокрема кисті, обумовлюється і характеризується безперервним підвищенням та ускладненням функціональних вимог, які висувуються до них, та тісними анатомо-функціональними взаємовідношеннями з органами та системами.

З біомеханіки відомо, що рухливість будь-якого кінематичного ланцюга визначається ступенями свободи окремих кінематичних пар. Наприклад, у міжфалангових і в плечо-ліктьовому суглобах можливі тільки згинання та розгинання, тобто це суглоби з одним ступенем свободи руху. У плечовому суглобі три ступені свободи руху: згинання, розгинання, приведення, відведення та колове обертання. У кисті вже сім ступенів руху щодо плечового суглоба. Це практично означає, що кінематичний ланцюг «плече-рука» має повну свободу рухливості та є найбільш вільним ланцюгом в організмі людини. Винятково великі рухи кисті людини зумовлюються діяльністю двох груп м'язів – передпліччя та долоні [12].

У рухах беруть участь три групи суглобів – п'ястково-фаланговий та обидва міжфалангові суглоби. Міжфалангові суглоби є двосуглобовим ланцюгом, при

якому рух в одному суглобі неодмінно призводить до аналогічного руху в іншому. Згинання пальців відбувається за участю міжкісткових м'язів, починається у п'ястково-фаланговому суглобі і продовжується в проксимальному та дистальному міжфалангових суглобах під впливом дії поверхневого та глибокого м'язів-згиначів пальців [13,14].

Розгинання у міжфалангових суглобах відбувається після включення в цей процес міжкісткових і червоподібних м'язів, які одночасно згинають п'ястково-фаланговий суглоб. Таку особливість функції тих самих м'язових груп пояснюють різним розташуванням їх щодо поперечної осі цих суглобів. У рухах великого пальця та мізинця залучено більше м'язів, що призводить до відмінностей в русі. Основним, типовим для кисті людини рухом є протиставлення великого пальця.

Усі міжкісткові м'язи, виконуючи функцію відведення і приведення пальців до середньої лінії, групуються навколо III (середнього) пальця. Так, долонні міжкісткові м'язи приводять II, IV і V пальці до III пальця, а тильні міжкісткові м'язи – відводять II і IV пальці від III пальця. Крім того, середня група м'язів кисті беруть участь у згинанні проксимальних фаланг і розгинанні середніх та кінцевих фаланг пальців, а саме: II, IV і V пальців (долонні міжкісткові м'язи), II-IV пальців (тильні міжкісткові м'язи) та II-V пальців (червоподібні м'язи). Таким чином, фаланга кожного пальця має один або навіть два окремих м'язи, які приводять її в рух. Наприклад, проксимальну фалангу кожного з II-V пальців згинають червоподібні та долонні міжкісткові м'язи, середню – поверхневий м'яз-згинач пальців і кінцеву – глибокий м'яз-згинач пальців.

Як відомо, кровопостачання кисті рясне і пов'язане з її функціональним навантаженням та багатосторонньою функцією [15,16,17]. Воно здійснюється значною компенсаторною сіткою колатеральних зв'язків [18,19,20,21]. Іннервація кисті здійснюється нервами підключичної частини плечового сплетення. У вегетативній іннервації кисті беруть участь анімальні нерви, вегетативні волокна і розташовані навколо судин вегетативні сплетення [22,23,24,25].

Індивідуальність червоподібних і міжкісткових м'язів та їхніх сухожилків, варіативність кровопостачання та іннервації середньої групи м'язів кисті спонукали нас до проведення даного дослідження.

Мета роботи

Метою роботи було встановлення особливостей будови і топографії, варіантів кровопостачання та іннервації червоподібних і міжкісткових м'язів у плодовому періоді онтогенезу людини.

Матеріал та методи

Дослідження проведено на препаратах кистей 22 плодів людини 4-10 місяців (81,0-375,0 мм тім'янокуприкової довжини) за допомогою макромікроскопічного препарування, ін'єкції судин і морфометрії без зовнішніх ознак анатомічних відхилень або природжених вад розвитку верхніх кінцівок.

Плоди масою понад 500,0 г досліджено безпосередньо в ОКНП «Чернівецьке обласне патологоана-

томічне бюро» згідно з договором про наукову співпрацю. Окремі препарати плодів людини використано з колекції кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету, отриманих у період до 2006 року згідно з чинним на той час законодавством.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690 та з урахуванням методичних рекомендацій Міністерства охорони здоров'я України «Порядок вилучення біологічних об'єктів від померлих осіб, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018). Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 16.10.2025 р.) порушень морально-правових норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено.

Дослідження є фрагментом комплексної теми кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії «Статеві-вікові закономірності онтогенетичних перетворень і морфометричні параметри органів та структур за умов норми і експерименту. Морфо-функціональні та антропометричні особливості опорно-рухового апарату спортсменів» (номер державної реєстрації 0125U001531).

Результати та обговорення

Червоподібні м'язи у плодів людини представлені чотирма вузькими м'язовими пучками, які починаються від сухожилків глибокого м'яза-згинача пальців і розташовуються вздовж променевих (бічних) країв цих сухожилків. Від променевого краю сухожилків, які прямують до II і III пальців, беруть початок перший і другий червоподібні м'язи, а від обернених один до одного країв сухожилків глибокого м'яза-згинача пальців, які йдуть до III і IV та IV і V пальців, відповідно починаються третій і четвертий червоподібні м'язи (рис. 1). Ці м'язи прикріплюються до тильної поверхні проксимальних фаланг, влітаючи у тильне сухожилкове розтягнення II-V пальців.

Іннервація першого червоподібного м'яза, як правило, здійснюється серединним нервом або його гілками (рис. 2). У двох випадках нами виявлено додаткове джерело іннервації першого червоподібного м'яза від глибокої гілки ліктьового нерва. У кровопостачанні першого червоподібного м'яза беруть участь 1-2 артеріальні гілки від променевого кінця поверхневої долонної дуги та від гілок глибокої долонної дуги, а також від першої долонної п'ясткової артерії. Слід зауважити, що ворота вступу основних нерва і артерії у товщу першого червоподібного м'яза знаходяться в ділянці середньої третини черевця цього м'яза. При чому, тільки на своїй незначній протяжності нерв йде паралельно до артерії, а далі хід їхніх гілок не співпадає. Нами виявлена магістральна форма галуження нерва і артерії у товщі першого червоподібного м'яза.

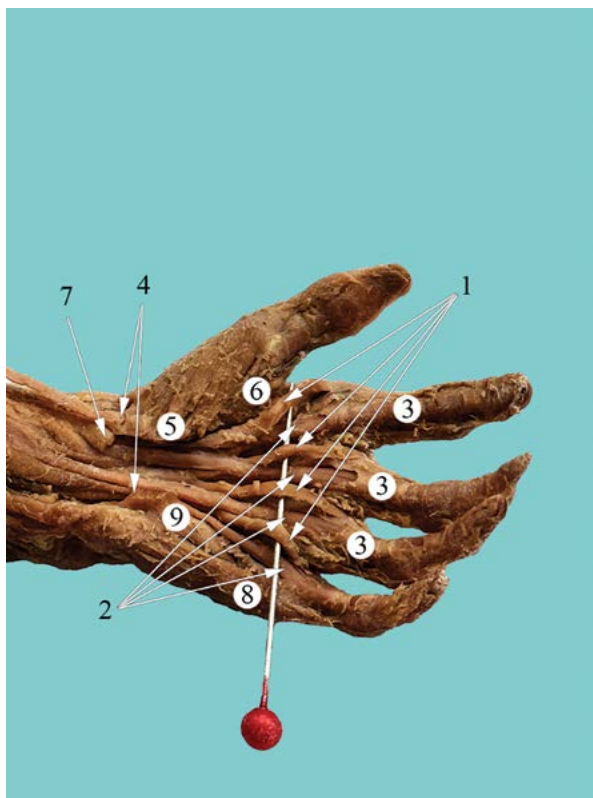


Рис. 1. М'язи лівої долоні плода людини 270,0 мм ТКД. Голка заведена під червоподібні м'язи. Фото макропрепарату. 3б. 1,7х:

1 – червоподібні м'язи; 2 – сухожилки поверхневого м'яза-згинача пальців; 3 – волокнисті піхви пальців кисті; 4 – тримач м'язів-згиначів (пересічений та відрізаний); 5 – короткий відвідний м'яз великого пальця; 6 – короткий м'яз-згинач великого пальця; 7 – сухожилок променевого м'яза-згинача зап'ястка; 8 – відвідний м'яз мізинця; 9 – короткий м'яз-згинач мізинця.

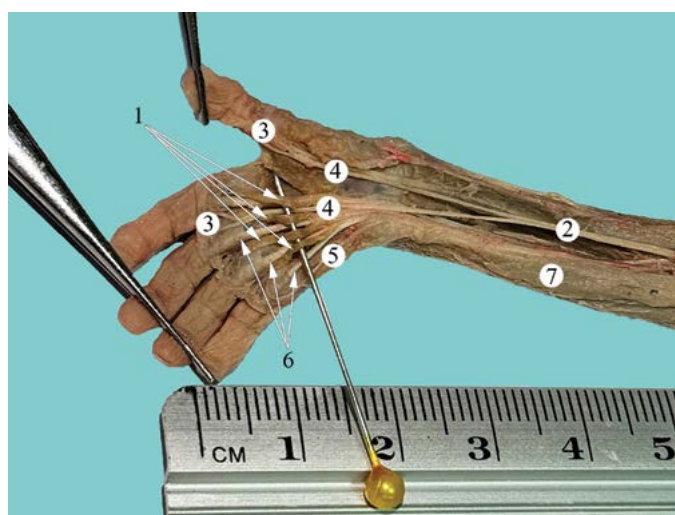


Рис. 2. Структури правої долоні плода людини 180,0 мм ТКД. Голка заведена під червоподібні м'язи. Фото макропрепарату. 3б. 1,9х:

1 – червоподібні м'язи; 2 – серединний нерв; 3 – власні долонні пальцеві нерви; 4 – загальні долонні пальцеві нерви від серединного нерва; 5 – загальний долонний пальцевий нерв від ліктьового нерва; 6 – сухожилки поверхневого м'яза-згинача пальців; 7 – поверхневий м'яз-згинач пальців.

Основним джерелом іннервації другого червоподібного м'яза, як правило, є одна м'язова гілка серединного нерва. В одному випадку (плід 180,0 мм ТКД) в іннервації цього м'яза брала участь глибока гілка ліктьового нерва. Основними джерелами кровопостачання другого червоподібного м'яза є поверхнева до-

лонна дуга, перша і друга загальні долонні пальцеві артерії та глибока долонна дуга. Нерв і артерія вступають у товщу долонної поверхні середньої третини черевця другого червоподібного м'яза, розміщуються паралельно ходу м'язових пучків, і переважно галузяться за магістральною формою. На всіх препаратах

іннервація третього червоподібного м'яза здійснювалася глибокою гілкою ліктьового нерва, при цьому у 9 спостереженнях виявлено додаткову іннервацію даного м'яза серединним нервом.

Згідно з нашими даними у кровопостачанні третього червоподібного м'яза можуть брати участь: друга загальна долонна пальцева артерія, глибока долонна дуга, друга і третя долонні п'ясткові артерії. Основні артерія і нерв проникають у товщу третього червоподібного м'яза у ділянці середньої третини його черевця, йдуть паралельно ходу м'язових пучків і галузяться за магістральною формою. Напрямок нервових м'язових гілок у товщі м'яза, як правило, співпадає з напрямком артеріальних гілок.

Основним джерелом іннервації четвертого червоподібного м'яза є глибока гілка ліктьового нерва. Кровопостачання четвертого червоподібного м'яза здійснюється третьою загальною долонною пальцевою артерією і глибокою долонною дугою. Нерв входить у м'яз разом із артеріальною гілкою від глибокої долонної дуги у межах середньої третини дорсальної поверхні його черевця, далі вони прямують у дистальному напрямку паралельно ходу м'язових пучків і розгалужуються за магістральною формою. Зазначимо, що у деяких плодів у товщі червоподібних м'язів артеріальні гілки утворюють між собою численні анастомози з формуванням крупнопетлистої сітки. У товщі третього червоподібного м'яза нами виявлено нервові зв'язки.

У другому, третьому і четвертому міжкісткових проміжках з боку долоні візуалізуються короткі та плоскі за формою долонні міжкісткові м'язи. При чому, перший долонний міжкістковий м'яз починається від

ліктьового краю II п'ясткової кістки, а другий і третій долонні міжкісткові м'язи – від променевого краю основи IV і V п'ясткових кісток. Перший долонний міжкістковий м'яз прикритий привідним м'язом великого пальця кисті, другий і третій долонні міжкісткові м'язи розміщені під сухожилками глибокого м'яза-згинача пальців. Тонкі сухожилки долонних міжкісткових м'язів прикріплюються до тильної поверхні проксимальних фаланг II, IV і V пальців, а також до капсул п'ястково-фалангових суглобів. Кровопостачання першого долонного міжкісткового м'яза забезпечується другою долонною і першою тильною п'ястковими артеріями, а іннервація цього м'яза – глибокою гілкою ліктьового нерва. Ворота вступу нерва і артерії у перший долонний міжкістковий м'яз знаходяться у ділянці середньої третини долонної поверхні його черевця. У більшості досліджених плодів виявлена магістральна форма внутрішньом'язового галуження основної артерії і нерва. Стосовно іннервації і кровопостачання другого долонного міжкісткового м'яза, то необхідно зазначити, що нервовий стовбурець від глибокої гілки ліктьового нерва проникає у м'яз разом із основною артерією – третьою долонною п'ястковою артерією і прямує у дистальну третину черевця, супроводжуючи артерію. Третій долонний міжкістковий м'яз кровопостачається гілкою від глибокої долонної дуги та іннервується глибокою гілкою ліктьового нерва, які входять у цей м'яз у ділянці середньої третини його черевця з променевої сторони (рис. 3). У товщі третього долонного міжкісткового м'яза нерв супроводжує артерію, при чому їм також притаманна магістральна форма внутрішньом'язового галуження.

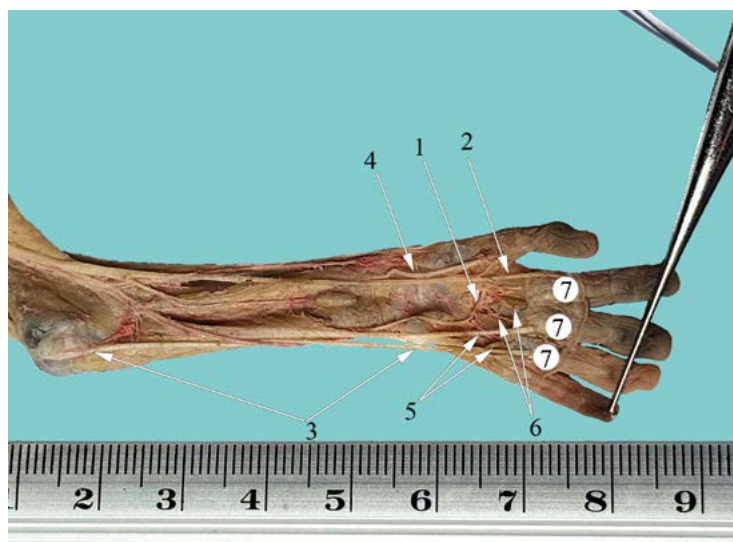


Рис. 3. Структури лівої долоні плода людини 170,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. 3б. 2,1х:

1 – глибока долонна дуга і глибока гілка ліктьового нерва; 2 – загальний долонний пальцевий нерв; 3 – ліктьовий нерв; 4 – сухожилок довгого м'яза-згинача великого пальця; 5 – сухожилки глибокого м'яза-згинача пальців; 6 – долонні п'ясткові артерії та м'язові гілки до долонних міжкісткових м'язів; 7 – волокнисті піхви пальців кисті.

При макромікроскопічному препаруванні у тильній частині міжп'ясткових проміжків плодів різного віку ми виявляли чотири коротких тильних міжкісткових м'язи, які починалися від обернених одна до одної поверхонь основ I-V п'ясткових кісток. Сухожилок першого тильного міжкісткового м'яза прикріплювався до

променевого краю проксимальної фаланги II пальця, сухожилки другого і третього міжкісткових м'язів – до основи променевого та ліктьового країв проксимальної фаланги III пальця, а сухожилок четвертого м'яза – до ліктьового краю проксимальної фаланги IV пальця (рис. 4).

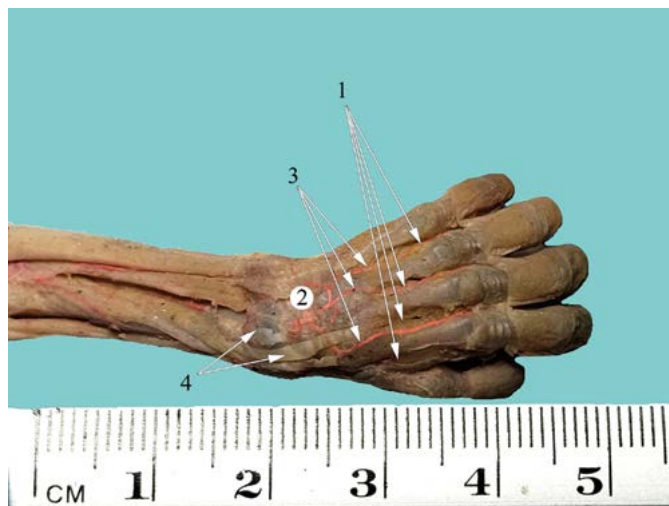


**Рис. 4. Структури лівого передпліччя і тилу кисті плода людини 190,0 мм ТКД.
Фото макропрепарату. 36. 2,1х:**

1 – тильні міжкісткові м'язи; 2 – тильна зап'ясткова сітка; 3 – тильні п'ясткові артерії; 4 – сухожилки довгого і короткого променевих м'язів-розгиначів зап'ястка.

Перший тильний міжкістковий м'яз іннервується глибокою гілкою ліктьового нерва і в шести спостереженнях – поверхневою гілкою променевого нерва. Джерелами кровопостачання першого тильного міжкісткового м'яза є перші долонна і тильна п'ясткові артерії (рис. 5), і променева артерія. У ранніх плодів бічна і присередня головки першого тильного міжкісткового м'яза чітко не визначаються і тільки на п'яти препаратах кистей пізніх плодів ми змогли з'ясувати особливості кровопостачання та іннервації головок цього м'яза.

У бічну головку першого тильного міжкісткового м'яза артеріальна гілка від першої долонної п'ясткової артерії входить разом із нервом у ділянці її середньої третини з долонної сторони та прямує у поверхневі шари, перетинаючи нервові гілки під прямим кутом. Джерелом кровопостачання присередньої головки першого тильного міжкісткового м'яза є перша тильна п'ясткова артерія, а її іннервацію здійснює тильна гілка променевого нерва, який входить у проксимальну третину м'яза разом із артерією, де віялоподібно ділиться.

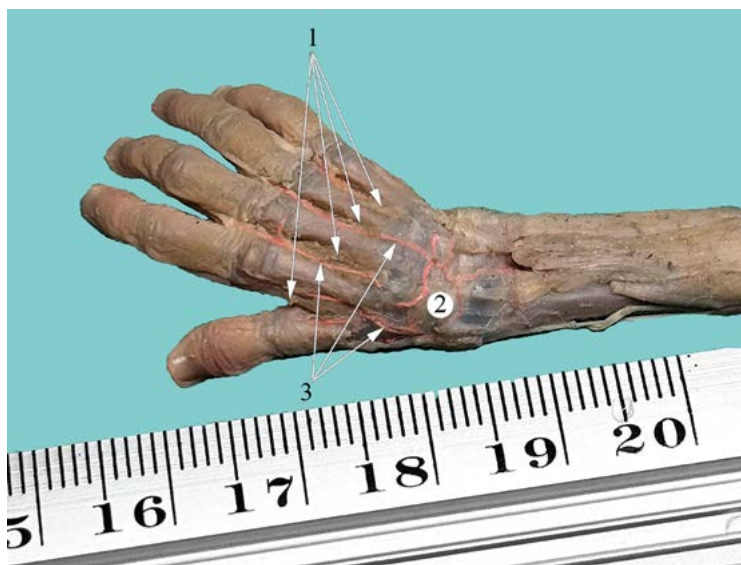


Рис. 5. Кровопостачання тильних міжкісткових м'язів правої кисті плода людини 190,0 мм ТКД (пересічені та відрізані сухожилки м'язів задньої групи передпліччя). Фото макропрепарату. 36. 2,1х:

1 – тильні міжкісткові м'язи; 2 – тильна зап'ясткова сітка; 3 – тильні п'ясткові артерії.

Другий тильний міжкістковий м'яз іннервується глибокою гілкою ліктьового нерва і додатково (4 випадки) – тильною гілкою променевого нерва, а кровопостачається – другою долонною і другою тильною п'ястковими артеріями. Нерв проникає у другий тильний міжкістковий м'яз разом із основною артерією, і розгалужується за магістральною формою. Зазначимо, що по тильній

поверхні цього м'яза проходить друга тильна п'ясткова артерія (див. рис. 4, 5) в супроводі нервового стовбурця від променевого нерва, який у проксимальній третині другого тильного міжкісткового м'яза ділиться на гілки.

Джерелом іннервації третього і четвертого тильних міжкісткових м'язів є глибока гілка ліктьового нерва. У кровопостачанні третього тильного міжкісткового

м'яза беруть участь друга долонна і третя тильна п'ясткові артерії. Нерв входить у проксимальну третину третього тильного міжкісткового м'яза разом із артерією з боку ліктьового краю, і супроводжує артерію на невеликій протяжності, а далі віялоподібно ділиться на 2-5 гілок. При цьому, форма внутрішньом'язового галуження артерії – магістральна, а нерва – розсипна.

Джерелами кровопостачання четвертого тильного міжкісткового м'яза є глибока долонна дуга, третя долонна та четверта тильна п'ясткові артерії. Нерв входить у товщу четвертого тильного міжкісткового м'яза в межах його проксимальної третини з ліктьової сторони, після чого дихотомічно ділиться на гілки першого порядку. Одна з цих гілок супроводжує основну артерію, а друга – перетинає хід м'язових пучків і відповідає гілкам додаткових артерій.

Висновки

Кожен м'яз середньої групи кисті має певне джерело іннервації та кровопостачання. Для I-III червоподібних і I-II тильних міжкісткових м'язів характерна подвійна іннервація.

У плодів людини може бути кілька джерел кровопостачання червоподібних і міжкісткових м'язів; їх можна розділити на основні (постійні) і додаткові (непостійні).

Ворота входження нервів здебільшого збігаються з місцями входження артерій від основних джерел кровопостачання.

У більшості досліджених плодів виявлена магістральна форма галуження артерій і нервів у товщі червоподібних і долонних міжкісткових м'язів. При з'ясуванні взаємовідношень нервів і артерій тильних міжкісткових м'язів встановлено, що в одному і тому ж м'язі форма внутрішньом'язового розгалуження нервів і артерій може бути різною: артерій – магістральна, нервів – розсипна.

В окремих плодів у товщі червоподібних м'язів виявлено численні артеріальні анастомози та нервові зв'язки.

Отримані дані можуть бути використані хірургами та травматологами для анатомічного обґрунтування

розрізів при проведенні міопластичних операцій з найбільшим щадінням внутрішньом'язових нервів та артерій червоподібних та міжкісткових м'язів.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження щодо особливостей макроскопічної будови і топографії червоподібних та міжкісткових м'язів, варіантів їх кровопостачання та іннервації у плодів різного віку засвідчує потребу подальшого з'ясування анатомічної мінливості фасціальном'язових і судинно-нервових утворень кисті у плодовому і ранньому неонатальному періодах онтогенезу людини.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті: Бірюк І. Г. – концепція та дизайн, збір матеріалу та його аналіз, написання тексту; Хмара Т. В. – написання тексту, редагування, концепція та дизайн; Марценяк І. В. – концепція та дизайн, аналіз матеріалу, редагування; Савка В. Г. – збір матеріалу, написання тексту; Безкровна Н. В. – збір матеріалу, написання тексту.

Конфлікт інтересів: Автори підтверджують відсутність будь-яких реальних чи потенційних конфліктів інтересів, які могли б вплинути на результати представленої дослідження.

Використання штучного інтелекту. При виконанні наукових досліджень і підготовці матеріалу статті методи штучного інтелекту не використовувалися.

Фінансова складова досліджень: Дослідження не мало грантової підтримки та виконувалося у межах науково-дослідної роботи кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії «Статеві-вікові закономірності онтогенетичних перетворень і морфометричні параметри органів та структур за умов норми і експерименту. Морфо-функціональні та антропометричні особливості опорно-рухового апарату спортсменів» (номер державної реєстрації 0125U001531).

Література:

1. Thabit S, O'Connor M, Parker W, Mashishi T, Moodley K, Peer A, et al. The prevalence of hand pathology in regional orthopaedic hospitals in KwaZulu-Natal: A cross-sectional study. *S Afr Med J*. 2024;114(8): e1246. DOI: <https://doi.org/10.7196/samj.2024.v114i8.1246>. PMID: 39508198.
2. Sakzewski L, Sicola E, Verhage CH, Sgandurra G, Eliasson AC. Development of hand function during the first year of life in children with unilateral cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(5):563-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14091>. PMID: 30411327.
3. Mineoka Y, Ishii M, Tsuji A, Komatsu Y, Katayama Y, Yamauchi M, et al. Relationship between limited joint mobility of the hand and diabetic foot risk in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(6):628-33. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12460>. PMID: 27531043.
4. Zaharia OP, Pesta DH, Bobrov P, Kupriyanova Y, Herder C, Karusheva Y, et al. Reduced Muscle Strength Is Associated With Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Patients With Osteoarthritis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):1062-73. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa912>. PMID: 33382877; PMCID: PMC7993587.
5. van Eck ME, Lameijer CM, El Moumni M. Structural validity of the Dutch version of the disability of arm, shoulder and hand questionnaire (DASH-DLV) in adult patients with hand and wrist injuries. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):207. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2114-7>. PMID: 29960600; PMCID: PMC6026503.
6. Yoon JY, Kim DS, Kim GW, Ko MH, Seo JH, Won YH, et al. Motor Organization in Schizencephaly: Outcomes of Transcranial Magnetic Stimulation and Diffusion Tensor Imaging of Motor Tract Projections Correlate with the Different Domains of Hand Function. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9956609. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/9956609>. PMID: 34527746; PMCID: PMC8437638.
7. Graham JG, Wang ML, Rivlin M, Beredjikian PK. Biologic and mechanical aspects of tendon fibrosis after injury and repair. *Connect Tissue Res*. 2019;60(1):10-20. DOI: <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1512979>. PMID: 30126313.
8. Hao B, Li H, Liang A. Effects of early exercise and immobilization after arthroscopic rotator cuff repair surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2025;26(1):254. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-025-08500-7>. PMID: 40082920; PMCID: PMC11905542.

9. Wang Y, Xu B, Ma C, Huang D, Zhou L. Association between inflammatory proteins and rotator cuff tears: a bidirectional Mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2025;15(1):26987. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-12785-y>. PMID: 40707580; PMCID: PMC12289866.
10. Fernandez-Matias R, Ballesteros-Frutos J, Gallardo-Zamora P, Requejo-Salinas N, Caballero-Pozo I, Ludewig P, et al. Scapular kinematics variability in individuals with and without rotator cuff-related shoulder pain: A systematic review with multilevel meta-regression. *Braz J Phys Ther.* 2025;29(6):101261. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2025.101261>. PMID: 40845626; PMCID: PMC12398250.
11. Muller PE, Gulecyuz MF. The shoulder-arm syndrome. *MMW Fortschr Med.* 2020;162(11):44-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15006-020-0573-x>. PMID: 32514957.
12. Ikeda K, Kaneoka K, Matsunaga N, Ikumi A, Yamazaki M, Yoshii Y. Effects of forearm rotation on wrist flexor and extensor muscle activities. *J Orthop Surg Res.* 2025;20(1):53. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-024-05363-x>. PMID: 39819577; PMCID: PMC11740565.
13. Francis-Pester FW, Thomas R, Sforzin D, Ackland DC. The moment arms and leverage of the human finger muscles. *J Biomech.* 2021;116:110180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2020.110180>. PMID: 33508758.
14. Kurumadani H, Kurauchi K, Date S, Ishii Y, Sunagawa T. Effect of the position of the interphalangeal joint on movements of the trapeziometacarpal joint during thumb opposition. *J Hand Surg Eur Vol.* 2022;47(5):495-500. DOI: <https://doi.org/10.1177/17531934211065879>. PMID: 35001677.
15. Tan RES, Lahiri A. Vascular Anatomy of the Hand in Relation to Flaps. *Hand Clin.* 2020;36(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2019.08.001>. PMID: 31757342.
16. Golamari R, Gilchrist IC. Collateral Circulation Testing of the Hand- Is it Relevant Now? A Narrative Review. *Am J Med Sci.* 2021;361(6):702-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.12.001>. PMID: 33947584.
17. Orland MD, Lin Y, Castillo Tafur JC, Deshpande A, Paladino L, et al. Hand size affects branching of the deep ulnar nerve and deep palmar arch. *Surg Radiol Anat.* 2022;44(12):1501-5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00276-022-03043-1>. PMID: 36370195.
18. Biryuk I, Khmara T, Pankiv T, Kukovska I, Sykorytska T, Stefanchuk V. Topographic and anatomical relations of nerves and arteries in the thenar muscles. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 2024;14(4):133-8. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.18> (in Ukrainian)
19. Pulice L, Martinez-Hinojosa PA, Pangol-Lupi M, Trupia NM, Lopez-Mina MI, Gigena R, et al. Arco Palmar superficial: Redefiniendo un clasico. *Int J Morphol.* 2020;38(3):592-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022020000300592>
20. Miletin J, Sukop A, Baca V, Kachlik D. Arterial supply of the thumb: Systemic review. *Clin Anat.* 2017;30(7):963-73. DOI: <https://doi.org/10.1002/ca.22973>. PMID: 28791730.
21. Biryuk IG. Topographical and anatomical relationships of nerves and arteries in the muscles of the little finger in human fetuses. *Paediatric Surgery (Ukraine).* 2025;2(87):21-7. DOI: [https://doi.org/10.15574/PS.2025.2\(87\).2127](https://doi.org/10.15574/PS.2025.2(87).2127) (in Ukrainian)
22. Yang T, Rui YJ. Innervation of the lumbrical and interosseous muscles in hand: analysis of distribution of nerve fascicles and quantification of their surface projections. *J Plast Surg Hand Surg.* 2022;56(5):310-7. DOI: <https://doi.org/10.1080/2000656x.2021.1981348>. PMID: 34581658.
23. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023[update 2025 Jan; cited 2025 Des 18]. Lane R, Nallamotheu SV. Claw Hand(Archived). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939558/>. PMID: 29939558.
24. De Almeida YK, Krebs M, Braun M, Dap F, Dautel G, Athlani L. Innervation and vascular supply of the first dorsal interosseous muscle and palmar interosseous muscle of the index: An anatomic descriptive study. *Morphologie.* 2021;105(351):298-307. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2020.12.008>. PMID: 33483184.
25. Sole Cruz E, Mercier A, Suuronen JP, Chaffanjon P, Brun E, Bellier A. Synchrotron phase-contrast imaging applied to the anatomical study of the hand and its vascularization. *J Anat.* 2021;239(2):536-43. DOI: <https://doi.org/10.1111/joa.13427>. PMID: 33686643; PMCID: PMC8273599.

FETAL ANATOMICAL VARIABILITY OF THE LUMBRICAL AND INTEROSSEOUS MUSCLES

I. Biryuk, T. Khmara, I. Marceniak¹, V. Savka, N. Bezukrovna²

Bukovinian State Medical University,

Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University¹,

Municipal non-profit enterprise «City Polyclinic N³» of the Chernivtsi City Council

(Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

Investigation of the structure, topography, and complex organization of neurovascular structures in the middle (central) group of intrinsic hand muscles is essential for understanding their morphogenesis and developmental invariants in human fetuses.

Objectives of the study. To determine the topographic and anatomical features of the structure, vascular supply variants, and innervation patterns of the middle-group muscles of the hand, as well as to clarify the details of intramuscular branching of vessels and nerves during the fetal period of human ontogenesis.

Material and Methods. The study was conducted on hand preparations obtained from human fetuses at 4-10 lunar months of intrauterine development without external signs of anatomical anomalies or congenital malformations of the upper limbs. The following methods were applied: macro-microscopic dissection, vascular injection with contrast medium for vessel visualization, and morphometry. Special attention was given to identifying the sites of entry (hilum) of nerves and arteries and to assessing the variability of their branching patterns. The research was performed in full compliance with the fundamental bioethical provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (4 April 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects (1964-2013), Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine dated 23 September 2009, and the Methodological Recommendations of the Ministry of Health of Ukraine entitled «Procedure for Removal of Biological Objects from Deceased Persons Whose Bodies are Subject to Forensic Medical Examination and Pathologicoanatomical Study for Scientific Purposes» (2018).

The present study constitutes a fragment of the planned comprehensive research topic of the Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery, Bukovinian State Medical University, entitled «Sex-age patterns of ontogenetic transformations and

morphometric parameters of organs and structures under normal and experimental conditions. Morphofunctional and anthropometric features of the musculoskeletal system in athletes» (state registration No. 0125U001531).

Results. The study demonstrated that each muscle of the middle group of the hand in human fetuses possesses a specific source of innervation and blood supply. Dual innervation was characteristic of the first to third lumbrical muscles and the first to second dorsal interosseous muscles. Constant (primary) and variable (additional) sources of blood supply to the lumbrical and interosseous muscles were identified. The hilum of nerve entry typically coincided with the sites of arterial entry from the main (constant) blood-supply sources. A magistral (trunk-like) pattern of arterial and neural branching was observed within the lumbrical and palmar interosseous muscles. Within individual muscles, intramuscular arterial branching was predominantly magistral, whereas neural branching was predominantly loose/scattered (diffuse), resulting in a mixed «magistral-loose» type.

Conclusions. The neurovascular organization of the middle-group muscles of the fetal hand is characterized by high variability and by the coexistence of constant and additional sources of innervation and blood supply. The identified variants of intramuscular branching and the presence of anastomoses indicate a complex morphogenetic model underlying the formation of these structures.

Keywords: Anatomy; Fetus; Hand; Interosseous Muscles; Lumbrical Muscles; Morphogenesis.

Контактна інформація:

Бірюк Ігор Григорович – кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: biryuk.igor@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8171-2808>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56063355900>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-4028-2017>

Хмара Тетяна Володимирівна – д.мед.н., професор, професорка кафедри анатомії людини ім. М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: khmara.tv.6@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4699-6600>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=5720966349>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-9964-2017>

Марценяк Ігор Валеріанович – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, реабілітації та здоров'язбережувальних технологій Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича (м. Чернівці, Україна)

e-mail: i.marцениak@chnu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2753-6772>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192587855>

Савка Віталій Григорович – кандидат медичних наук, асистент кафедри медицини катастроф та військової медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: savka.vg@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4509-420X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504008395>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/PCS-7787-2025>

Безкровна Надія Володимирівна – лікар сімейної медицини, комунальне некомерційне підприємство «Міська поліклініка № 3» Чернівецької міської ради (м. Чернівці, Україна)

e-mail: bezкровnan60@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0005-1001-4099>

Contact information:

Igor Biryuk – PhD, associate professor, head of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine of the Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: biryuk.igor@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8171-2808>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56063355900>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-4028-2017>

Tatiana Khmara – MD, professor, professor of the Department of Human Anatomy named after MG Turkevich of the Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: khmara.tv.6@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4699-6600>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=5720966349>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-9964-2017>

Igor Marceniak – candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Therapy, Rehabilitation and Health-Saving Technologies of Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: i.marцениak@chnu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2753-6772>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192587855>

Vitalii Savka – PhD, assistant Higher Education Institution, Disaster Medicine and Military Medicine of the Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: savka.vg@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4509-420X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504008395>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/PCS-7787-2025>

Nadiia Bezкровna – Family physician, Municipal non-profit enterprise «City Polyclinic N 3» of the Chernivtsi City Council (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: bezкровnan60@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0005-1001-4099>

Поступило до редакції: 16 грудня 2025 р.
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
Опубліковано: 27 березня 2026 р.



УДК: 611.93.068-053.15

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.25

ВАРІАНТНА АНАТОМІЯ ТА ПРИКЛАДНЕ
ЗНАЧЕННЯ ОРГАНІВ І СУДИННО-НЕРВОВИХ
ПУЧКІВ ШИЇ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ

І. О. Боднар

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

Ділянка шиї є однією з найскладніших зон людського тіла через надзвичайну концентрацію життєво важливих органів, магистральних судин та нервових стовбурів у вкрай обмеженому просторі. Фрагментарність відомостей про фасціальні покриви та скелетотопію органів у плодів створює високі ризики для інвазивних втручань, оскільки саме в цей період закладається індивідуальна мінливість, яка визначає успіх майбутніх операцій.

Мета. Встановити фетальну анатомічну мінливість органів і судинно-нервових утворень шиї.

Матеріал та методи. Методами макромікроскопічного препарування, ін'єкції кровоносних судин і морфометрії досліджено топографо-анатомічні особливості органів і структур шиї на препаратах 14 плодів людини 4-10 місяців (81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)). Особлива увага під час дослідження зверталася на аналізі морфологічних трансформацій шиї плодів 4-10 місяців з метою виявити закономірності мінливості структур, а не лише їх статистичне розташування. Дослідження проведено із дотриманням вимог біоетики і основних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997р.), Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та з урахуванням методичних рекомендацій МОЗ України «Порядок вилучення біологічних об'єктів від померлих осіб, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018 р.). Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 3 від 20.11.2025 р.) порушень морально-правових норм при проведенні медичних наукових досліджень не виявлено. Дослідження є фрагментом комплексної теми кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії «Статеві-вікові закономірності онтогенетичних перетворень і морфометричні параметри органів та структур за умов норми і експерименту. Морфо-функціональні та антропометричні особливості опорно-рухового апарату спортсменів» (номер держреєстрації 0125U001531).

Результати. Проведене дослідження встановило значну індивідуальну анатомічну мінливість органів і судинно-нервових пучків шиї у плодів людини. Засвідчено, що разом із типовим, класичним розташуванням елементів основного судинно-нервового пучка шиї існують клінічно значущі варіанти, при яких внутрішня яремна вена може перекривати загальну сонну артерію, а блукаючий нерв зміщуватися на передню або задню поверхню судин. Виявлено концентровану та розсипну форми анатомічної мінливості бічного судинно-нервового пучка шиї. Описано випадки атипової будови і топографії органів шиї, а саме відсутність перешийка та ізольовані асиметричні частки щитоподібної залози, нижньополушне розміщення правої нижньої щитоподібної залози та зміщення трахеї, рідкісний варіант відходження від дуги аорти єдиного загального артеріального стовбура, що галузиться на плечо-головні стовбури, що змінює класичні уявлення про кровопостачання органів і структур ділянок шиї та голови. Визначено чіткі проєкційні точки складових утворень бічного судинно-нервового пучка на ключицю для проведення маніпуляцій.

Висновки. Отримані дані спростовують уявлення про сталість топографо-анатомічних взаємовідношень органів і судинно-нервових утворень шиї у плодів людини та підкреслюють необхідність персоніфікованого підходу у фетальній і неонатальній хірургії. Відомості про виявлені варіанти будови органів і структур шиї у плодів людини дозволять знизити ризик ускладнень інвазивних втручань (кровотеч, пошкоджень нервів) та підвищити точність діагностичних маніпуляцій у ділянці шиї.

Ключові слова: шийна ділянка; судинно-нервові пучки шиї; органи шиї; варіантна анатомія; плід; людина.

Вступ.

Питання становлення топографо-анатомічних взаємовідношень органів і судинно-нервових елементів ділянки шиї дотепер залишається недостатньо з'ясованим у літературі, складним і суперечливим, що можна пояснити фрагментарністю вивчення фасцій, м'язів, органів, кровоносних судин і нервів ділянок шиї, які часто мають різномірний характер, у значній кількості їх анатомічних варіантів і складних корелятивних взаємовідношень органів та утворень передньої, бічної і задньої шийних ділянок.

Незважаючи на достатню кількість наукових досліджень, присвячених анатомічним особливостям органів і структур шиї у нормі та патології у постнатальному періоді онтогенезу людини [1, 2, 3, 4, 5],

варіантам їхньої фетальної анатомічної мінливості приділено значно менше уваги, що потребує подальших наукових пошуків. Одним із актуальних завдань перинатальної анатомії є встановлення форм анатомічної мінливості органів і структур, зокрема ділянки шиї. Великі судинні та нервові стовбури в ділянці шиї утворюють судинно-нервові пучки, що зумовлено близькістю розташування цих утворень та спільністю їх фасціальних покривів [1, 3, 6, 7, 8]. Як зазначають Т. В. Хмара та ін. [9] морфологічне обґрунтування клінічним фактам і хірургічним способам у плодів людини дає фетальна анатомія, яка розглядає дані морфології людини, синтезуючи по окремим ділянкам тіла та висвітлюючи їх під кутом зору питань та потреб практичної медицини. У про-

ведених дослідженнях окремі автори вказують на варіабельність і білатеральну асиметрію шийного відділу симпатичного стовбура [10]; на анатомічну мінливість верхніх, середніх і нижніх щитоподібних вен, а також варіантну будову непарного щитоподібного сплетення, кількість нижніх щитоподібних вен, а також на варіабельність місць їх впадання у плодовому періоді людини [9, 10, 11, 12].

При виконанні хірургічних утручань у нижньому відділі ділянки шиї мають важливе прикладне значення відомості щодо варіабельності топографії судинно-нервових пучків шиї у різні періоди онтогенезу людини [13, 14, 15, 16]. Зважаючи на часті хірургічні втручання на бічному судинно-нервовому пучку шиї на рівні ключиці, не позбавлено практичного інтересу питання проекції його складових на ключицю [15, 16, 17]. У проведених клінічних спостереженнях та експериментальних дослідженнях ряд авторів зазначають на важливість для клінічної практики інформації щодо анатомічних варіацій гілок підключичної артерії [18, 19, 20, 21, 22], зокрема для розвитку обхідного кровопостачання верхньої кінцівки, при перев'язці основного стовбура [23, 24, 25], лікуванні синдрому коронарно-підключичного обкрадання [26, 27]. Знання особливостей топографії судинно-нервових пучків шиї є важливим для діагностики та якісного консервативного лікування станів, що нагадують надключичну компресію судинно-нервового пучка і супроводжуються болями в шиї, грудях, руці з парестезією та слабкістю руки та кисті [8, 28].

Місця початку та кількість гілок зовнішньої сонної і підключичної артерій є варіабельними і іноді не відповідають описам, представлених у класичних посібниках з анатомії. З урахуванням браку посібників із фетальної анатомії та фрагментарності і суперечливості відомостей щодо варіантів будови і топографії органів і судинно-нервових утворень шиї у плодів людини вважаємо своєчасним проведення даного дослідження.

Мета дослідження. Встановити фетальну анатомічну мінливість органів і судинно-нервових утворень шиї.

Матеріал та методи дослідження. Методами макромікроскопічного препарування, ін'єкції кровеносних судин і морфометрії досліджено топографо-анатомічні особливості органів і структур шиї на препаратах 14 плодів людини 4-10 місяців (81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД)).

Дослідження проведено із дотриманням вимог біоетики і основних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997р.), Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та з урахуванням методичних рекомендацій МОЗ України «Порядок вилучення біологічних об'єктів від померлих осіб, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню, для наукових ці-

лей» (2018 р.). Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 3 від 20.11.2025 р.) порушень морально-правових норм при проведенні медичних наукових досліджень не виявлено.

Дослідження є фрагментом комплексної теми кафебри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії «Статеві-вікові закономірності онтогенетичних перетворень і морфометричні параметри органів та структур за умов норми і експерименту. Морфо-функціональні та антропометричні особливості опорно-рухового апарату спортсменів» (номер держреєстрації 0125U001531).

Результати та обговорення

У плодів людини у нижньому відділі шиї визначаються два великих судинно-нервових пучки: 1) основний судинно-нервовий пучок шиї, до складу якого входять загальна сонна артерія, блукаючий нерв і внутрішня яремна вена; 2) бічний судинно-нервовий пучок шиї, який включає: підключичні артерію і вену та плечове сплетення. Нами відмічено індивідуальні топографо-анатомічні взаємовідношення між компонентами правих і лівих основних та бічних судинно-нервових пучків шиї.

Співвідношення складових утворень основного судинно-нервового пучка у нижньому відділі шиї частіше таке, що присереднє положення займає загальна сонна артерія, бічне – внутрішня яремна вена, а блукаючий нерв – проміжне положення, розміщуючись між цими судинами (рис. 1).

Проте, в поодиноких випадках ми спостерігали різні варіанти топографо-анатомічних взаємовідношень складових елементів правого і лівого основних судинно-нервових пучків. Зокрема, у 3 випадках виявлено розташування внутрішньої яремної вени допереду від загальної сонної артерії, а у плода 140,0 мм ТКД ліва внутрішня яремна вена частково прикривала ліву загальну сонну артерію у нижньому відділі шиї. У 2 спостереженнях внутрішня яремна вена прямувала дещо назовні стосовно загальної сонної артерії. Окрім типового положення блукаючого нерва у складі основного судинно-нервового пучка шиї, у 2 випадках блукаючий нерв проходив по передньому, і в одному спостереженні, по задньому півобводі загальної сонної артерії. У досліджених плодів візуально розміри нижньої цибулини правої внутрішньої яремної вени перевищують розміри нижньої цибулини лівої однойменної вени. Спереду основний судинно-нервовий пучок шиї прикритий груднинно-ключично-соскоподібним м'язом, при чому, як правило, позаду присередньої (груднинної) ніжки цього м'яза проходить загальна сонна артерія, в той час відповідно бічній (ключичній) ніжці м'яза прямує внутрішня яремна вена. В одному випадку (плід 260,0 мм ТКД) лівий основний судинно-нервовий пучок був зміщений ближче до серединної лінії шиї, в результаті чого ліва загальна сонна артерія частково виступала досередини по відношенню до лівого груднинно-ключично-соскоподібного м'яза.

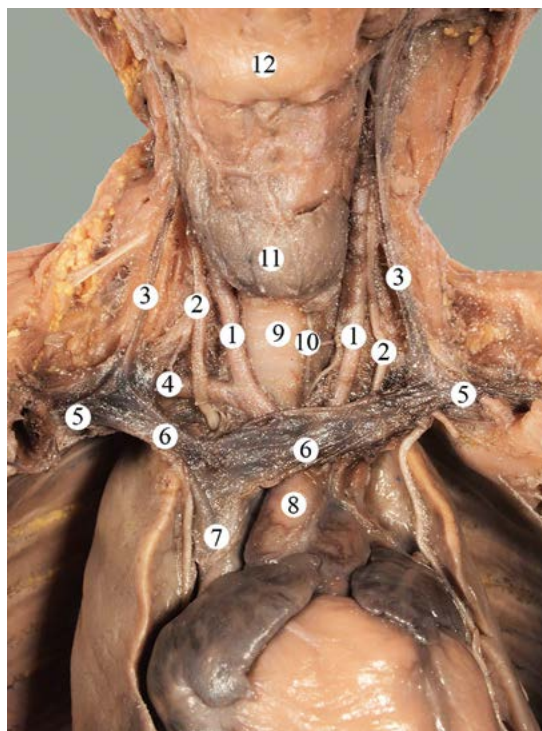


Рис. 1. Органи і судинно-нервові утворення ший плода 210,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. 3б. 2,1:

1 – загальні сонні артерії; 2 – блукаючі нерви; 3 – внутрішні яремні вени; 4 – права підключична артерія; 5 – підключичні вени; 6 – плечо-головні вени; 7 – верхня порожниста вена; 8 – дуга аорти; 9 – трахея; 10 – лівий поворотний гортанний нерв; 11 – щитоподібна залоза; 12 – під'язикова кістка.

При проведенні макромікроскопічного дослідження у плода людини 115,0 мм ТКД виявлено атиповий варіант топографії органів і судинно-нервових утворень ший. Початок трахеї визначається на рівні нижнього краю перснеподібного хряща, що скелетотопічно відповідає верхньому краю тіла VI шийного хребця. Візуально трахея ніби стиснута з боків і має плоску задню стінку, через що на поперечних розрізах її просвіт нагадує овал, у якого один полюс зрізаний паралельно короткому діаметрові. Трахейні кільця не замкнені ззаду і між їх кінцями натягуються сполучнотканинна перетинка. Між першим трахейним кільцем і перснеподібним хрящем виявляється персне-трахейна перетинка. Нижня границя глотки проходить через перснеподібний хрящ і визначається на рівні VI шийного хребця. Бічні стінки глотки стикаються з бічними частками щитоподібної залози, яка має підковоподібну форму. Друге, третє і четверте трахейні кільця прикриті спереду щитоподібною залозою. Позаду трахеї лежить стравохід, відокремлений від неї шаром пухкої клітковини. Шийна частина стравоходу дещо стиснена у вентро-дорсальному напрямку, в результаті чого набуває овальної форми. Стравохід прилягає до передньої поверхні хребців у серединній площині. Враховуючи те, що шийна частина стравоходу розташована в серединній сагітальній площині, а шийна частина трахеї зміщена дещо вправо, визначається незначна трахео-стравохідна борозна, в якій розміщені лівий поворотний гортанний нерв та одиничні лімфатичні вузли. Роздвоєння трахеї на головні бронхи скелетотопічно визначається на рівні верхнього краю тіла II грудного хребця.

У даного плода виявлено атиповий варіант будови гілок дуги аорти, а саме: від дуги аорти відходить єди-

ний загальний артеріальний стовбур, довжиною 3,0 мм, який прилягає до передньої поверхні трахеї. Зазначений стовбур розгалужується на правий і лівий плечо-головні стовбури, однакового діаметра (рис. 2). Дуга аорти та її гілки разом із їхніми фаціальними піхвами оточені пухкою клітковиною, що відокремлює судини від органів ший.

Лівий плечо-головний стовбур йде доверху і прилягає до передньої поверхні трахеї, а далі поступово відхиляється вліво та розташовується на бічній поверхні стравоходу. Початок правого плечо-головного стовбура дещо прикриває передню поверхню трахеї. Як правий, так і лівий плечо-головні стовбури на рівні перешийка щитоподібної залози (скелетотопічно на рівні нижнього краю ключиць) розгалужуються відповідно на загальні сонні та підключичні артерії. На рівні верхнього краю щитоподібного хряща права і ліва загальні сонні артерії розгалужуються на зовнішню і внутрішню сонні артерії.

В іншого плода 140,0 мм ТКД виявлено варіацію форми і топографії щитоподібної залози, а саме: відсутність перешийка між правою і лівою частками, а також асиметричність положення цих часток, різні їх розміри та форму (рис. 3). Правій частці щитоподібної залози притаманна округла форма, а лівій частці – видовжено-овальна форма. Висота правої частки щитоподібної залози становить 9,0 мм і ширина – 6,0 мм; розміри лівої частки органа відповідно дорівнюють 13,0 і 5,0 мм. Права частка щитоподібної залози розміщена між бічною поверхнею шийної частини трахеї і правою загальною сонною артерією. Задня поверхня правої частки щитоподібної залози примикає до шийної частини стравоходу.

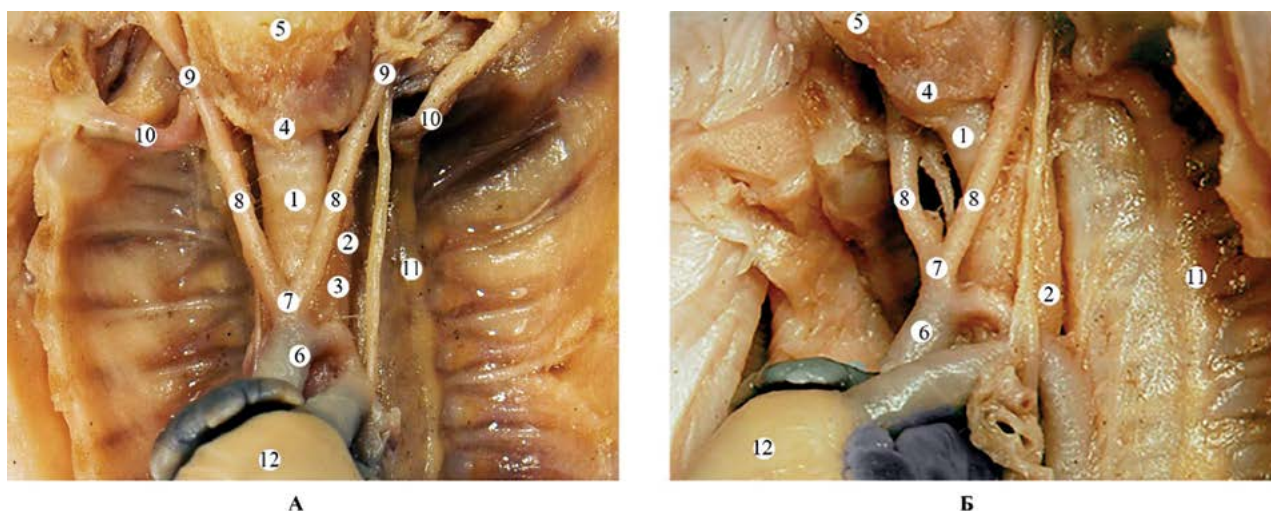


Рис. 2. Органи і структури ший плода 115,0 мм ТКД. А – передня проекція, Б – ліва бічна проекція. Фото макропрепарату. 3б. 2,6:

1 – трахея; 2 – стравохід; 3 – лівий поворотний гортанний нерв; 4 – щитоподібна залоза; 5 – перснеподібний хрящ; 6 – дуга аорти; 7 – загальний артеріальний стовбур; 8 – плечо-головні стовбури; 9 – загальні сонні артерії; 10 – підключичні артерії; 11 – лівий симпатичний стовбур; 12 – серце.

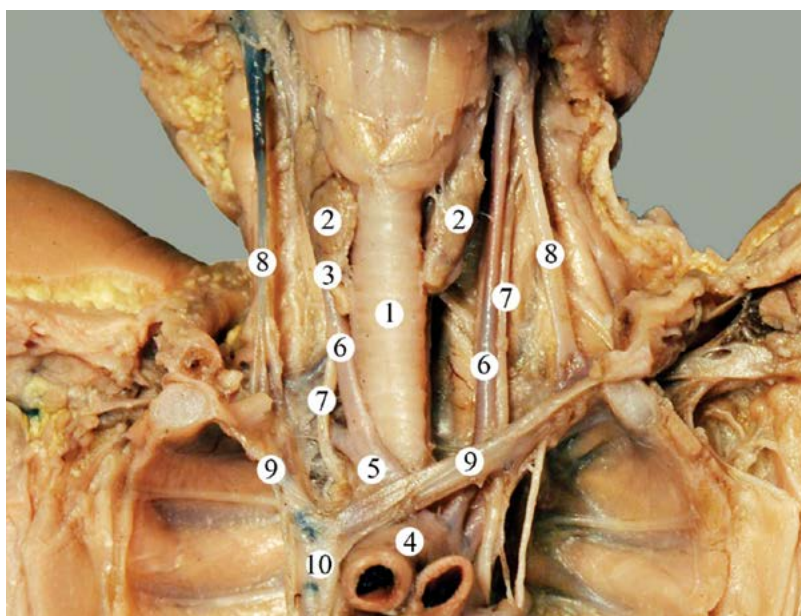


Рис. 3. Органи і структури ший плода 140,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. 3б. 2,3:

1 – трахея; 2 – частки щитоподібної залози; 3 – права нижня прищитоподібна залоза; 4 – дуга аорти; 5 – плечо-головний стовбур; 6 – загальні сонні артерії; 7 – блукаючі нерви; 8 – внутрішні яремні вени; 9 – плечо-головні вени; 10 – верхня порожниста вена.

Слід зазначити, що права нижня прищитоподібна залоза, висотою 3,0 мм і шириною 2,0 мм, знаходиться на 4,0 мм нижче нижнього кінця правої частки щитоподібної залози. Права нижня прищитоподібна залоза прилягає до присередньої поверхні правої загальної сонної артерії (латерально) та бічної поверхні трахеї на рівні сьомого-восьмого трахейних кілець (медіально).

Ліва частка щитоподібної залози займає косе положення: її нижній кінець примикає до бічної поверхні трахеї, а верхній кінець частки тісно прилягає до бічної поверхні стравоходу і перснеподібного хряща. Нижній кінець правої частки щитоподібної залози розміщений на рівні шостого трахейного хрящового кільця, а нижній кінець лівої частки залози – на рівні сьомого трахейного кільця. Обидві частки щитоподібної залози з'єднані зі

стравоходом, трахеєю та перснеподібним хрящем сполучнотканинними волокнами. Стравохід і трахея розміщені в серединній сагітальній площині. Лівий основний судинно-нервовий пучок ший знаходиться на відстані 7,5 мм від стравоходу, в той час як правий основний судинно-нервовий пучок ший знаходиться на відстані 2,5 мм. Ліва загальна сонна артерія знаходиться на відстані $1,2 \pm 0,05$ мм від лівої частки щитоподібної залози. В той час як права загальна сонна артерія щільно прилягає на всій ділянці до заднього краю правої частки щитоподібної залози. Права і ліва загальні сонні артерії розміщені попереду блукаючих нервів.

У переважної більшості досліджених плодів (53,58%, 15 препаратів із 28) ми спостерігали таке взаємодіювання компонентів бічного судинно-нервового

пучка ший, при якому підключична артерія у першому і другому топографічному відділі знаходилася ближче до плечового сплетення, ніж до підключичної вени.

У деяких плодів (35,71% випадків, 10 препаратів) плечове сплетення, підключичні артерія і вена знаходяться на близькій відстані один від одного, або частково прикривають один одного, в результаті чого бічний судинно-нервовий пучок ший на всій своїй протяжності є концентрованим. На нашу думку, хірургічні втручання на підключичних судинах і нервах плечового сплетення при концентрованій формі бічного судинно-нервового пучка ший, як і на даному пучку в цілому, можуть представляти певні труднощі. Крім того, можливо пошкодження всього бічного судинно-нервового пучка ший при пораненнях його на різних рівнях із утворенням артеріо-венозних аневризм або з одночасним пошкодженням стовбурів плечового сплетення.

На 3 препаратах (10,71% спостережень) підключичні артерія і вена, і плечове сплетення розташовуються у своїй початковій частині, тобто досередини від переднього драбинчастого м'яза, на відстані 4,0-9,0 мм один від одного, і тільки до ключиці зближаються. Таке взаємовідношення судин і нервів бічного судинно-нервового пучка ший можна уявити як розсипна форма. При розсипній формі бічного судинно-нервового пучка ший хірургічні доступи до нього, а також до окремих його складових, можуть бути більш сприятливими. Крім того, через більш вільне положення судин і нервів бічного судинно-нервового пучка ший, поєднані поранення на рівні переднього драбинчастого м'яза, а також досередини від цього м'яза, можуть зустрічатися значно рідше.

Концентрованої формі бічного судинно-нервового пучка ший більш властива полого (з малою кривизною), що низько розміщена над ключицею, дуга підключичної артерії і ширше, наближеної трикутної форми, плечове сплетення. При розсипній формі бічного судинно-нервового пучка ший дуга підключичної артерії високо піднімається над ключицею і плечове сплетення має вигляд порівняно тонкої стрічки.

Таким чином, елементи бічного судинно-нервового пучка ший, що розділені на невеликому протязі переднім драбинчастим м'язом, зближуються в напрямку до ключиці, розташовуючись або поруч, або частково прикриваючи один одного. Дозаду від ключиці та нижче її бічний судинно-нервовий пучок найбільш компактний. Тут спостерігаються найчастіше поєднані поранення бічного судинно-нервового пучка ший.

Згідно з отриманими нами даними, складові елементи бічного судинно-нервового пучка ший проєктуються на ключицю таким чином: плечове сплетення – відповідно середині ключиці, підключична артерія – на межі середньої і присередньої третин ключиці або на 3,0-5,0 мм назовні від цієї межі; досередини від підключичної артерії розміщена підключична вена. Тому, вважаємо, що при анестезії плечового сплетення укол голки слід проводити відповідно до середини довжини ключиці, при цьому виключається можливість пошкодження підключичної артерії, яка проходить досередини від цієї точки.

При перев'язці підключичної артерії вище ключиці пошаровий розріз, по можливості, треба робити так, щоб середина його відповідала межі між присередньою

та середньою третинами ключиці. Підключична артерія тоді проєктуватиметься на середині розрізу.

Слід зауважити, що в окремих плодів у ділянці проходження бічного судинно-нервового пучка ший виявляється значна кількість як артеріальних, так і венозних анастомозів – гілок підключичної артерії, приток підключичної і плечо-головної вен. Розташовуючись вентрально, дорсально, а також пронизуючи пучок, ці судини не тільки значною мірою ускладнюють оперативний підхід до основних його компонентів, але часто й самі можуть бути об'єктами складних хірургічних утручань.

У плодів людини виявлено більш складні топографо-анатомічні взаємовідношення лівого бічного судинно-нервового пучка ший досередини від переднього драбинчастого м'яза в порівнянні з правим однойменним пучком ший, що, на нашу думку, можна пояснити різним початком правої і лівої підключичних артерій, більш глибоким розташуванням лівої підключичної артерії, а також місцем впадання грудної протоки, переважно, у лівий венозний кут.

Отримані у нашому дослідженні комплексні дані щодо типової і варіантної анатомії органів, основних і бічних судинно-нервових пучків ший у плодів людини різного віку мають важливе як теоретичне, так і практичне значення. Одержані відомості про анатомічну мінливість органів і судинно-нервових пучків ший необхідно враховувати фетальним хірургам при виконанні хірургічних утручань у ділянці ший.

Висновки

На основі аналізу отриманих результатів, можна сформулювати наступні узагальнені висновки, які підсумовують наукову та практичну цінність даного дослідження:

1. Встановлено значну індивідуальну анатомічну мінливість органів і судинно-нервових пучків ший у плодів людини, що має вирішальне значення для сучасної перинатальної медицини.
2. Хоча класичне розташування елементів основного судинно-нервового пучка ший (загальна сонна артерія – медіально, внутрішня яремна вена – латерально, блукаючий нерв – між ними) є типовим, існують клінічно значущі варіанти, при яких внутрішня яремна вена може перекривати загальну сонну артерію, а блукаючий нерв зміщуватися на передню або задню поверхню судин.
3. Виділено дві крайні форми анатомічної мінливості бічного судинно-нервового пучка ший: концентровану (з високим ризиком поєднаних ушкоджень та важким хірургічним доступом) та розсипну (більш сприятливу для оперативних утручань).
4. У плодів людини виявлено випадки атипової будови і топографії органів ший: відсутність перешийка та ізолювані асиметричні частки щитоподібної залози, нижньополушне розміщення правої нижньої прищитоподібної залози та зміщення трахеї.
5. Описано рідкісний варіант відходження від дуги аорти єдиного загального артеріального стовбура, що галузився на плечо-головні стовбури, що змінює класичні уявлення про кровопостачання органів і структур ділянок ший та голови.

6. Визначено чіткі проєкційні точки складових утворень бічного судинно-нервового пучка на ключицю для проведення маніпуляцій: а) середина ключиці – для безпечної анестезії плечового сплетення (мінімізація ризику травмування підключичної артерії); б) межа внутрішньої та середньої третин – для перев'язки підключичної артерії.

7. Отримані дані спростовують уявлення про сталість топографо-анатомічних взаємовідношень органів і судинно-нервових утворень ший у плодів людини та підкреслюють необхідність персоніфікованого підходу у фетальній і неонатальній хірургії. Відомості про виявлені варіанти будови органів і структур ший у плодів людини дозволять знизити ризик операційних ускладнень (кровотеч, пошкоджень нервів) та підвищать точність діагностичних маніпуляцій у ділянці ший.

Література:

- Kim J, Escott EJ. Normal Vascular Structures and Variants on Head and Neck Imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2022;32(2):391-412. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nic.2022.02.004> PMID: 35526964.
- Dhawan SS, Yedavalli V, Massoud TF. Atavistic and vestigial anatomical structures in the head, neck, and spine: an overview. *Anat Sci Int*. 2023;98(3):370-90. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12565-022-00701-7> PMID: 36680662.
- Gordon NA, Paskhover B, Tower JI, O'Daniel TG. Neck Deformities in Plastic Surgery. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(4):529-55. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.07.009> PMID: 31587772.
- Grignon B, Duparc F. Well-known and less well-known anatomical structures of the head, neck, and trunk: imaging and surgical applications. *Surg Radiol Anat*. 2021;43(8):1223-4. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00276-021-02804-8> PMID: 34287676.
- Botwin A, Juliano A. Pearls and Pitfalls in Neck Imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2022;32(2):375-90. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nic.2022.02.002> PMID: 35526963.
- StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023[update 2026 Jan; cited 2026 Feb 16]. Stathakios J, Carron MA. Anatomy, Head and Neck, Neck Triangle. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554398/> PMID: 32119285.
- Hetts SW, Cook DL, editors. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 176. Elsevier; 2021. 427p. Chapter 1. Alexander MD, Hutcheson D, Lawton M. Neurovascular arterial anatomy: Brain, head, and neck. p.1-21. DOI: <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-64034-5.00011-0> PMID: 33272390.
- Aktaş İ, Ünlü Özkan F. Pectoralis minor syndrome. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2022;68(4):447-55. DOI: <http://doi.org/10.5606/tftrd.2023.12037> PMID: 36589355; PMCID: PMC9791703.
- Хмара ТВ, Заморський ІІ, Паньків ТВ, Ризничук МО. Фетальна анатомічна мінливість щитоподібних вен і непарного щитоподібного сплетення. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(3):74-9. DOI: <http://doi.org/10.24061/17270847.23.3.2024.52>
- Хмара ТВ, Заморський ІІ, Коваль ЮЮ, Паньків ТВ, Петрюк АС. Варіабельність і білатеральна асиметрія шийного відділу симпатичного стовбура у плодів людини. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(3):48-53. DOI: <http://doi.org/10.24061/17270847.23.3.2024.48>
- Dalip D, Iwanaga J, Loukas M, Oskouian RJ, Tubbs RS. Review of the Variations of the Superficial Veins of the Neck. *Cureus*. 2018;10(6): e2826. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.2826> PMID: 30131919; PMCID: PMC6101467.
- Ozguner G, Sulak O. Size and location of thyroid gland in the fetal period. *Surg Radiol Anat*. 2014;36(4):359-67. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00276-013-1177-2> PMID: 23897539.
- Prescher A, Schuster D. Anatomy of the lateral cervical region with emphasis on thoracic outlet syndrome. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2006;38(1):6-13. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-2006-923873> PMID: 16538566.
- Connolly MR, Auchincloss HG. Anatomy and Embryology of the Thoracic Outlet. *Thorac Surg Clin*. 2021;31(1):1-10. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.09.007> PMID: 33220766; PMCID: PMC8057296.
- Vielsmeier V, Hackenberg S, Schelzig H, Knapsis A. Update on neck trauma. *HNO*. 2022;70(10):724-35. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00106-022-01214-5> PMID: 36066623.
- Petrone P, Velaz-Pardo L, Gendy A, Velcu L, Brathwaite CEM, Joseph DK. Diagnosis, management and treatment of neck trauma. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2019;97(9):489-500. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.06.001> PMID: 31358299.
- Khan AM, Fleming JC, Jeannon JP. Penetrating neck injuries. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(2):72-8. DOI: <http://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.2.72> PMID: 29431496.
- Siedlecki Z, Szostak M, Nowak K, Śniegocki M. Atypical Course of Vertebral Artery Outside the Cervical Spine: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2021;145:405-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.10.028> PMID: 33059082.
- Cheun TJ, Jayakumar L, Sideman MJ, Pounds LL, Davies MG. Upper extremity arterial endovascular interventions for symptomatic vascular access-induced steal syndrome. *J Vasc Surg*. 2019;70(6):1896-903.e1. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.01.072> PMID: 31126767.
- Lee JH, Cheng KL, Choi YJ, Baek JH. High-resolution Imaging of Neural Anatomy and Pathology of the Neck. *Korean J Radiol*. 2017;18(1):180-93. DOI: <http://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.1.180> PMID: 28096728; PMCID: PMC5240499.
- StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024[update 2026 Jan; cited 2026 Feb 15]. Kimyaghalam A, Iqbal AM. Subclavian Artery Thrombosis. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537275/>
- Cua B, Mamdani N, Halpin D, Jhamnani S, Jayasuriya S, Mena-Hurtado C. Review of coronary subclavian steal syndrome. *J Cardiol*. 2017;70(5):432-7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jcc.2017.02.012> PMID: 28416323.]
- Botou A, Panagoulis E, Piagkou M, Strantzias P, Angelis S, Apostolopoulos AP, et al. Anatomical Variations of the Left Subclavian Artery and Their Significance in Clinical Practice. *J Long Term Eff Med Implants*. 2020;30(1):3-12. DOI: <http://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.2020034579> PMID: 33389911.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження засвідчує потребу подальшого встановлення анатомічної мінливості органів і судинно-нервових утворень ділянки ший у плодовому періоді онтогенезу людини.

Використання штучного інтелекту. При проведенні дослідження та підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

Джерела фінансування. Дослідження не мало окремого додаткового фінансування. Робота виконана в межах індивідуальної науково-дослідної діяльності автора на базі кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету.

24. Kondov S, Beyersdorf F, Braun N, Höhn R, Schlett C, Rylski B, et al. Morphology of the left subclavian artery: implications for single-branched endovascular aortic arch repair. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;61(2):348-54. DOI: <http://doi.org/10.1093/ejcts/ezab482> PMID: 34792129.
25. Montero Carreras C, Cortés Olivera B, Saiz-Vivó R, Ferrer Mendiña Q, García Martínez S, Rodríguez Pérez MA, et al. Aberrant right subclavian artery: the importance of distinguishing between isolated and non-isolated cases in prenatal diagnosis and clinical management. *J Perinat Med*. 2024;53(3):394-401. DOI: <http://doi.org/10.1515/jpm-2024-0398> PMID: 39688891.
26. Klocker J, Koell A, Erlmeier M, Goebel G, Jaschke W, Fraedrich G. Ischemia and functional status of the left arm and quality of life after left subclavian artery coverage during stent grafting of thoracic aortic diseases. *J Vasc Surg*. 2014;60(1):64-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.01.060> PMID: 24657299
27. De Roeck F, Tijskens M, Segers VFM. Coronary-subclavian steal syndrome, an easily overlooked entity in interventional cardiology. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(3):614-9. DOI: <http://doi.org/10.1002/ccd.28362> PMID: 31179616.
28. Kurt Oktay KN, Unlu Ozkan F, Aktas I. Neurogenic pectoralis minor syndrome in the differential diagnosis of neck pain: A case series with diagnostic ultrasound-guided pectoralis minor muscle block. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(37): e44387. DOI: <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000044387> PMID: 40958327.

VARIANT ANATOMY AND APPLIED SIGNIFICANCE OF ORGANS AND NEUROVASCULAR BUNDLES OF THE NECK IN HUMAN FETUSES

I. Bodnar

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

Summary.

The neck represents one of the most anatomically complex regions of the human body owing to the exceptionally high concentration of vital organs, major blood vessels, and nerve trunks within a confined space. Limited and fragmentary data on the fascial layers and skeletotopy of cervical organs in fetuses are associated with substantial risks during invasive procedures, since individual anatomical variability is established during the fetal period and ultimately influences the outcomes of subsequent surgical interventions.

Study objective. To investigate the anatomical variability of organs and neurovascular structures in the fetal neck.

Materials and methods. Macro-microscopic dissection, vascular injection techniques, and morphometric analysis were employed to examine the topographic and anatomical features of cervical organs and structures in 14 human fetal specimens at gestational ages of 4-10 months (crown-rump length 81.0-375.0 mm). Special emphasis was placed on the morphological transformations of the fetal neck throughout the 4-10-month gestational period in order to identify patterns of structural variability rather than merely their statistical localization.

The study was performed in accordance with bioethical standards and the principles outlined in the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (4 April 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2013), Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine (23 September 2009), and the methodological guidelines of the Ministry of Health of Ukraine entitled «Procedure for the Retrieval of Biological Objects from Deceased Persons Subjected to Forensic Medical Examination and Pathological Autopsy for Scientific Research» (2018). This study forms part of the comprehensive research project of the Department of Anatomy, Clinical Anatomy, and Operative Surgery entitled «Sex- and Age-Related Patterns of Ontogenetic Transformations and Morphometric Parameters of Organs and Structures Under Normal and Experimental Conditions. Morphofunctional and Anthropometric Features of the Musculoskeletal System in Athletes» (state registration No. 0125U001531).

Study results. Marked individual anatomical variability of cervical organs and neurovascular bundles was demonstrated in human fetuses. In addition to the typical classical arrangement of the main cervical neurovascular bundle components, clinically significant variants were identified in which the internal jugular vein overlapped the common carotid artery, and the vagus nerve was displaced to the anterior or posterior surface of the vessels. Concentrated and dispersed forms of anatomical variability of the lateral cervical neurovascular bundle were distinguished. Cases of atypical structure and topography of the cervical organs were described, including absence of the thyroid isthmus with isolated asymmetric thyroid lobes, inferior polar position of the right inferior parathyroid gland, and tracheal displacement. A rare variant was observed in which a single common arterial trunk arose from the aortic arch and subsequently divided into brachiocephalic trunks, thereby modifying classical understanding of blood supply to the head and neck organs and structures. Precise projection points of the lateral cervical neurovascular bundle components onto the clavicle were established to facilitate procedural guidance.

Conclusions. The findings refute the notion of stable topographic-anatomical relationships of the cervical organs and neurovascular structures in human fetuses and emphasize the need for a personalized approach in fetal and neonatal surgery. Knowledge of the identified anatomical variants of cervical organs and structures in human fetuses may decrease the risk of complications during invasive interventions (haemorrhage, nerve injury) and enhance the precision of diagnostic procedures in the neck region.

Keywords: Neck Region; Neurovascular Bundles, Cervical; Organs, Cervical; Anatomical Variation; Fetus; Human.

Контактна інформація:

Боднар Іван Олегович – аспірант кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: vaniabodnar555@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0860-3025>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/PCS-7787-2025>

Contact information:

Ivan Bodnar – PhD student (Postgraduate Student) of the Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
e-mail: vaniabodnar555@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0860-3025>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/PCS-7787-2025>



Поступило до редакції: 16 грудня 2025 р.
 Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
 Опубліковано: 27 березня 2026 р.

УДК: 611.6.019:599.731.112]-053.13/31
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.26

ЗАКОНОМІРНОСТІ БУДОВИ ЗАМИКАЛЬНОГО АПАРАТУ ОРГАНІВ СЕЧОВОЇ І ТРАВНОЇ СИСТЕМ

О. В. Цигикало, К. А. Владиченко,
А. Ю. Гринкевич, В. І. Нагорний

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме.

Згідно міжнародної анатомічної термінології, замикальні утвори різних органів та систем об'єднує термін *M. sphincter* (A04.0.00.028), англійський еквівалент – *Sphincter muscle*, український – м'яз-замикач. Однак вони не мають чіткої одноманітної будови у вигляді колового розташування посмугованих чи гладких м'язів навколо внутрішнього простору між окремими сегментами сечової або травної систем.

Метою дослідження було з'ясувати закономірності мікроскопічної будови, систематизувати морфо-функціональні особливості замикальних утворів сечової та травної систем у пренатальному періоді онтогенезу людини.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено на препаратах 25 передплідів 12,0-80,0 мм тім'яно-куприкової довжини та 20 плодів 81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини з використанням комплексу методів морфологічного дослідження, який включав ін'єкцію судин, виготовлення і вивчення серій послідовних гістологічних зрізів, тривимірне комп'ютерне реконструювання. Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 16.10.2025 р.) порушень морально-правових норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено. Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини» (державний реєстраційний номер 0121U110121, терміни виконання 01.2021-12.2025 рр.).

Результати. Встановлено, що замикальні утвори травної та сечової систем плодів людини мають різноманітну будову, але їх спільною характеристикою є три основні складові – м'язовий, судинний компоненти та зміна рельєфу слизової оболонки, кожен з яких виражений різною мірою, залежно від функціональних та топографічних особливостей замикального пристрою. Саме тому було б доцільно переглянути український еквівалент терміну «*sphincter*», змінивши його з «м'яз-замикач» на «сфінктер». Це зняло б термінологічні обмеження для детального і комплексного дослідження будови замикальних сегментів тіла людини.

Висновки. 1. Замикальні утвори сечової та травної систем, які контролюють надходження вмісту з одного порожнистого органа в інший, характеризуються трьома основними компонентами; м'язовим, судинним та рельєфом внутрішньої поверхні слизової оболонки. 2. М'язовий компонент замикального пристрою, який відповідає будові м'яза-замикача з коловим розташуванням м'язових пучків, призначений для колового м'яза роту, зовнішнього м'яза-замикача відхідника, зовнішнього м'яза-замикача сечівника, однак вони знаходяться у тісному взаємозв'язку із суміжними м'язами, а внутрішній м'яз-замикач відхідника та воротарний м'яз-замикач є потовщенням і безпосереднім продовженням колового шару м'язової оболонки відповідного трубчастого порожнистого органа. 3. У місці сполучення спільної жовчної протоки з дванадцятипалою кишкою, як і сечоводу із сечовим міхуром, замикальну функцію виконують: ділянка м'язової оболонки кишки і, відповідно, сечового міхура, які пронизує відповідна трубчаста структура, а також наповнення кровоносних судин підслизового прошарку та зміна рельєфу поверхні слизової оболонки. 4. Шийка жовчного міхура у місці переходу органа в міхурову протоку, а також ниркова миска у місці переходу у сечовід, характеризуються особливістю форми і будови просвіту завдяки випинам слизової оболонки, які можуть слугувати як активний, так і пасивний резистивний пристрій, що контролює об'ємну швидкість руху рідини через перехідний сегмент завдяки кровонаповненню судин підслизового прошарку.

Ключові слова: анатомія; шлунок; травна система; сечова система; м'язи-замикачі; кровопостачання; плід.

Вступ

Порожністі трубчасті органи людини і тварин забезпечують пасаж свого вмісту завдяки скороченню їх м'язових оболонок, градієнту тиску, узгодженого впливу нервової системи та інших чинників, які забезпечують рух рідкого вмісту в потрібному напрямку. Накопичуючись у кулястих органах, їжа, сеча, жовч тощо, дозвано потрапляють у низхідному напрямі в трубчастий орган, далі вміст може надходити у кулястий орган або сполучатися з іншим сегментом, в кінці кінців дозвано виводитись. Тому сечову, травну системи і, зокрема, позапечічкові жовчні шляхи, можна уявити як низку сегментів, які перериваються замикальними утворами, що контролюють рух їх вмісту в одному напрямі, переважно низхідному. Згідно міжнародної

анатомічної термінології, ці структури об'єднує термін *M. sphincter* (A04.0.00.028), англійський еквівалент – *Sphincter muscle*, український – м'яз-замикач [1]. Однак, замикальні утвори не скрізь в організмі мають чітку одноманітну будову у вигляді колового розташування посмугованих чи гладких м'язів навколо внутрішнього простору між окремими сегментами сечової або травної систем. Тому у вивченні морфо-функціональних особливостей замикальних утворів є певна термінологічна обмеженість. Також існує неузгодженість анатомічних даних щодо будови деяких м'язів-замикачів з їх гістологічним описом [2-4]. Наприклад, м'яз-замикач ампули (A05.8.02.018 – *M. sphincter ampullae*), який контролює потрапляння жовчі із спільної жовчної протоки у дванадцятипалу

кишку, згідно гістологічних даних, представлений потовщенням волокон зовнішнього шару м'язової оболонки останньої, які охоплюють відкриття спільної жовчної протоки та протоки підшлункової залози, тобто не є окремим м'язом-замикачем [5]. Також немає чіткого гістологічного підтвердження існування інших м'язів-замикачів позапечічкових жовчних проток [6, 7].

Отже, існує певна проблема щодо уточнення будови та систематизації замикальних утворів тіла людини, морфо-функціонального обґрунтування їх контролю за пасажом вмісту органів сечової і травної систем як таких, де зворотній рух їх вмісту або будь-які порушення руху з одного сегмента до іншого призводить до тяжких функціональних розладів [8]. Не викликає сумніву, що предметом вивчення є їх мікроскопічна анатомія. На думку багатьох дослідників, найбільш доцільним об'єктом є плід людини [9-14]. Відомо, що вже на 12-му тижні внутрішньоутробного розвитку (ВУР) починається надходження жовчі у дванадцятипалу кишку [5, 6], і в цей же період метанефроси (вторинні, або остаточні нирки) починають активно функціонувати як орган виділення [15]. Пізніше, наприкінці 3-го місяця ВУР, у плода встановлюються в цілому дефінітивна, максимально наближена до рис дорослого організму, будова сечової і травної систем. Дослідження органокомплексів плодів, які завдяки малим розмірам легко залити в стандартний парафіновий блок і вивчити як гістологічно, так і за допомогою тривимірного реконструювання, має переваги над дослідженням препаратів дорослої людини, які можуть вивчатись через свої завеликі розміри лише окремими фрагментами. Тому один препарат плода може нести інформацію про весь замикальний утвір та його синтопію з прилеглими структурами завдяки меншим розмірам. Також у плодів набагато легше застосувати такий метод дослідження, як ін'єкцію кровоносних судин кольоровими сумішами, що дозволяє візуалізувати на макро-, гістологічних препаратах і тривимірних реконструкціях особливості ангіоархітекτονіки [16]. Таким чином, ембріологічні дослідження з використанням комплексу морфологічних методів, дозволять чітко визначити та систематизувати морфо-функціональні особливості замикального апарату деяких органів людини.

Метою дослідження було з'ясувати закономірності мікроскопічної будови, систематизувати морфо-функціональні особливості замикальних утворів сечової та травної систем у пренатальному періоді онтогенезу людини.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проведено на препаратах 25 передплодів 12,0-80,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) та 20 плодів 81,0-375,0 мм ТКД з використанням комплексу методів морфологічного дослідження, який включав ін'єкцію судин, виготовлення і вивчення серій послідовних гістологічних зрізів, тривимірне комп'ютерне реконструювання. Із дослідження був виключений матеріал із зовнішніми ознаками вад розвитку травної та сечової систем. Гістологічні препарати використані з музейної колекції кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного

медичного університету, які були отримані у період до 2006 року згідно з чинним на той час законодавством. Препарати плодів людини досліджувались безпосередньо в ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро» згідно договору про наукову співпрацю.

Під час дослідження дотримані основні біоетичні положення Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), вимоги наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690, а також методичні рекомендації Міністерства охорони здоров'я України «Порядок вилучення біологічних об'єктів від померлих осіб, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018 р.). Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 16.10.2025 р.) порушень морально-правових норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено.

Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини». Державний реєстраційний номер: 0121U110121. Терміни виконання: 01.2021-12.2025.

Результати досліджень та їх обговорення

Під час дослідження встановлено, що деякі замикальні пристрої травної та сечової систем представлені окремими м'язами-замикачами, які мають коловий напрямок гладких або посмугованих м'язових пучків навколо відповідного трубчастого порожнистого органа. Зокрема, до таких можна віднести коловий м'яз рота (*M. orbicularis oris*), зовнішній м'яз-замикач відхідника (*M. sphincter ani externus*), зовнішній м'яз-замикач сечівника (*M. sphincter urethrae externus*), що не суперечить даним інших дослідників [17-19] (рис. 1, 2).

Названі м'язи-замикачі знаходяться у тісному взаємозв'язку і сполученні із суміжними м'язами, виконуючи свою контрактильну функцію: коловий м'яз рота – з мімічними м'язами, зовнішній м'яз-замикач відхідника – з м'язами діафрагми таза. Слід зауважити, що зовнішній м'яз-замикач сечівника, внутрішній м'яз-замикач відхідника та воротарний м'яз-замикач фактично є потовщенням і безпосереднім продовженням колового шару м'язової оболонки відповідного трубчастого порожнистого органа (рис. 3). Замикальна функція цих м'язів забезпечується звуженням діаметру відповідного перехідного сегмента завдяки його м'язовому скороченню, але перетискання і наступне зникнення просвіту було б неможливе без участі інших оболонок – слизової і підслизової прошарку. Останній складається з пухкої сполучної тканини і розвинутої сітки кровоносних судин (рис. 4). Збільшення їх діаметру внаслідок наповнення кров'ю також сприятиме змиканню просвіту всередині контрактильного активного елемента – м'яза-замикача.



Рис. 1. Косо-сагітальний зріз передплота людини 33,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарата. 36. x80.

1 – сіднична кістка; 2 – лобкова кістка; 3 – сигмоподібна ободова кишка; 4 – ампула прямої кишки; 5 – відхідникові стовпи, відхідниковий канал; 6 – поздовжній шар м'язової оболонки прямої кишки; 7 – коловий шар м'язової оболонки прямої кишки; 8 – м'яз-підіймач відхідника; 9 – великий сідничний м'яз; 10 – зовнішній м'яз-замикач відхідника.



Рис. 2. Поперечний зріз сечівника 10-місячного плода жіночої статі. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарата. 36. x100:

1 – слизова оболонка; 2 – підслизовий прошарок; 3 – м'язова оболонка; 4 – венозне сплетення підслизового прошарку; 5 – піхве венозне сплетення; 6 – стінка піхви.

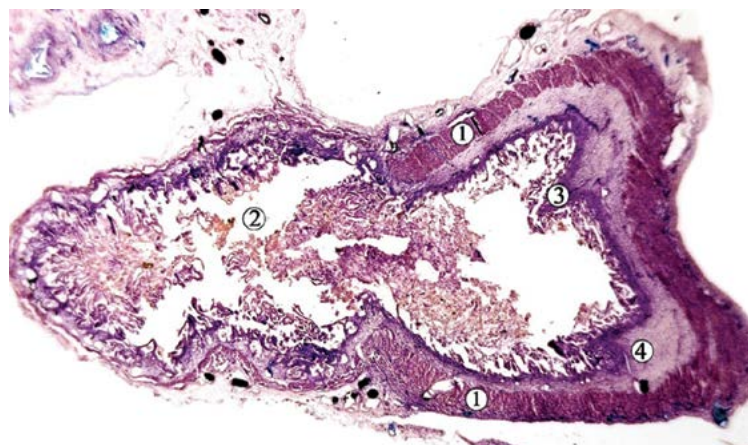


Рис. 3. Поздовжній зріз шлунково-дванадцятипалокишкового переходу 4-місячного плода людини (185,0 мм ТПД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ін'єкція кровоносних судин сумішшю на основі сурика. Фото мікропрепарату. 36. x50:

1 – м'язова оболонка шлунка (воротарний м'яз-замикач); 2 – дванадцятипала кишка; 3 – слизова оболонка шлунка; 4 – підслизовий прошарок.

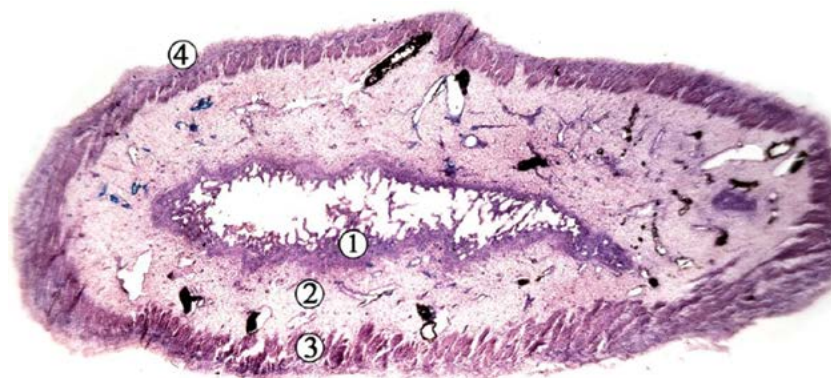


Рис. 4. Поперечний зріз воротарної частини шлунка. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ін'єкція кровоносних судин сумішшю на основі сурика. Фото мікропрепарату. 36. x50:

1 – слизова оболонка; 2 – підслизовий прошарок; 3 – м'язова оболонка; 4 – серозна оболонка.

Особливістю будови кровоносних судин між різними сегментами травної і сечовидільної систем є їх належність до різних басейнів відтоку венозної крові або різних системних джерел артеріального кровопостачання. Так, між стравоходом і шлунком, навколо відхідникового каналу, між нирковою мискою і сечоводом, сечоводом і сечовим міхуром кровоносні судини вирізняються особливою ангіоархітектонікою, яка забезпечує альтернативні шляхи кровопостачання та відтоку крові. Підслизовий прошарок цих перехідних контрактильних сегментів містить кавернозопо-

дібні сплетення – синусоїди, кровонаповнення яких залежить від балансу між притоком і відтоком крові.

Слід також зазначити на важливості рельєфу слизової оболонки у вигляді, наприклад, поздовжніх складок, які допомагають більш ефективно закривати просвіт трубчастого органа. Зовнішні прилеглі м'язи в ділянці перехідного сегмента, для якого одна з головних функцій – запобігання зворотному руху вмісту, сприяють цій складовій замикальної функції. Наприклад, це характерно для стравохідно-шлунковому переходу (рис. 5).

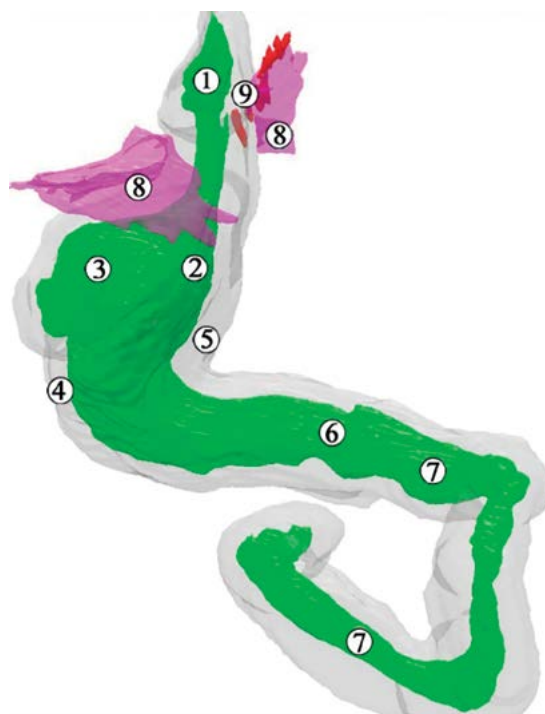


Рис. 5. 3D-реконструкція шлунка і прилеглих структур 5-місячного плода людини (220,0 мм ТПД). Права задньо-бічна проекція. 36. x5,5:

1 – стравохід; 2 – кардіальний відділ шлунка; 3 – дно шлунка; 4 – велика кривина шлунка; 5 – мала кривина шлунка; 6 – воротар шлунка; 7 – дванадцятипала кишка; 8 – діафрагма; 9 – права нижня діафрагмальна артерія.

Встановлено, що деякі замикальні утвори сечових, травних і, зокрема, позапечічкових жовчних протоків, не мають структури, яку можна було б охарактеризувати як окремі «м'язи-замікачі» з чітким коловим розташуванням м'язових пучків навколо переходу одного порожнистого органа в інший, тобто в місці, де

контролюється надходження вмісту чи запобігається його зворотній рух. Такими утворами є місце сполучення спільної жовчної протоки з дванадцятипалою кишкою або сечоводу із сечовим міхуром. Спільною рисою цих контрактильних сегментів є сполучення трубчастого органа під кутом з іншим, який більший

за діаметром. При цьому перший пронизує стінку другого, створюючи між шарами м'язової оболонки останнього косу щілину, на що також вказують деякі дослідники [20-22]. Внутрішньостінковий відділ спільної жовчної протоки разом із протокою підшлункової залози проходить крізь це «вікно» у м'язовій оболонці присередньої ділянки стінки низхідної частини дванадцятипалої кишки на межі між її середньою та нижньою

третинами (рис. 6). «Вікно» забезпечує косий хід проток у стінці дванадцятипалої кишки завдяки огинанню пучками колового шару м'язової оболонки місця їх сполучення з кишкою. Прилягаючи до зовнішньої поверхні м'язової оболонки дванадцятипалої кишки зверху та до внутрішньої поверхні цієї оболонки знизу, протоки стають оточеними шарами м'язової оболонки кишки у вигляді лійки (рис. 7).



Рис. 6. Фронтальний зріз великого сосочка дванадцятипалої кишки 11-тижневого передплodu 60,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. 36. x70:

1 – слизова оболонка; 2 – підслизовий прошарок; 3 – м'язова оболонка (коловий шар); 4 – спільна жовчна протока; 5 – протока підшлункової залози; 6 – поздовжня перегородка великого сосочка дванадцятипалої кишки; 7 – підшлункова залоза; 8 – гілка верхньої передньої підшлунково-дванадцятипалокишкової артерії; 9 – венозні судини адвентиційної оболонки (система верхньої передньої підшлунково-дванадцятипалокишкової вени); 10 – м'язова пластинка слизової оболонки дванадцятипалої кишки.

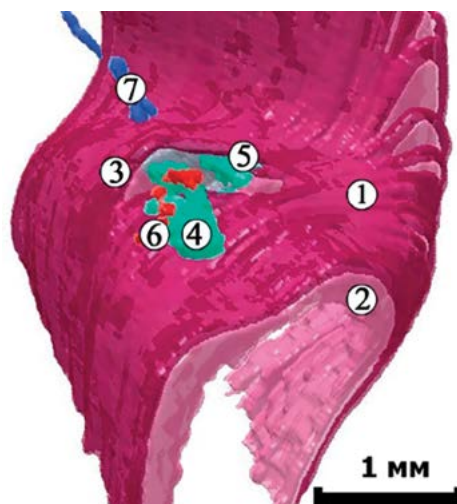


Рис. 7. 3D-реконструкція ділянки великого сосочка дванадцятипалої кишки 4-місячного плода людини чоловічої статі 185,0 мм ТПД. Верхня проекція. 36. x50:

1 – м'язова оболонка дванадцятипалої кишки; 2 – слизова оболонка дванадцятипалої кишки; 3 – «вікно» між коловим та поздовжнім шарами м'язової оболонки дванадцятипалої кишки; 4 – загальна жовчна протока; 5 – протока підшлункової залози; 6 – артеріальне судинне сплетення; 7 – гілка верхньої передньої підшлунково-дванадцятипалокишкової вени.

Ми не знайшли переконливих доказів існування окремих м'язів-замикачів у місці сполучення загальної жовчної протоки з дванадцятипалою кишкою, як і сечоводу із сечовим міхуром. Очевидно, контрактильну функцію у цих сегментах виконує ділянка м'язової оболонки кишки і, відповідно, сечового міхура, які

пронизує відповідна трубчаста структура. Замикальна функція в цих ділянках забезпечується наповненням кровоносних судин підслизового прошарку та зміною рельєфу поверхні слизової оболонки, що в цілому контролює надходженню рідкого вмісту в орган більшого діаметру та об'єму. Отже в даних сегментах клю-

чова роль у здійсненні замикальної функції хоч і належить м'язовим структурам, але неможлива без участі таких компонентів, як кровоносні судини підслизового прошарку та рельєф слизової оболонки, який замикає просвіт. Кровоносні судини, які прямують у підслизовий прошарок або з нього, у м'язовій оболонці охоплені пучками міоцитів (рис. 8), які при локальному скороченні створюють опір відтоку крові від підслизового прошарку, кавернозноподібні судини якого наповнюються кров'ю, зменшується діаметр просвіту і таким чином здійснюється замикальна функція.

Поряд з цим, нами виявлені ділянки, в яких регулюється надходження рідкого вмісту з одного органа в інший, де ключова роль належить не м'язовим структурам, а кровоносним судинам і рельєфу слизової оболонки. Так, шийка жовчного міхура у місці переходу органа в міхурову протоку, а також ниркова миска у місці переходу у сечовід, характеризуються особливістю форми і будови просвіту, що зазначають і інші вчені [23-25]. Завдяки випинам слизової оболонки, просвіт цих замикальних утворень має звивистий вигляд на поздовжніх гістологічних зрізах (рис. 9).



Рис. 8. Фронтальний зріз 6-місячного плода жіночої статі 290,0 мм ТПД біля краю дванадцятипалокишкового «вікна». Ін'єкція вен свинцевим суриком. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. 3б. х60:

1 – слизова оболонка дванадцятипалої кишки; 2 – підслизовий прошарок дванадцятипалої кишки; 3 – коловий шар м'язової оболонки дванадцятипалої кишки; 4 – поздовжній шар м'язової оболонки дванадцятипалої кишки; 5 – підшлункова залоза; 6 – вена адвентиційної оболонки дванадцятипалої кишки; 7 – вена м'язової оболонки дванадцятипалої кишки; 8 – венозні судини підслизового прошарку дванадцятипалої кишки; 9 – судини венозного сплетення слизової оболонки.

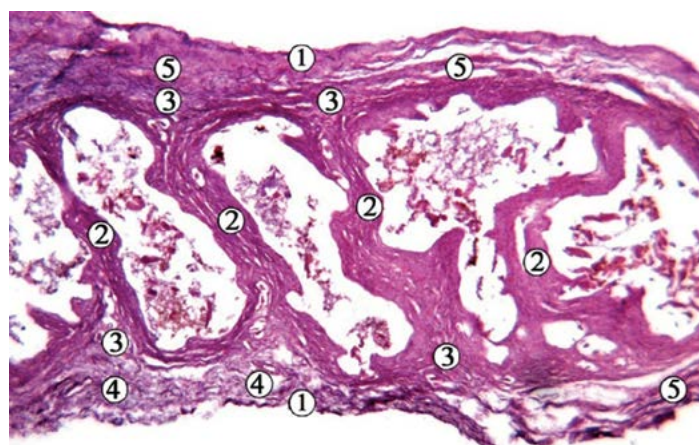


Рис. 9. Поздовжній зріз міхурової протоки новонародженого чоловічої статі. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. 3б. х70:

1 – адвентиційна оболонка; 2 – спіральна складка слизової оболонки; 3 – підслизовий прошарок; 4 – кровоносні судини; 5 – м'язова оболонка.



Рис. 10. Поздовжній зріз мисково-сечовідного сегмента правої нирки 6-місячного плода людини 250,0 мм ТПД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фото мікропрепарату. 36. х70:
1 – нирка; 2 – мисково-сечовідний сегмент; 3 – сечовід; 4 – гілки ниркової вени; 5 – складки слизової оболонки.

На 3D-реконструкціях і контрастованих макропрепаратах визначаються особливості архітекτονіки поза- та внутрішньоорганних кровоносних судин, будова яких сприяє контрактильній функції відповідних сегментів травної та сечової систем. Так, у ділянці переходу шийки жовчного міхура у міхурову протоку спостерігається ланцюжок поздовжніх артеріальних анастомозів між верхнім відділом власної печінкової та жовчоніхурової артерій, які нагадують артеріальне коло (рис. 11). Навколо спіральної складки міхурової протоки виявлені

колові артеріальні гілки, а навколо термінальної (гладкої) її частини – розвинена артеріальна сітка, яка переходить в артеріальну сітку загальної печінкової протоки та спільної жовчної протоки. Така просторова будова артеріальних анастомозів навколо спіральної складки може свідчити про важливу роль судинного компонента замикального апарату жовчного міхура – артеріальне коло та колові анастомози можуть забезпечувати безперешкодне кровопостачання сегменту між жовчним міхуром та міхуровою протокою незалежно від фази моторики органа.

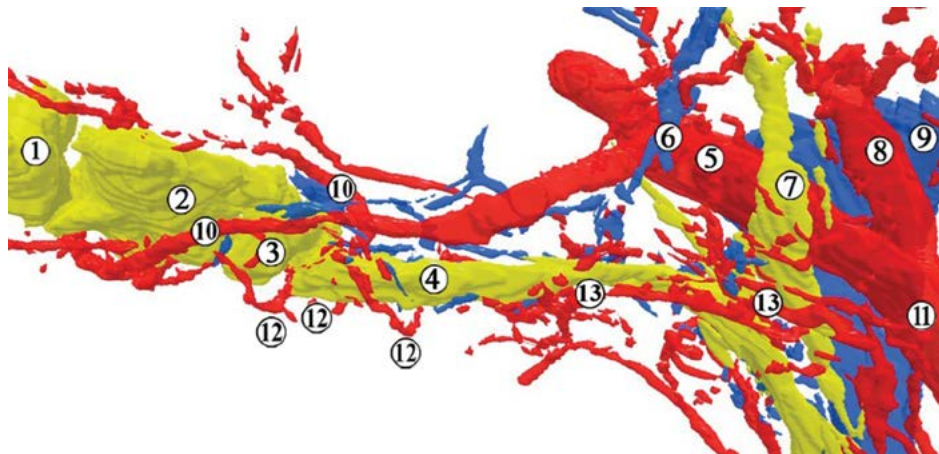


Рис. 11. 3D-реконструкція поза печінкових жовчних проток 5-місячного плода 230,0 мм ТПД. Вигляд спереду. 36. х9:

1 – слизова оболонка дна жовчного міхура; 2 – слизова оболонка тіла жовчного міхура; 3 – лійка та шийка жовчного міхура; 4 – міхурова протока; 5 – права гілка власної печінкової артерії; 6 – жовчоніхурові артерія та вена; 7 – загальна печінкова протока; 8 – ліва гілка власної печінкової артерії; 9 – ворітна печінкова вена; 10 – гілка жовчоніхурової артерії; 11 – власна печінкова артерія; 12 – спіралеподібні артерії міхурової протоки; 13 – анастомози (артеріальна сітка) міхурової протоки.

Подібні особливості будови судин виявлені і в ділянці мисково-сечовідного сегмента. Венозний відтік з нього здійснюється в кількох альтернативних напрямках: з ниркової миски – у мискові та сечовідні гілки ниркової вени, а із проксимальної частини сечоводу –

у капсульні та навколониркові гілки (рис. 12). Останні зазвичай впадають також у сегментарні вени. На нашу думку, така особливість кровопостачання мисково-сечовідного сегмента забезпечує судинний компонент замикальної функції останнього.

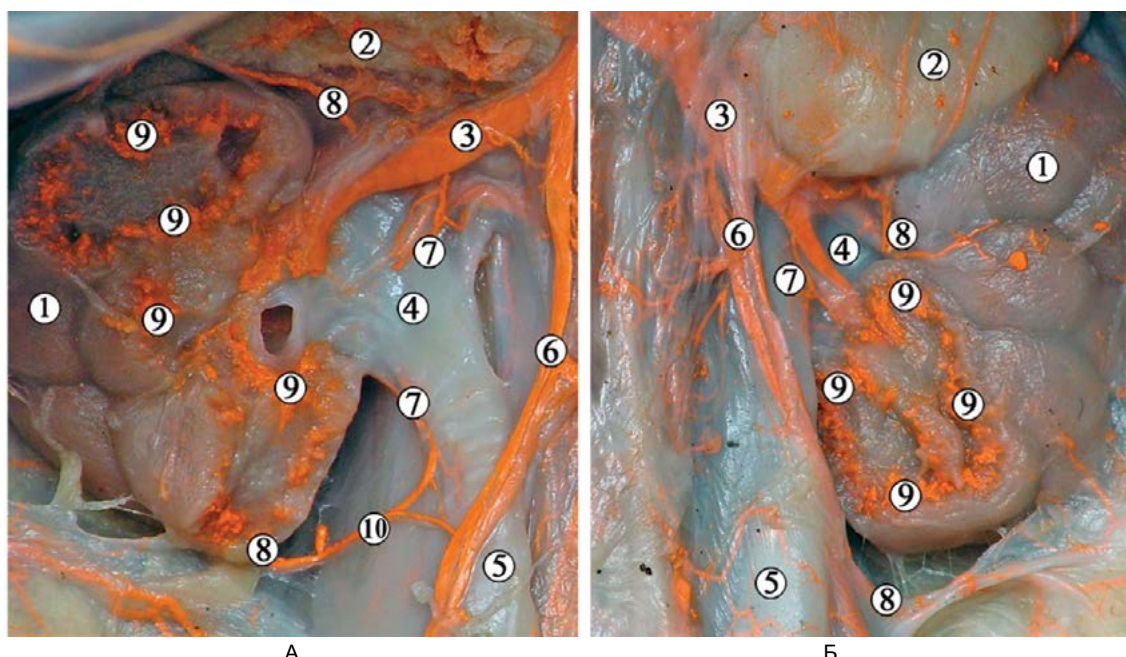


Рис. 12. Органи заочеревинного простору 6-місячного плода людини чоловічої статі 195,0 мм ТКД (А – справа, Б – зліва). Ін'єкція венозної системи сумішшю із свинцевим суриком. Фото макропрепарату. 36. х3:

1 – паренхіма нирки; 2 – надниркова залоза; 3 – ниркова вена; 4 – ниркова миска; 5 – сечовід; 6 – яєчкові вени; 7 – сечовідні гілки; 8 – капсульні гілки; 9 – міжчасточкові артерії; 10 – анастомоз між капсульною та сечовідною гілками.

Будова міхурової протоки та мисково-сечовідного сегмента вирізняється мінливістю завдяки спіральній складці слизової оболонки. У просвіті цих трубчастих структур спостерігаються випини слизової оболонки, які чергуються у кількості від 3 до 12 (рис. 13, див. рис. 11). Ці складки можуть слугувати як активний, так і пасивний резистивний пристрій, що контролює об'ємну швидкість руху рідини через перехідний

сегмент. Вони утворюють певну геометричну форму просвіту міхурової протоки чи мисково-сечовідного сегмента, що описують також інші дослідники [26-28]. Ці замикальні перехідні сегменти можна представити у двовимірному зображенні як відносно рівномірне чергування перегородок, які з'єднані основою з верхньою чи нижньою стінками, залишаючи просвіт між верхівками (рис. 14).

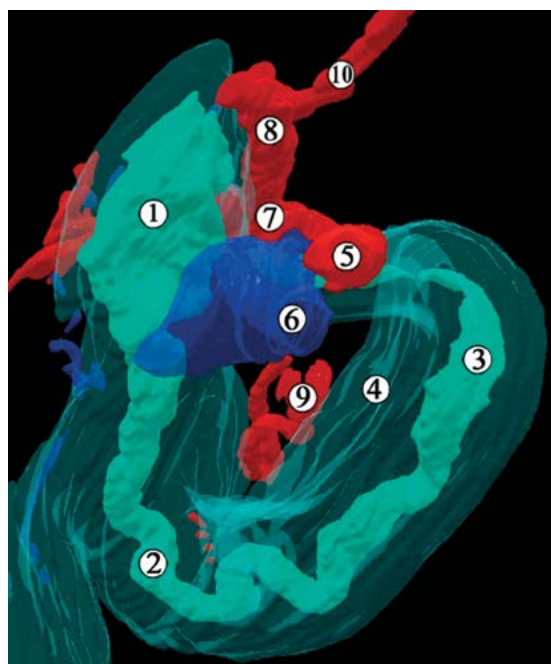


Рис. 13. 3D-реконструкція ниркових воріт правої нирки 6-місячного плода людини 250,0 мм ТПД. Передня проекція. Проксимальний відділ сечоводу зміщений уверх. 36. х70:

1 – ниркова миска (просвіт); 2 – мисково-сечовідний сегмент (просвіт); 3 – сечовід (просвіт); 4 – зовнішні контури сечових шляхів; 5 – права ниркова артерія; 6 – права ниркова вена; 7 – задня гілка ниркової артерії; 8 – артерія верхнього сегмента; 9 – сечовідні гілки; 10 – капсульна гілка.

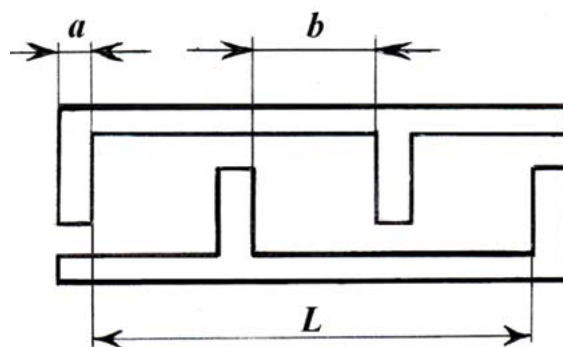


Рис. 14. Математична модель просвіту міхурової протоки та мисково-сечовідного сегмента.

Математична модель міхурової протоки та мисково-сечовідного сегмента (геометрія їх просвіту) у плодovому періоді внутрішньоутробного розвитку можна описати формулою (1):

$$L = a \cdot n + b(n-1), \quad (1)$$

де L – відстань між першою та останньою перегородками, мм; a – товщина перегородки, мм; n – загальна кількість перегородок; b – відстань між суміжними перегородками, мм.

Наведена математична модель демонструє, що об'ємна швидкість рідини в міхуровій протоці чи мисково-сечовідному сегменті залежить від величини просвіту між верхівками та основою складок, їх кількості, градієнту тиску та густини вмісту. Отже, вплинути на об'ємну швидкість рідини в таких замикальних утвореннях можна зміною ширини та довжини складок завдяки кровонаповненню вен підслизового прошарку.

Отже, замикальні утвори травної та сечової систем плодів людини мають різноманітну будову, але їх спільною характеристикою є три основні складові – м'язовий, судинний компоненти та зміна рельєфу слизової оболонки, кожен з яких виражений різною мірою, залежно від функціональних та топографічних особливостей замикального пристрою. Саме тому було б доцільно переглянути український еквівалент терміну «sphincter», змінивши його з «м'яз-замікач» на «сфінктер». Це зняло б термінологічні обмеження для детального і комплексного дослідження будови замикальних сегментів тіла людини.

Висновки

1. Замикальні утвори сечової та травної систем, які контролюють надходження вмісту з одного порожнистого органа в інший, характеризуються трьома основними компонентами: м'язовим, судинним та рельєфом внутрішньої поверхні слизової оболонки.

2. М'язовий компонент замикального пристрою, який відповідає будові м'яза-замікача з коловим розташуванням м'язових пучків, притаманний для колового м'яза роту, зовнішнього м'яза-замікача відхідника, зовнішнього м'яза-замікача сечівника, однак вони знаходяться у тісному взаємозв'язку із суміжними м'язами,

а внутрішній м'яз-замікач відхідника та воротарний м'яз-замікач є потовщенням і безпосереднім продовженням колового шару м'язової оболонки відповідного трубчастого порожнистого органа.

3. У місці сполучення спільної жовчної протоки з дванадцятипалою кишкою, як і сечоводу із сечовим міхуром, замикальну функцію виконують: ділянка м'язової оболонки кишки і, відповідно, сечового міхура, які пронизує відповідна трубчаста структура, а також наповнення кровоносних судин підслизового прошарку та зміна рельєфу поверхні слизової оболонки.

4. Шийка жовчного міхура у місці переходу органа в міхурову протоку, а також ниркова миска у місці переходу у сечовід, характеризуються особливістю форми і будови просвіту завдяки випинам слизової оболонки, які можуть слугувати як активний, так і пасивний резистивний пристрій, що контролює об'ємну швидкість руху рідини через перехідний сегмент завдяки кровонаповненню судин підслизового прошарку.

Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне в даному напрямку дослідити особливості іннервації замикальних пристроїв травної та сечової систем у плодів людини.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті.

О. В. Цигикало – концепція та дизайн роботи, збір та аналіз даних, критичний огляд, остаточне затвердження статті; К. А. Владиченко – концепція та дизайн роботи, відповідальність за статистичний аналіз, написання статті; А. Ю. Гринкевич – концепція та дизайн роботи, збір та аналіз даних, написання статті; В. І. Нагорний – збір та аналіз даних, відповідальність за статистичний аналіз, критичний огляд.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність потенційного чи фактичного конфлікту інтересів.

Використання штучного інтелекту. При проведенні дослідження та підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література:

1. Черкасов ВГ, редактор. Міжнародна анатомічна термінологія (латинські, українські, російські та англійські еквіваленти): навч. посібник. Вінниця: Нова Книга; 2010. 392 с.
2. Garg S, Dutta U, Chaluvashetty SB, Kumar KH, Kalra N, Sahni D, et al. The anatomy of the cystic duct and its association with cholelithiasis: MR cholangiopancreatographic study. *Clin Anat.* 2022;35(7):847-54. DOI: <http://doi.org/10.1002/ca.23856> PMID: 35316537.
3. Roy N, Roy S. Development of the submucosa and musculature in the human fetal stomach: A microscopic study. *Nat J Clin Anat.* 2023;12(1):9-14. DOI: http://doi.org/10.4103/NJCA.NJCA_227_22
4. Pangtey B, Kaul JM, Mishra S. Histogenesis of Muscularis Mucosa and Muscularis Externa of Stomach: A Human Foetal Study. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8):AC01-3. DOI: <http://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26219.10323> PMID: 28969103; PMCID: PMC5620743.
5. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 10 th ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006. 371p. Chapter 14. Digestive system. p. 203-28.
6. Al-Atabi M, Ooi RC, Luo XY, Chin SB, Bird NC. Computational analysis of the flow of bile in human cystic duct. *Med Eng Phys.* 2012;34(8):1177-83. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.medengphys.2011.12.006> PMID: 22217515.
7. Mahadevan V. Anatomy of the gallbladder and bile ducts. *Surgery (Oxford).* 2020;38(8):432-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.mpsur.2014.10.003>
8. De Blaauw I, Stenström P, Yamataka A, Miyake Y, Reutter H, Midrio P, et al. Anorectal malformations. *Nature Reviews Disease Primers.* 2024;10(1):88. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41572-024-00574-2>
9. Chandel S. Histogenesis of pylorus in human fetal stomach. *International Journal of Medical Science and Current Research.* 2021;4(4):718-21.
10. Toprak E, Işıkalan MM. Ultrasonographic Imaging of the Fetal Pyloric Sphincter. *J Ultrasound Med.* 2023;42(5):1123-7. DOI: <http://doi.org/10.1002/jum.16127> PMID: 36394422.
11. Karnul AM, Murthy CK. A Study of Variations of the Stomach in Adults and Growth of the Fetal Stomach. *Cureus.* 2022;14(8):e28517. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.28517> PMID: 36185902; PMCID: PMC9515405.
12. Rao RR, Ramadevi G, Narasinga R. Histogenesis of human fetal stomach at various gestational ages – an observational study. *Asian J Pharm Clin Res.* 2022;15(6):71-7. DOI: <http://doi.org/10.22159/ajpcr.2022.v15i6.44463>
13. Liu X, Lui VCH, Wang H, Ye M, Fan R, Xie X, et al. Temporal and spatial development of intestinal smooth muscle layers of human embryos and fetuses. *J Dev Orig Health Dis.* 2023;14(1):24-32. DOI: <http://doi.org/10.1017/S2040174422000253> PMID: 35924440.
14. Caro-Domínguez P, Victoria T, Bueno Gomez M, Sainz-Bueno JA. Magnetic resonance imaging of fetal abdominal pathology: a complementary tool to prenatal ultrasound. *Pediatr Radiol.* 2023;53(9):1829-41. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00247-023-05655-0> PMID: 37039913.
15. Ishiyama H, Ishikawa A, Kitazawa H, Fujii S, Matsubayashi J, Yamada S, et al. Branching morphogenesis of the urinary collecting system in the human embryonic metanephros. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203623. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0203623> PMID: 30192900; PMCID: PMC6128595.
16. Dmytrenko RR, Koval OA, Andrushchak LA, Makarchuk IS, Tsyhykalo OV. Peculiarities of the identification of different types of tissues during 3D-reconstruction of human microscopic structures. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 2023;13(4):125-34. DOI: <http://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.18>
17. Thakar R, Fenner DE, Hong CX. Anatomy of the Pelvic Floor, Perineum and Anal Sphincter. In: Sultan AH, Thakar R, Lewicky-Gaupp C, editors. *Pelvic Floor, Perineal, and Anal Sphincter Trauma During Childbirth.* Cham: Springer; 2024. p. 1-16. DOI: http://doi.org/10.1007/978-3-031-43095-4_1
18. Bazira PJ. Anatomy of the kidney and ureter. *Surgery (Oxford).* 2022;40(8):481-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.mpsur.2019.04.005>
19. O'Meara S, Cunnane EM, Croghan SM, Cunnane CV, Walsh MT, O'Brien FJ, et al Mechanical characteristics of the ureter and clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2024;21(4):197-213. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41585-023-00831-1> PMID: 38102385.
20. Fujiwara K, Hiraka K, Shindo K, Abe A, Masatsugu T, Hirano T, et al. Variations in the cystic duct: frequency and the relationship among insertion sides and heights on the bile duct. *Surg Radiol Anat.* 2024;46(2):223-30. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00276-023-03275-9> PMID: 38197959.
21. Rajguru JABA, Dave M. The morphological aberrations of cystic duct and its clinical significance: a gross anatomical study. *International Journal of Anatomy, Radiology and Surgery.* 2018;7(2):AO23-8. DOI: <http://doi.org/10.7860/IJARS/2018/35596:2386>
22. Boulenger de Hauteclouque A, Michiels C, Sarrazin J, Faessel M, Sabatier J, Khaddad A, et al. Three Dimensional Printing Technology Used to Create a High-Fidelity Uteroscopy Simulator: Development and Validity Assessment (Rein-3D-Print-UroCCR-39). *Urology.* 2023;176:36-41. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.urology.2023.02.039> PMID: 36907468.
23. Kamo M, Nozaki T, Horiuchi S, Muraishi N, Yamamura J, Akita K. There are no three physiological narrowings in the upper urinary tract: a new concept of the retroperitoneal anatomy around the ureter. *Jpn J Radiol.* 2021;39(5):407-13. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11604-020-01080-7> PMID: 33420862; PMCID: PMC8096766.
24. Jin X, Zhong H, Zhang Y, Pang GD. Deep-learning-based method for the segmentation of ureter and renal pelvis on non-enhanced CT scans. *Sci Rep.* 2024;14(1):20227. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-024-71066-2> PMID: 39215092; PMCID: PMC11364809.
25. Li WG, Luo XY, Chin SB, Hill NA, Johnson AG, Bird NC. Non-Newtonian bile flow in elastic cystic duct: one- and three-dimensional modeling. *Ann Biomed Eng.* 2008;36(11):1893-908. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10439-008-9563-3> PMID: 18791826.
26. Zhu W, Zheng M, Xiong S, Han G, Meng C, Li Z, et al. Modified Takazawa anatomical classification of renal pelvicalyceal system based on three-dimensional virtual reconstruction models. *Transl Androl Urol.* 2021;10(7):2944-52. DOI: <http://doi.org/10.21037/tau-21-309> PMID: 34430397; PMCID: PMC8350222.
27. Ooi RC, Luo XY, Chin SB, Johnson AG, Bird NC. The flow of bile in the human cystic duct. *J Biomech.* 2004;37(12):1913-22. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.02.029> PMID: 15519599.
28. Li WG, Luo XY, Johnson AG, Hill NA, Bird N, Chin SB. One-dimensional models of the human biliary system. *J Biomech Eng.* 2007;129(2):164-73. DOI: <http://doi.org/10.1115/1.2472379> PMID: 17408321.

STRUCTURAL REGULARITIES OF THE CLOSING APPARATUS OF THE URINARY AND DIGESTIVE SYSTEMS

O. Tsyhykalo, K. Vladychenko, A. Grinkevych, V. Nagorny

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

Summary.

According to international anatomical nomenclature, sphincter structures across various organs and systems are uniformly designated by the term M. sphincter (A04.0.00.028), with the English equivalent «sphincter muscle» and the Ukrainian equivalent «м'яз-замикач». However, these structures do not exhibit a consistent circular arrangement of striated or smooth muscle fibres encircling the luminal junction between segments of the urinary or digestive tracts.

The aim of the study was to elucidate the microscopic structural patterns and to systematise the morpho-functional characteristics of the closing apparatuses in the urinary and digestive systems during the prenatal period of human ontogenesis.

Material and methods of the study. The study was conducted on 25 prefetuses (parieto-coccygeal length 12.0-80.0 mm) and 20 fetuses (parieto-coccygeal length 81.0-375.0 mm) using a combination of morphological techniques: vascular injection, preparation and analysis of serial histological sections, and three-dimensional computer reconstruction. The Biomedical Ethics Committee of Bukovinian State Medical University (Minutes No. 2, dated 16 October 2025) confirmed compliance with ethical and legal standards. The study forms part of the scheduled research project of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University, entitled «Structural and functional features of tissues and organs in ontogenesis, patterns of variant, constitutional, sex-age, and comparative morphology of humans» (state registration No. 0121U110121; implementation period January 2021 – December 2025).

Results. The closing apparatuses of the digestive and urinary systems in human fetuses demonstrate considerable structural diversity. Nevertheless, all share three principal components: muscular, vascular, and modification of mucosal surface relief. The relative prominence of each component varies according to the functional demands and topographic relationships of the specific closing segment. Given this evidence, replacement of the Ukrainian term «м'яз-замикач» with «сфінктер» is recommended to eliminate terminological ambiguity and enable more precise and comprehensive description of human closing structures.

Conclusions. 1. Closing structures regulating the passage of contents between hollow organs of the urinary and digestive systems are characterised by three fundamental components: a muscular layer, a vascular network, and alterations in the relief of the mucosal lining. 2. The muscular component, manifesting as a sphincter muscle with circularly oriented bundles, is present in the orbicularis oculi muscle, external anal sphincter, and external urethral sphincter, where it integrates closely with adjacent musculature. The internal urethral sphincter and pyloric sphincter consist of localised thickenings and direct extensions of the circular muscle coat of the respective tubular organ. 3. At the junction of the common bile duct with the duodenum, and the ureter with the bladder, the closing mechanism is achieved through penetration of the intestinal or bladder muscular wall by the tubular structure, combined with submucosal vascular engorgement and modification of mucosal surface relief. 4. The neck of the gallbladder at its transition to the cystic duct, and the renal pelvis at its transition to the ureter, exhibit distinctive luminal configuration and structure due to mucosal protrusions that function as both active and passive resistive mechanisms, regulating fluid flow velocity via submucosal vascular filling.

Keywords: Anatomy; Stomach; Digestive System; Urinary System; Sphincter Muscles; Blood Supply; Fetus.

Контактна інформація:

Цигикало Олександр Віталійович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Researcher ID: C-3676-2017

Scopus Author ID: 57195933570

Владиченко Костянтин Анатолійович – к. мед. н., асистент кафедри загальної хірургії та урології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна)

e-mail: vladychenko@meta.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AIA-5103-2022>

Гринкевич Андрій Юрійович – аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

e-mail: adriano1799@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3427-4450>

Нагорний Віталій Іванович – лікар-інтерн хірург Комунального некомерційного підприємства «Хмельницька обласна лікарня» (м. Хмельницьк, Україна)

e-mail: nahorny.vitalii.mf2@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5078-348X>

Contact Information:

Olexandr Tsyhykalo – MD, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Researcher ID: C-3676-2017

Scopus Author ID: 57195933570

Kostiantyn Vladychenko – Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of General surgery and Urology, Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: vladychenko@meta.ua

ORCHID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AIA-5103-2022>

Andriy Grynkevych – Graduate Student, the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: adriano1799@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3427-4450>

Vitaliy Nahorny – Intern Surgeon of the Municipal Non-Profit Enterprise «Khmelnyskyi Regional Hospital» (Khmelnyskyi, Ukraine)

e-mail: nahorny.vitalii.mf2@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5078-348X>

Поступило до редакції: 17 грудня 2025 р.

Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.

Опубліковано: 27 березня 2026 р.



УДК: 612.82.084:575.113:[616.831-005.4-06:616.34-008.87
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.27

С. С. Ткачук, С. О. Кисилиця, О. В. Ткачук

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

РЕАКЦІЯ ГЕНА РАННЬОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ C-FOS У ПРЕФРОНТАЛЬНІЙ КОРИ ТА ПОЛІ ГІПОКАМПА СА1 НА НЕПОВНУ ГЛОБАЛЬНУ ІШЕМІЮ-РЕПЕРФУЗІЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ЩУРІВ ІЗ КИШЕЧНИМ ДИСБАКТЕРІОЗОМ

Резюме.

На сьогодні як в експерименті, так і в клініці, накопичено достатньо фактів щодо композиційних змін мікробіому кишкового тракту при інсультах. Водночас, порушення кишкового мікробіому та його метаболітів є частиною патогенезу нейродегенеративних розладів при інсультах. Отже, вісь «мікробіота кишкового тракту-мозок» є двобічною комунікаційною мережею, однак досі залишається багато невизначених механізмів взаємодії її складових. Дослідження *in vivo* та *in vitro* показала, що ген *c-fos*, який кодує ядерний білок *c-Fos*, відіграє важливу роль у регуляції запрограмованої загибелі нейронів при інсультах. Однак його реакція у структурах мозку на порушення функціонального стану осі «мікробіота кишкового тракту-мозок» при порушенні церебрального кровотоку на тлі дисбактеріозу залишається майже недослідженою.

Мета роботи – з'ясувати вплив неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку на активність гена *c-Fos* (за вмістом продукту його кодування – білка *c-Fos*) у префронтальній корі та полі гіпокампа СА1 щурів із кишечним дисбактеріозом.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведені на 40 статевозрілих щурах-самцях, розподілених на 4 групи: I – контроль; II – каротидна ішемія-реперфузія головного мозку; III – дисбактеріоз; IV – каротидна ішемія-реперфузія на тлі дисбактеріозу. Дисбактеріоз моделювали введенням цефтріаксону (АЦС Добфар СПА, Італія) раз на добу 14 днів, 300 мг/кг внутрішньом'язово. Неповну глобальну ішемію-реперфузію головного мозку моделювали двобічною оклюзією задальних сонних артерій протягом 20 хв. із подальшою односторонньою реперфузією, що дозволяє оцінити реакцію мозку у межах терапевтичного вікна при інсультах. Після цього під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг) здійснювали декапітацію тварин, головний мозок швидко вилучали на холоді, згідно з координатами стереотаксичного атласу забирали префронтальну кору та гіпокамп і занурювали їх у розчин Буена. Використовуючи ротарійний мікромом робили серійні зрізи завтовшки 5 мкм, депарафінували їх у ксилолі, здійснювали регідрацію в низхідних концентраціях етанолу (100%, 96%, 70%), відмивали у 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,4) і обробляли моноклональними антитілами до *c-Fos* антигенних детермінант. Ідентифікацію *c-Fos* у гістологічних зрізах досліджуваних структур мозку здійснювали методом непрямой імунофлуоресценції, застосовуючи комп'ютерну систему цифрового аналізу зображення VIDAS-386 («Kontron Elektronik», Німеччина) в ультрафіолетовому спектрі. Зображення за допомогою високочутливої відеокамери COHU-4722 (COHU Inc., США) вводили в комп'ютерну систему цифрового аналізу VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина) і оцифровували за денситометричною шкалою. Експериментальні втручання та евтаназію тварин здійснювали згідно з основними положеннями Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.; Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 5 від 16.12.2024). Отримані результати опрацьовані пакетом прикладних і статистичних програм VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Німеччина), EXCEL з пакета MS Office 2007 (Microsoft Corp., США). Розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Для виявлення достовірності відмінностей між показниками визначали коефіцієнт Ст'юдента (t), ймовірність відмінності вибірок (p) і довірчий інтервал середньої. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. Дослідження виконане у межах НДР «Механізми нейроімуноендокринної взаємодії, фактори ризику їх дизрегуляції та можливості фармакологічної корекції», реєстраційний номер 0124U002609. Термін виконання 12.2024-12.2028 рр.

Результати дослідження. Каротидна ішемія-реперфузія призводила до достовірного зростання усіх вивчених показників, що характеризують реакцію *c-Fos*-імунопозитивних нейронів префронтальної кори: щільність розташування *c-Fos*-імунопозитивних нейронів зросла на 25%, сумарна площа флуоресценції (СПФ), площа флуоресценції, пов'язана з дифузною імунореактивністю (ПФДІ) у 64 та 9,5 рази відповідно. Характерно, що у цій зоні кори площа флуоресценції, пов'язана з клітинною імунореактивністю (ПФКІ) у тварин групи контролю не визначалася, що засвідчує відсутність активності гена *c-fos* у клітинах у стані функціонального спокою. Однак ішемія-реперфузія призвела до активації цього показника, який сягав значень $2,959 \pm 0,601$. Зросли також у цій структурі загальна концентрація білка *cFos* (*Kc-Fos*) і концентрація, пов'язана з дифузною імунореактивністю (*Kc-Fos*ДІ), у 93,8 та 10,8 рази відповідно. Водночас концентрація *c-FOS* білка, пов'язана з клітинною імунореактивністю (*Kc-Fos*КІ), як і слід було очікувати, зважаючи на нульові значення ПФКІ, не визначалася, однак у постішемичному періоді вона становила $9,463 \pm 2,186$ ОІФ. За цих же експериментальних умов у полі гіпокампа СА1 усі досліджені показники, що характеризують реакцію *c-Fos*-імунопозитивних нейронів, також перевищували контрольні: щільність розташування *cFos*-імунопозитивних нейронів на 25%, СПФ, ПФДІ та ПФКІ – у 22,8, 22 та 23 рази, *KcFos*, *Kc-Fos*ДІ та *Kc-Fos*КІ у 36,4, 12,5 та 54,33 рази відповідно.

У префронтальній корі та гіпокампі щурів із дисбактеріозом порівняно з показниками у групі контролю щільність розташування *cFos*-імунопозитивних нейронів була вищою на 14 та 35% відповідно, значення СПФ і ПФДІ – у 24 та 9,9 рази та 18,3 і 26,6 рази відповідно; у корі визначена також ПФКІ, значення якої становило $0,751 \pm 0,258$, у гіпокампі ж цей показник зріс у 14,8 рази щодо показника у тварин контролю. У корі встановлено також зростання *Kc-Fos* і *Kc-Fos*ДІ у 32,7 та 12,6 рази відповідно, а значення *Kc-Fos*КІ становило $(2,296 \pm 0,827)$; у гіпокампі параметри *Kc-Fos*, *Kc-Fos*ДІ та *Kc-Fos*КІ стали вищими в 11,7, 8,9 та 13,9 рази.

Реакція *c-Fos*-реактивних нейронів на ішемію-реперфузію у щурів із дисбактеріозом була суттєвішою як порівняно з показниками після ішемії-реперфузії у щурів групи контролю, так і стосовно показників при дисбактеріозі: у префронтальній корі та гіпокампі щільність розташування *c-Fos*-імунопозитивних нейронів перевищувала на 21 та 11% показники при дисбактеріозі та на 10 і 20% – постішемічні значення у тварин без дисбактеріозу. СПФ, ПФДІ, ПФКІ, *Kc-Fos*, *Kc-Fos*ДІ та *Kc-Fos*КІ у корі були вищими у 7,5, 2,9, 10,9, 8,38, 2,85 та 11,82 рази стосовно дисбактеріозу та у 2,8, 3,0, 2,8, 2,9, 3,3 та 2,9 рази відповідно щодо постішемічних показників без дисбактеріозу. У гіпокампі СПФ, ПФДІ, ПФКІ, *Kc-Fos*, *Kc-Fos*ДІ та *Kc-Fos*КІ перевищували відповідні показники при дисбактеріозі у 4,2, 1,7, 6,2, 9,7, 5,8, 11,6 рази та показники при ішемії-реперфузії у контрольних тварин у 3,4, 2,1, 3,9, 3,1, 3,9 та 3,0 рази.

Висновки. 1. Гостре порушення церебрального кровотоку в басейні сонних артерій та кишечний дисбактеріоз мають односпрямований вплив на зміни *c-Fos* імунореактивності у префронтальній корі та полі гіпокампа СА1, збільшуючи як щільність розташування *c-Fos* нейронів, так і площу імунореактивності, однак при цьому спостерігаються кількісні відмінності, що залежать як від досліджуваної структури, так і експериментальної моделі. 2. Найсуттєвіше зростання вмісту білка *c-Fos* встановлено при моделюванні ішемії-реперфузії головного мозку на тлі дисбактеріозу. 3. При всіх експериментальних моделях зростання білка *c-Fos* відбувається переважно за рахунок підвищення його концентрації, а не збільшення кількості *c-Fos*-позитивних клітин.

Ключові слова: неповна глобальна ішемія-реперфузія; кишечний дисбактеріоз; префронтальна кора; гіпокамп; ген *c-fos*; білок *c-FOS*.

Вступ

Двобічні причинно-наслідкові зв'язки між дисбактеріозом кишкової мікробіоти та нейродегенеративними захворюваннями, зокрема інсультами, на сьогодні вважаються доведеним фактом [1-3]. З одного боку, шлунково-кишкові ускладнення інсульту значною мірою зумовлені дисбактеріозом кишечника, що формується за цих умов. Клінічно це підтверджено змінами таксономічного складу мікробіоти у зразках фекалій пацієнтів не лише з інсультами, а навіть із транзиторними ішемічними атаками, що засвідчує високу чутливість кишкового мікробіому до ішемічних станів мозку [4]. Такі ускладнення поглиблюють неврологічний дефіцит, збільшують смертність та погіршують результати постінсультної реабілітації [2, 5]. Якщо клінічні спостереження дають змогу констатувати факт формування дисбактеріозу, то експериментальними дослідженнями встановлені деякі механізми формування постішемічного дисбалансу мікробіому, зокрема пригнічення системного імунітету [6, 7], індукція церебральної прозапальної реакції через підвищення експресії прозапальних цитокінів Th17 (IL-17+) і Th1 (IFN-γ+) клітин [7, 8], активація симпатичної нервової системи та індукція стрес-реакції, порушення моторики кишечника [9, 10]. Характерно, що в експерименті значні зміни складу мікробіоти слизової на всіх таксономічних рівнях відбуваються вже через добу, а починаються за 3-і години ішемії мозку [11]. Отже, на сьогодні накопичена достатня кількість фактів, що засвідчують композиційні зміни мікробіому кишечника під впливом інсультів порівняно зі здоровими особами як в експерименті, так і в клініці. Мозок також впливає на кишковий мікробіом через рецептори до нейромедіаторів на бактеріях. Він регулює моторику кишечника, секрецію, утворення слизу, проникність та імунну функцію [2, 4, 8].

Зі свого боку порушення кишкового мікробіому та його метаболітів беруть участь у патогенезі нейродегенеративних розладів, зокрема, при інсультах [12, 13]. Більшість існуючих досліджень демонструють залежність між ступенем дисбіозу та тяжкістю перебігу і наслідками інсульту. Окрім метаболітів, мікро-

біом має здатність впливати на вісь «кишечник-мозок», продукуючи різноманітні нейромедіатори (ацетилхолін, гістамін, норадреналін, дофамін, гамма-аміномасляну кислоту та серотонін, [14, 15], які змінюють морфофункціональний стан кишкового бар'єра, модулюють активність сенсорних аферентів, здійснюють імунну активацію в слизовій оболонці. Отже, вісь «мікробіота кишечника-мозок» є двобічною комунікаційною мережею, однак досі залишається багато невизначених механізмів взаємодії її складових.

Одним із найбільш ранніх маркерів клітинної активності мозку, що виникає у відповідь на широкий спектр подразників, у тому числі – ішемію мозку – є ген *c-fos*, який кодує ядерний білок *c-Fos* [16, 17]. Велика кількість досліджень *in vivo* та *in vitro* показала, що цей транскрипційний фактор відіграє важливу роль у регуляції запрограмованої загибелі нейронів при інсультах [17-21]. Однак його реакція у структурах мозку на порушення функціонального стану осі «мікробіота кишечника-мозок» при дисбактеріозі та порушенні церебрального кровотоку на тлі дисбактеріозу залишається майже недослідженою.

Мета роботи – з'ясувати вплив неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку на активність гена *c-Fos* (за вмістом продукту його кодування – білка *c-Fos*) у префронтальній корі та полі гіпокампа СА1 щурів із кишечним дисбактеріозом.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проведені на 40 шестимісячних щурах-самцях, розподілених на 4 групи: I – контроль; II – каротидна ішемія-реперфузія головного мозку; III – дисбактеріоз; IV – каротидна ішемія-реперфузія на тлі дисбактеріозу. Тварин утримували відповідно до санітарно-гігієнічних вимог догляду за тваринами, в умовах звичайного світлового і температурного режимів віварію.

Дисбактеріоз моделювали введенням цефтріаксону (АЦС Добфар СПА, Італія) раз на добу впродовж 14 днів у дозі 300 мг/кг внутрішньом'язово [22]. Протягом експериментів контролювали масу тіла, споживання їжі та води.

Неповну глобальну ішемію-реперфузію головного мозку моделювали двобічною оклюзією загальних сонних артерій протягом 20 хв. із подальшою одногодинною реперфузією, що дає змогу оцінити ранню реакцію мозку на втручання, яка знаходиться у межах терапевтичного вікна при інсультах [23]. Така двосудинна оклюзія забезпечує дифузне зниження кровотоку в усьому мозку з найбільш суттєвим падінням напруги кисню (до 4–8 мм рт. ст.) у великих півкулях та є тригером основних патогенетичних ланок ішемічного каскаду та реперфузійного пошкодження, характерних для зони пенумбри [23].

По завершенні терміну спостереження під каліп-соловим наркозом (75 мг/кг) здійснювали декапітацію тварин, головний мозок швидко вилучали на холоді і користуючись координатами стереотаксичного атласу [24] забирали відділи мозку, що містять префронтальну кору та гіпокамп та відразу занурювали їх у розчин Буена. За допомогою ротаційного мікротома робили серійні зрізи завтовшки 5 мкм, депарафінували їх у ксилолі, здійснювали регідратацію в низхідних концентраціях етанолу (100%, 96%, 70%), у 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,4) і обробляли моноклональними антитілами до *c-Fos* антигенних детермінант.

Визначення *c-Fos* у гістологічних зрізах досліджуваних структур мозку здійснювали методом непрямой імунфлуоресценції. Протеїн *c-Fos* у нейронах досліджуваних структур ідентифікували, застосовуючи комп'ютерну систему цифрового аналізу зображення VIDAS-386 («Kontron Elektronik», Німеччина) в ультрафіолетовому спектрі. Зображення, що отримували на мікроскопі AXIOSKOP, за допомогою високочутливої відеокамери COHU-4722 (COHU Inc., США) вводили в комп'ютерну систему цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина) і оцифровували за денситометричною шкалою з 256 градаціями сірого кольору. У скануючому режимі вводили всі поля зору у структурах, що вивчалися.

Експериментальні втручання та евтаназію тварин здійснювали, дотримуючись основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.; Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 5 від 16.12.2024).

При виборі структур для дослідження керувалися даними літератури щодо впливу кишечного мікробіому на регуляцію у центральній нервовій системі нейрогенезу та когнітивних функцій [16, 17]. Авторами встановлено, що у тварин дисбактеріоз ініціює нейрозапалення та погіршує пам'ять, підвищуючи активацію транскрипційного фактора NF- κ B та експресію TNF, а відновлення складу мікробіоти зменшує нейрозапалення в гіпокампі та корі, покращуючи відповідні симптоми. Серед багатьох досліджених ділянок мозку експресія *c-Fos* при дії різних несприятливих чинників була найінтенсивнішою в полі гіпокампа CA1, яке є критично важливим для формування довготривалої просторової пам'яті, а також у префронтальній корі, яка відповідає за вищі когнітивні функції, робочу

пам'ять та прийняття рішень [26–28], тобто, функції, які страждають у постінсультному періоді.

Отримані результати опрацьовані пакетом прикладних і статистичних програм VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Німеччина), EXCEL з пакета MS Office 2007 (Microsoft Corp., США). Розраховували значення середньої арифметичної вибірки ($\bar{M}$), її дисперсії і помилки середньої (m). Для виявлення достовірності відмінностей між показниками визначали коефіцієнт Стюдента (t), ймовірність відмінності вибірок (p) і довірчий інтервал середньої. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Дослідження виконане у межах НДР «Механізми нейроімуноендокринної взаємодії, фактори ризику їх дизрегуляції та можливості фармакологічної корекції», реєстраційний номер 0124U002609. Термін виконання – 12.2024-12.2028.

Результати та їх обговорення

Як бачимо з даних, представлених у табл. 1, оклюзія сонних артерій із подальшою реперфузією призводила до достовірного перевищення порівняно з контролем усіх вивчених показників, що характеризують реакцію *c-Fos*-імунопозитивних нейронів префронтальної кори на ішемію-реперфузію. Зокрема, щільність розташування *c-Fos*-імунопозитивних нейронів виявилася вищою на 25%, відносна площа флуоресценції (СПФ), площа флуоресценції, пов'язана з дифузною імунореактивністю (ПФДІ) – у 64 та 9,5 раза відповідно. Характерно, що у цій зоні кори площа флуоресценції, пов'язана з клітинною імунореактивністю (ПФКІ) у тварин групи контролю не визначалася, що засвідчує відсутність активності гена *c-fos* у клітинах у стані функціонального спокою. Однак ішемія-реперфузія призвела до активації цього показника, який сягав значень $2,959 \pm 0,601$.

Перевищували контрольні значення у цій структурі також загальна концентрація білка *c-Fos* (Кс-*Fos*) і концентрація, пов'язана з дифузною імунореактивністю (Кс-*Fos*ДІ), – у 93,8 та 10,8 раза відповідно. Незважаючи на те, що концентрація *c-FOS* білка у тварин групи контролю, пов'язана з клітинною імунореактивністю (Кс-*Fos*КІ), як і слід було очікувати з огляду на нульові значення ПФКІ не визначалася, однак у постішемічному періоді вона становила $9,463 \pm 2,186 O_{\text{ф}}$.

За цих же експериментальних умов у полі гіпокампа CA1 усі досліджені показники, що характеризують реакцію *c-Fos*-імунопозитивних нейронів, також зазнали достовірного зростання (табл. 2), хоча і з іншими кількісними характеристиками. Щільність розташування *c-Fos*-імунопозитивних нейронів зросла на 25%, СПФ, ПФДІ та ПФКІ – у 22,8, 22 та 23 рази відповідно. На відміну від префронтальної кори, у гіпокампі ПФКІ у тварин групи контролю визначалася. Можливо, це пов'язано з важливими функціями цього поля гіпокампа у процесах орієнтації у просторі та консолідації слідів пам'яті, внаслідок чого у його нейронах відбувається постійна обробка даних [26, 27]. У цьому полі гіпокампа встановлено також підвищення Кс-*Fos*, Кс-*Fos*ДІ та Кс-*Fos*КІ у 36,4, 12,5 та 54,3 раза відповідно. Загалом, незважаючи на більш низькі базальні значення досліджених показників експресії *c-Fos* у полі CA1 порівняно з корою, ступінь їх активації за умов ішемії-реперфузії достатньо високий.

Таблиця 1

Реакція с-Fos-імунопозитивних нейронів префронтальної кори на ішемію-реперфузію у щурів групи контролю та на тлі кишечного дисбактеріозу ($M \pm m$)

Показник	Групи спостереження			
	Контроль	Ішемія-реперфузія	Дисбактеріоз	Дисбактеріоз та ішемія-реперфузія
Щільність розташування с-Fos -імунопозитивних нейронів / мм^2	237,115 $\pm$ 2,646	296,151 $\pm$ 2,148 $P < 0,005$	271,261 $\pm$ 1,939 $P < 0,005$	327,218 $\pm$ 2,748 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$
Сумарна площа флуоресценції (мм^2)	0,054 $\pm$ 0,015	3,470 $\pm$ 0,642 $P < 0,005$	1,293 $\pm$ 0,331 $P < 0,01$	9,765 $\pm$ 0,721 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$
Площа флуоресценції, – дифузна імуноре-активність (мм^2)	0,054 $\pm$ 0,015	0,511 $\pm$ 0,122 $P < 0,005$	0,539 $\pm$ 0,141 $P < 0,005$	1,547 $\pm$ 0,207 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$
Площа флуоресценції – клітинна імуноре-активність (мм^2)	0 $\pm$ 0	2,959 $\pm$ 0,601	0,751 $\pm$ 0,258	8,217 $\pm$ 0,732 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$
Концентрація с-FOS білка, $O_{\text{ф}}$	0,114 $\pm$ 0,032	10,700 $\pm$ 2,278 $P < 0,005$	3,727 $\pm$ 0,567 $P < 0,005$	31,229 $\pm$ 2,625 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$
Концентрація с-FOS білка – дифузна імунореактивність $O_{\text{ф}}$	0,114 $\pm$ 0,032	1,237 $\pm$ 0,312 $P < 0,01$	1,431 $\pm$ 0,089 $P < 0,01$	4,078 $\pm$ 0,383 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$
Концентрація с-FOS білка – клітинна імунореактивність $O_{\text{ф}}$	0 $\pm$ 0	9,463 $\pm$ 2,186	2,296 $\pm$ 0,827	27,151 $\pm$ 2,646 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$

Примітки: вірогідність змін щодо показників: P – у контрольних тварин; P_1 – у тварин з ішемією-реперфузією головного мозку без дисбактеріозу; P_2 – у тварин із дисбактеріозом.

Таблиця 2

Реакція с-Fos-імунопозитивних нейронів поля гіпокампа CA1 на ішемію-реперфузію у щурів групи контролю та на тлі кишечного дисбактеріозу ($M \pm m$)

Показник	Групи спостереження			
	Контроль	Ішемія-реперфузія	Дисбактеріоз	Дисбактеріоз та ішемія-реперфузія
Щільність розташування с-Fos -імунопозитивних нейронів / мм^2	197,919 $\pm$ 1,639	248,151 $\pm$ 2,219 $P < 0,005$	267,164 $\pm$ 2,628 $P < 0,005$	297,113 $\pm$ 2,251 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$
Сумарна площа флуоресценції (мм^2)	0,096 $\pm$ 0,011	2,186 $\pm$ 0,442 $P < 0,01$	1,761 $\pm$ 0,201 $P < 0,005$	7,425 $\pm$ 0,511 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$
Площа флуоресценції, – дифузна імуноре-активність (мм^2)	0,029 $\pm$ 0,009	0,638 $\pm$ 0,172 $P < 0,01$	0,772 $\pm$ 0,211 $P < 0,01$	1,309 $\pm$ 0,116 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,025$
Площа флуоресценції – клітинна імуноре-активність (мм^2)	0,067 $\pm$ 0,012	1,548 $\pm$ 0,546 $P < 0,05$	0,989 $\pm$ 0,086 $P < 0,005$	6,116 $\pm$ 0,248 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$
Концентрація с-FOS білка, $O_{\text{ф}}$	0,229 $\pm$ 0,012	8,344 $\pm$ 1,216 $P < 0,005$	2,689 $\pm$ 0,063 $P < 0,005$	26,109 $\pm$ 2,063 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$
Концентрація с-FOS білка – дифузна імунореактивність $O_{\text{ф}}$	0,098 $\pm$ 0,012	1,226 $\pm$ 0,092 $P < 0,005$	0,870 $\pm$ 0,089 $P < 0,005$	5,004 $\pm$ 0,362 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$
Концентрація с-FOS білка – клітинна імунореактивність $O_{\text{ф}}$	0,131 $\pm$ 0,024	7,118 $\pm$ 1,106 $P < 0,005$	1,819 $\pm$ 0,211 $P < 0,005$	21,105 $\pm$ 2,039 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$

Примітки: вірогідність змін щодо показників: P – у контрольних тварин; P_1 – у тварин з ішемією-реперфузією головного мозку без дисбактеріозу; P_2 – у тварин із дисбактеріозом.

У префронтальній корі та гіпокампі щурів з експериментальним дисбактеріозом також виявлено суттєві зміни *c-Fos*-імунореактивності (див. таблиці 1, 2). Порівняно з аналогічними показниками у тварин групи контролю у префронтальній корі та гіпокампі щільність розташування *c-Fos*-імунопозитивних нейронів була вищою на 14 та 35% відповідно, значення СПФ та ПФДІ – у 24 та 18, 9,5 та 26,6 раза відповідно. У дослідженій зоні кори визначена також ПФКІ, значення якої становило $0,751 \pm 0,258$, у гіпокампі ж цей показник виявився вищим в 14,8 раза щодо його величини у тварин групи контролю. У корі встановлено також перевищення контрольних показників Кс-*Fos* і Кс-*Fos*ДІ у 32,7 та 12,6 раза відповідно, а також визначено Кс-*Fos*КІ ($2,296 \pm 0,827$) – показник, який мав нульове значення у щурів групи контролю; у гіпокампі параметри Кс-*Fos*, Кс-*Fos*ДІ та Кс-*Fos*КІ були вищими в 11,7, 8,9 та 13,9 раза порівняно з контрольними.

Отже, як ішемія-реперфузія головного мозку, так і дисбактеріоз мають односпрямований вплив на реакцію гена *c-fos* і, відповідно, продукту його активації білка *c-Fos*. Це узгоджується з даними літератури про неспецифічність реакції *c-Fos* стосовно тих чинників, які призводять до активації *c-Fos*-реактивних нейронів та глії [20, 21].

При аналізі результатів впливу ішемії-реперфузії та дисбактеріозу привертає увагу невідповідність між ступенем зростання щільності розташування *c-Fos*-імунопозитивних нейронів та площі імунofлуоресценції і вмістом білка *c-Fos*, що засвідчує на користь переважаючого зростання активації цих нейронів над їх кількістю. Така залежність характерна як для нової, так і старої кори. Як відомо, граничний рівень мозкового кровотоку для підтримання білкового синтезу становить не менше 50–60 мл/100 г за 1 хв., тоді як критичним рівнем кровотоку для синтезу мРНК гена раннього реагування *c-fos* при ішемії є 25–30 мл/100 г в 1 хв, а для накопичення *c-Fos*-білка – 35–40 мл/100 г в 1 хв, що підтверджує залежність вираженості транскрипційної активності від енергетичного метаболізму [24].

Якщо участь гена *c-fos* у відповіді на гіпоксичні стани мозку, у тому числі ішемічної природи, описана в літературі, то механізми впливу дисбактеріозу на функціональний стан осі «мікробіота кишківник-мозок» при ішемії мозку не досліджені. Є вказівки на те, що у мишей, позбавлених кишечної мікробіоти на ранніх стадіях розвитку, порушується церебральний метаболізм та експресія *c-fos* через нейрозапальні механізми та зміни нейропластичності [28], що засвідчує зв'язок дисбіозу зі змінами активності цього гена. Оскільки ішемія мозку, як і дисбіоз, асоціюється з суттєвими змінами нейрометаболізму, логічно очікувати на сумачію цих порушень.

Аналіз функціональної відповіді *c-Fos*-реактивних нейронів на ішемію-реперфузію у щурів із дисбактеріозом продемонстрував поглиблення змін як порівняно з показниками після ішемії-реперфузії у щурів групи контролю (без дисбактеріозу), так і стосовно показників при дисбактеріозі (див. таблиці 1, 2). Зокрема, у префронтальній корі та гіпокампі щільність розташування *c-Fos*-імунопозитивних нейронів перевищувала на 21 та 11% відповідно показники при дисбактеріозі та

на 10 і 20% – значення у тварин без дисбактеріозу після ішемії-реперфузії. Параметри СПФ, ПФДІ та ПФКІ у корі були вищими у 7,5, 2,9, 10,9 стосовно дисбактеріозу та у 2,8, 3,0 та 2,8 раза відповідно щодо показників при ішемії-реперфузії без дисбактеріозу. У гіпокампі СПФ, ПФДІ та ПФКІ перевищували відповідні показники при дисбактеріозі у 4,2, 1,7, 6,2 раза та показники при ішемії-реперфузії у тварин групи контролю – у 3,4, 2,1, 3,9 раза. У корі встановлено також вищі показники Кс-*Fos*, Кс-*Fos*ДІ та Кс-*Fos*КІ у 8,38, 2,85 та 11,82 раза, ніж при дисбактеріозі, та у 2,9, 3,3 та 2,9 раза порівняно з показниками після ішемії-реперфузії у щурів групи контролю. У гіпокампі показники Кс-*Fos*, Кс-*Fos*ДІ та Кс-*Fos*КІ були вищими, ніж при дисбактеріозі, у 9,7, 5,8, 11,6 раза та порівняно з відповідними значеннями при ішемії-реперфузії у щурів групи контролю – у 3,1, 3,9, раза та 3 рази відповідно. Такі результати засвідчують коморбідність дисбактеріозу та ішемічних інсультів. Слід зазначити, що поглиблення реакції *c-Fos* на ішемію-реперфузію на тлі дисбактеріозу не мало простого адитивного характеру змін постішемічних та тих, що притаманні дисбактеріозу. Можна думати, що це посилення є результатом залучення до процесу різних посередників, адже відомо, що активація гена *c-fos* може відбуватися через різні сигнальні шляхи [25, 28]. Їх роль можуть виконувати фактори росту, інтерферони, інтерлейкіни, кальцій та ліганди G-білків. Ключовими компонентами цих шляхів є білки фосфорилування Як 1-2, тирозинкіназа 2, кальмодулінкінази та протеїнкіназа А, а основними медіаторами визнані вторинні месенджери цАМФ, ГТФ та Ca^{2+} . Вважають, що модифікація сигнальних комплексів або білків, які впливають на цАМФ, а також регуляторів транскрипційних факторів, що входять до сигнальної карти *c-fos*, можуть спрямовувати його експресію як у бік посилення, так і послаблення [16, 17]. На сьогодні в літературі не існує єдиної думки щодо оцінки підвищеної експресії гена *c-fos*. Більшість дослідників вважають, що при інсультах та інших нейродегенеративних станах підвищення експресії білка *c-Fos* можна розцінювати як сприятливий прогностичний фактор, оскільки цей білок зменшує рівень оксидативного стресу та пригнічує апоптоз і клітинну загибель [20, 21, 30]. Однак за даними інших авторів при гіперекспресії *c-Fos* може посилювати апоптоз через ATF3 (активуючий транскрипційний фактор 3), що додатково пригнічує активність промотора кінази 1 та спричиняє загибель клітин [28, 30]. Тому на підставі проведених досліджень нам важко оцінити позитивні чи негативні наслідки для досліджених ділянок мозку має встановлене зростання *c-Fos*. Сподіваємось, що подальші пошуки, спрямовані на оцінку проокисно-антиоксидантного гомеостазу та апоптозу нейронів досліджених структур мозку допоможуть дати належну оцінку представленим результатам.

Висновки

1. Гостре порушення церебрального кровотоку в басейні сонних артерій та кишечний дисбактеріоз мають односпрямований вплив на зміни *c-Fos* імунореактивності у префронтальній корі та полі гіпокампа СА1, збільшуючи як щільність розташування *c-Fos* нейронів,

так і площу імунореактивності, однак при цьому спостерігаються кількісні відмінності, що залежать як від досліджуваної структури, так і експериментальної моделі.

2. Найсуттєвіше зростання вмісту білка c-Fos встановлено при моделюванні ішемії-реперфузії головного мозку на тлі дисбактеріозу.

3. При всіх експериментальних моделях зростання білка c-Fos відбувається переважно за рахунок підвищення його концентрації, а не збільшення кількості c-Fos-позитивних клітин.

Перспективи подальших досліджень

Планується дослідити активність апоптозу нейронів префронтальної кори та поля гіпокампа CA1 за умов ішемії-реперфузії головного мозку, кишечного дисбактеріозу та поєднання цих експериментальних моделей.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті. Ткачук С. С. – створення концепції та дизайну дослідження; фінальне схвалення версії

Література:

1. Yuan B, Lu XJ, Wu Q. Gut Microbiota and Acute Central Nervous System Injury: A New Target for Therapeutic Intervention. *Front Immunol* [Internet]. 2021[cited 2026 Jan 23];12:800796. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8740048/pdf/fimmu-12-800796.pdf> DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.800796>
2. Mehmood Qadri H, Dar SA, Bashir RA, Khan M, Ali S, Zahid AS, et al. Gastrointestinal Dysbiosis in Neuro-Critically Ill Patients: A Systematic Review of Case-Control Studies. *Cureus* [Internet]. 2023[cited 2026 Jan 29];15(12):e50923. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10803107/pdf/cureus-0015-00000050923.pdf> DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.50923>
3. Wayan Suryanata I, Wayan Widyantara I. Gut-Brain Axis Microbiota in Stroke Pathogenesis. *Int J Res Rev*. 2024;11(12):25-45. DOI: <https://doi.org/10.52403/ijrr.20241204>
4. Xu K, Ren Z, Zhao S, Ren Y, Wang J, Wu W, et al. Fecal metabolites as early-phase biomarkers and prediction panel for ischemic stroke. *BMC Microbiol*. 2025;25(1):525. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-025-04217-8>
5. Delgado Jiménez R, Benakis C. The Gut Ecosystem: A Critical Player in Stroke. *Neuromolecular Med*. 2021;23(2):236-41. doi: <https://doi.org/10.1007/s12017-020-08633-z>
6. Singh V, Roth S, Llovera G, Sadler R, Garzetti D, Stecher B, et al. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *J Neurosci*. 2016;36(28):7428-40. DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1114-16.2016>
7. Piepke M, Jander A, Gagliani N, Gelderblom M. IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells: A novel target in stroke immunotherapy. *Eur J Immunol* [Internet]. 2024[cited 2026 Jan 29];54(12):e2451067. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11628885/pdf/EJI-54-2451067.pdf> DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.202451067>
8. Benakis C, Brea D, Caballero S, Faraco G, Moore J, Murphy M, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells. *Nat Med*. 2016;22(5):516-23. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4068>
9. Tiedt S, Buchan AM, Dichgans M, Lizasoain I, Moro MA, Lo EH. The neurovascular unit and systemic biology in stroke - implications for translation and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(10):597-612. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00703-z>
10. Chaudhry TS, Senapati SG, Gadam S, Mannam HPSS, Voruganti HV, Abbasi Z, et al. The Impact of Microbiota on the Gut-Brain Axis: Examining the Complex Interplay and Implications. *J Clin Med* [Internet]. 2023[cited 2026 Jan 27];12(16):5231. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10455396/pdf/jcm-12-05231.pdf> DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12165231>
11. Camara-Lemarroy CR, Ibarra-Yruegas BE, Gongora-Rivera F. Gastrointestinal complications after ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2014;346(1-2):20-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.08.027>
12. Mu Q, Zhang Y, Gu L, Gerner ST, Qiu X, Tao Q, et al. Transcriptomic Profiling Reveals the Antiapoptosis and Antioxidant Stress Effects of Fos in Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2021;12:728984. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.728984>
13. Zeng X, Gao X, Peng Y, Wu Q, Zhu J, Tan C, et al. Higher Risk of Stroke Is Correlated With Increased Opportunistic Pathogen Load and Reduced Levels of Butyrate-Producing Bacteria in the Gut. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:4. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00004>
14. Ojeda J, Ávila A, Vidal PM. Gut Microbiota Interaction with the Central Nervous System throughout Life. *J Clin Med*. 2021;10(6):1299. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10061299>
15. Lee SH, Han C, Shin C. IUPHAR review: Microbiota-gut-brain axis and its role in neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res* [Internet]. 2025[cited 2026 Jan 23];216:107749. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661825001744?via%3Dihub> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107749>
16. Babaei P, Faraji N, Eyvani K. c-Fos Expression Differentially Acts in the Healthy Brain Compared with Alzheimer's Disease. *Gene Expression*. 2025;24(3):209-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.14218/GE.2024.00080>
17. Lara Aparicio SY, Laureani Fierro AJ, Aranda Abreu GE, Toledo Cárdenas R, García Hernández LI, Coria Ávila GA, et al. Current Opinion on the Use of c-Fos in Neuroscience. *NeuroSci*. 2022;3(4):687-702. DOI: <https://doi.org/10.3390/neurosci3040050>
18. Yan M, Ni F, Xie X, Zhang C, Zhu J. The Role of Formononetin in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury: A New Mediator of c-Fos/IL-10/STAT3 Signaling Pathway. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2025;30(5):26274. DOI: <https://doi.org/10.31083/FBL26274>
19. Qi L, Wu C, Sun H, Liao H. The Role of Glutamate Receptors in Ischemic Stroke Author links open overlay panel. *Biocell*. 2025;49(2):167-80. DOI: <https://doi.org/10.32604/biocell.2025.059159>

статті, що подається до публікації; участь у критичному редагуванні рукопису з інтелектуальним внеском; готовність нести відповідальність за роботу та її добросовісність; Кисилиця С. О. – виконання експериментальної частини роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті, що подається до публікації; готовність нести відповідальність за роботу та її добросовісність; Ткачук О. В. – інтерперетація отриманих результатів, участь у критичному редагуванні рукопису з інтелектуальним внеском; фінальне схвалення версії статті, що подається до публікації; готовність нести відповідальність за роботу та її добросовісність.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Використання штучного інтелекту. При виконанні роботи штучний інтелект не використовувався.

Джерела фінансування. Самофінансування.

20. Hua W, Zhang X, Tang H, Li C, Han N, Li H, et al. AKG Attenuates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury through c-Fos/IL-10/Stat3 Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2022[cited 2026 Jan 27];2022:6839385. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9113869/pdf/OMCL2022-6839385.pdf> DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/6839385>
21. Cruz-Mendoza F, Jauregui-Huerta F, Aguilar-Delgadillo A, García-Estrada J, Luquin S. Immediate Early Gene c-fos in the Brain: Focus on Glial Cells. *Brain Sci.* 2022;12(6):687. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci12060687>
22. Stetska VO, Holota YuV, Gonchar SYu, Korbush MYu, Dovbynchuk TV, Serhiychuk TM, et al. Comparison of long-term effect of twodysbiosis models in WISTAR rats. *Microbiology and Biotechnology.* 2019;2:6-15. DOI: [https://doi.org/10.18524/2307-4663.2019.2\(46\).163699](https://doi.org/10.18524/2307-4663.2019.2(46).163699)
23. Kaya AH, Erdogan H, Tasdemiroglu E. Searching Evidences of Stroke in Animal Models: A Review of Discrepancies. *Turk Neurosurg.* 2017;27(2):167-73. DOI: <https://doi.org/10.5137/1019-5149.jtn.15373-15.2>
24. König JF, Klippel PA. The rat brain. A Stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem. Hardcover: The Williams and Wilkins Company; 1963. 162 p.
25. Köylü A, Altunkaynak BZ, Delibaş B. Effects of tacrolimus on c-fos in hippocampus and memory performances in streptozotocin model of Alzheimer's disease of rats. *Turk J Med Sci.* 2021;51(4):2159-66. DOI: <https://doi.org/10.3906/sag-2008-291>
26. Liu G, Yu Q, Tan B, Ke X, Zhang C, Li H, et al. Gut dysbiosis impairs hippocampal plasticity and behaviors by remodeling serum metabolome. *Gut Microbes* [Internet]. 2022[cited 2026 Jan 23];14(1):2104089. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9327780/pdf/KGMI_14_2104089.pdf DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2104089>
27. Xu Q, Sun L, Chen Q, Jiao C, Wang Y, Li H, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to depression-like behaviors via hippocampal NLRP3-mediated neuroinflammation in a postpartum depression mouse model. *Brain Behav Immun.* 2024;119:220-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.04.002>
28. Pate T, Anthony DC, Radford-Smith DE. cFOS expression in the prefrontal cortex correlates with altered cerebral metabolism in developing germ-free mice. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2023[cited 2026 Jan 27];16:1155620. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10157641/pdf/fnmol-16-1155620.pdf> DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1155620>
29. Chidambaram SB, Rathipriya AG, Mahalakshmi AM, Sharma S, Hediya TA, Ray B, et al. The Influence of Gut Dysbiosis in the Pathogenesis and Management of Ischemic Stroke. *Cells.* 2022;11(7):1239. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11071239>
30. Meng Q, Ye C, Lu Y. miR-181c regulates ischemia/reperfusion injury-induced neuronal cell death by regulating c-Fos signaling. *Pharmazie.* 2020;75(2-3):90-3. DOI: <https://doi.org/10.1691/ph.2020.9856>

EARLY IMMEDIATE GENE C-FOS EXPRESSION IN THE PREFRONTAL CORTEX AND HIPPOCAMPAL CA1 AREA IN RESPONSE TO INCOMPLETE GLOBAL CEREBRAL ISCHEMIA-REPERFUSION IN RATS WITH INTESTINAL DYSBIOSIS

S. Tkachuk, S. Kyslytsia, O. Tkachuk

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

Summary.

Substantial evidence has accumulated, in both experimental and clinical settings, regarding compositional alterations of the microbiome along the gut–brain axis in stroke. Disruption of the gut microbiome and its metabolites has been implicated in the pathogenesis of neurodegenerative sequelae of stroke. The gut–brain microbiota axis constitutes a bidirectional communication network; however, many of the mechanisms governing interactions among its components remain poorly understood. Studies conducted in vivo and in vitro have demonstrated that the *c-fos* gene, which encodes the nuclear protein c-Fos, is critically involved in the regulation of programmed neuronal death in stroke. Nevertheless, the response of this gene in discrete brain structures to disruption of gut–brain microbiota axis function in the context of impaired cerebral blood flow associated with dysbiosis has received little investigation.

The aim of the present study was to determine the effect of incomplete global cerebral ischemia-reperfusion on *c-fos* gene activity, as assessed by the expression of its coding product c-Fos, in the prefrontal cortex and hippocampal CA1 area of rats with intestinal dysbiosis.

Material and methods. The study was conducted on 40 sexually mature male rats divided into 4 groups: Group I – control; Group II – carotid ischemia-reperfusion of the brain; Group III – dysbiosis; Group IV – carotid ischemia-reperfusion in the setting of dysbiosis. Dysbiosis was modelled by intramuscular administration of ceftriaxone (ACS Dobfar SPA, Italy) at a dose of 300 mg/kg once daily for 14 days. Incomplete global cerebral ischemia-reperfusion was modelled by bilateral occlusion of the common carotid arteries for 20 min, followed by one-hour reperfusion, which permits assessment of the cerebral response within the therapeutic window for stroke. Following this procedure, animals were decapitated while under calypsol anaesthesia (75 mg/kg); the brain was rapidly extracted under cold conditions and, in accordance with a stereotaxic atlas, the prefrontal cortex and hippocampus were immersed in Bouin's solution. Serial sections of 5 µm thickness were prepared using a rotary microtome, deparaffinised in xylene, rehydrated through a descending ethanol series (100%, 96%, 70%), washed in 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4), and treated with monoclonal antibodies against c-Fos antigenic determinants. Identification of c-Fos in histological sections of the examined brain structures was performed by indirect immunofluorescence using the VIDAS-386 computer digital image analysis system (Kontron Elektronik, Germany) in the ultraviolet spectrum. Images were acquired via a COHU-4722 high-sensitivity video camera (COHU Inc., USA), introduced into the VIDAS-386 digital analysis system (Kontron Elektronik, Germany), and digitised using a densitometric scale. All experimental interventions and euthanasia of animals were performed in accordance with the principal provisions of the Council of Europe Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments and Other Scientific Purposes (18 March 1986), EEC Directive No. 609 (24 November 1986), and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (23 September 2009). The Bioethics Commission of the Bukovinian State Medical University identified no violations of moral and ethical standards in the conduct of this research (Protocol No. 5, 16 December 2024). The data obtained were processed using the VIDAS-2.5 application and statistical software package (Kontron Elektronik, Germany) and the EXCEL module of the MS Office 2007 package (Microsoft Corp., USA). The arithmetic mean (M), variance, and standard error of the mean (m) were calculated for each sample. To evaluate the significance of inter-group differences, Student's t-coefficient, the probability of difference between samples (p), and the confidence interval of the mean were determined. The critical significance

level for statistical hypothesis testing was set at 0.05. The present study was conducted as part of the research project «Mechanisms of Neuroimmune-Endocrine Interaction, Risk Factors of Their Dysregulation, and Possibilities of Pharmacological Correction» (registration No. 0124U002609), with a project period of December 2024–December 2028.

Results of the study. Carotid ischemia-reperfusion produced a significant increase in all indices characterising the response of c-Fos-immunopositive neurons in the prefrontal cortex: the density of c-Fos-immunopositive neurons increased by 25%, while the total fluorescence area (TFA) and the area of fluorescence associated with diffuse immunoreactivity (AFDI) increased by 64- and 9.5-fold, respectively. In this cortical zone, the area of fluorescence associated with cellular immunoreactivity (AFCI) was not detected in control animals, indicating the absence of *c-fos* gene activity in cells at functional rest. Ischemia-reperfusion, however, activated this parameter, with a recorded value of 2.959 ± 0.601 . The total concentration of c-Fos protein (C c-Fos) and the concentration associated with diffuse immunoreactivity (C c-Fos DI) also increased in this structure by 93.8- and 10.8-fold, respectively. The c-Fos protein concentration associated with cellular immunoreactivity (C c-Fos CI) was likewise undetectable at baseline, consistent with the zero values of APCI; however, in the post-ischaemic period it reached a value of 9.463 ± 2.186 . In the hippocampal CA1 area, the same experimental conditions produced a significant increase in all indices characterising the response of c-Fos-immunopositive neurons, which likewise exceeded control values: the density of c-Fos-immunopositive neurons increased by 25%; TFA, AFDI, and APCI increased by 22.8-, 22-, and 23-fold; and C c-Fos, C c-Fos DI, and C c-Fos CI increased by 36.4-, 12.5-, and 54.33-fold, respectively. In the prefrontal cortex and hippocampus of rats with dysbiosis, compared with control group values, the density of c-Fos-immunopositive neurons was higher by 14% and 35%, respectively; TFA and AFDI values were elevated by 24- and 9.9-fold and by 18.3- and 26.6-fold, respectively. In the cortex, APCI was also detected, with a value of 0.751 ± 0.258 , whereas in the hippocampus this index increased by 14.8-fold relative to control animals. In the cortex, C c-Fos and C c-Fos DI increased by 32.7- and 12.6-fold, respectively, and C c-Fos CI reached a value of 2.296 ± 0.827 ; in the hippocampus, C c-Fos, C c-Fos DI, and C c-Fos CI increased by 11.7-, 8.9-, and 13.9-fold, respectively. The response of c-Fos-reactive neurons to ischemia-reperfusion in rats with dysbiosis was more pronounced both relative to post-ischaemic values in control rats and relative to values recorded in dysbiosis alone: in the prefrontal cortex and hippocampus, the density of c-Fos-immunopositive neurons exceeded dysbiosis values by 21% and 11%, respectively, and post-ischaemic values in animals without dysbiosis by 10% and 20%, respectively. In the cortex, TFA, AFDI, APCI, C c-Fos, C c-Fos DI, and C c-Fos CI were 7.5-, 2.9-, 10.9-, 8.38-, 2.85-, and 11.82-fold higher relative to the dysbiosis group, and 2.8-, 3.0-, 2.8-, 2.9-, 3.3-, and 2.9-fold higher, respectively, relative to post-ischaemic values in animals without dysbiosis. In the hippocampus, TFA, AFDI, APCI, C c-Fos, C c-Fos DI, and C c-Fos CI exceeded the corresponding dysbiosis values by 4.2-, 1.7-, 6.2-, 9.7-, 5.8-, and 11.6-fold, and the corresponding ischemia-reperfusion values in control animals by 3.4-, 2.1-, 3.9-, 3.1-, 3.9-, and 3.0-fold, respectively.

Conclusions. 1. Acute cerebral blood flow disturbance in the carotid artery territory and intestinal dysbiosis exert a unidirectional effect on c-Fos immunoreactivity in the prefrontal cortex and hippocampal CA1 area, increasing both the density of c-Fos-immunopositive neurons and the area of immunoreactivity. Quantitative differences are observed that depend on the brain structure examined and the experimental model employed. 2. The most pronounced increase in c-Fos protein expression was recorded in the model of cerebral ischemia-reperfusion combined with dysbiosis. 3. Across all experimental models, the elevation of c-Fos protein levels is attributable primarily to an increase in its concentration rather than to an increase in the number of c-Fos-immunopositive cells.

Keywords: Incomplete Global Schemia-Reperfusion; Gut Dysbiosis; Prefrontal Cortex; Hippocampus; C-FOS Gene; C-FOS Protein.

Контактна інформація:

Ткачук Світлана Сергіївна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4237-1902>

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/>

Кисилиця Сергій Олександрович – аспірант кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: kysilytsia.s@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2857-9742>

Ткачук Олексій Володимирович – д.мед.н., доцент кафедри анестезіології та реаніматології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

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

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4046-5561>

Contact Information:

Svitlana Tkachuk – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Ya. D. Kirshenblat Department of Physiology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4237-1902>

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/>

Serhii Kysilytsia – Postgraduate student of the Ya. D. Kirshenblat Department of Physiology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: hryniuk.m.i@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2857-9742>

Oleksij Tkachuk – Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

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

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4046-5561>

Поступило до редакції: 29 грудня 2025 р.

Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.

Опубліковано: 27 березня 2026 р.



UDC: 616-021.5:616.12-008.314

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.28

SPECIFIC FEATURES OF ALLERGIC REACTIONS
IN PATIENTS WITH COMORBIDITIES:
BRADYKININ-MEDIATED REACTIONS**N. Kaspruk, S. Batranovska,
S. Melnychuk, T. Kopchuk,
T. Unhuryan, A. Petriuk**Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)**Summary.**

Allergic disorders constitute a significant problem that substantially impairs quality of life, engages practitioners across multiple medical specialties, and imposes a considerable economic burden on healthcare systems. Unsatisfactory therapeutic outcomes in comorbid conditions are frequently attributable to pharmacological hypersensitivity. The widespread and increasing use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors has been associated with a marked rise in the incidence of angioedema. Accurate differentiation among the various forms of angioedema therefore remains a critical element of the diagnostic process.

The aim of the work was to analyse the features of hypersensitivity reactions in patients with diabetes mellitus, to examine the characteristics of angioedema cases, and to improve the diagnosis, prognosis, and prevention of this pathology.

The attention of practitioners in therapeutic and surgical specialties should be directed towards the specific features of angioedema in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy.

Materials and methods. Outpatient medical records and case histories of 188 patients with diabetes mellitus who had documented episodes of reactions classified as allergic (main group) and of 122 patients with similar reactions but without diabetes mellitus over a 10-year period (2015-2024) were analysed. Within the main group, a subgroup of 48 patients with hypersensitivity reactions manifesting as angioedema and/or acute urticaria was identified. Data from questionnaires completed by patients who consulted the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology during the specified period were also analysed. General clinical, biochemical, immunoenzymatic, instrumental, statistical, and analytical methods were employed. The study was conducted in accordance with the fundamental principles of bioethics as set out in the World Medical Association Declaration of Helsinki. Clinical data were analysed retrospectively on the basis of medical documentation and questionnaires. Informed consent for the use of the obtained data in scientific research was provided by patients who completed questionnaires and underwent consultative examination. All personal data were anonymised and used exclusively for scientific purposes. No additional invasive interventions were performed, and no risk to patient health was incurred. Statistical processing was performed using descriptive and comparative statistical methods. Data are presented as absolute and relative values (%). Comparisons between groups were conducted with account taken of clinical and anamnestic characteristics. Correlation analysis was applied to assess the relationship between the duration of diabetes mellitus and the frequency of hypersensitivity reactions. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$. The study was performed as part of a pilot project. Further research is planned to expand the sample size and verify the obtained results.

Results and discussion. The duration of diabetes mellitus in the patients included in the study ranged from 1 to 30 years. Insulin-dependent diabetes mellitus was diagnosed in 82% of the patients. A positive history of hypersensitivity reactions to medications and food products was elicited nearly three times more frequently in patients with insulin-dependent diabetes mellitus than in the control group, and this frequency correlated directly with the duration of the disease. In recent years (2017-2024), changes were also observed in the overall structure of hyperergic reactions compared with the previously analysed period (2014-2016). A shift towards an increased proportion of cases associated with hypersensitivity reactions to medications was identified. Allergic reactions in patients with diabetes mellitus were more frequently associated with insulin preparations, antibiotics, local anaesthetics, radiocontrast agents, and cardiac medications. Among the medications to which hypersensitivity was documented or reported in the medical history, the frequency distribution was as follows: insulin preparations – 22.7%; medications affecting the digestive system and metabolic processes – 23.17%; antibiotics – 20.5%; nonsteroidal anti-inflammatory medications – 9.7%; cardiac medications – 9.1%; vitamins – 3.6%; phytoforms – up to 2%. In-depth examination of patients with episodes of angioedema included analysis of cases associated with lisinopril use in a 55-year-old woman and a 70-year-old woman who presented with abdominal pain (in the latter case accompanied by vomiting and diarrhoea). Computed tomography demonstrated oedema of the small-intestine wall. After discontinuation of the medication, no further episodes of oedema occurred during the following year. Asymmetric facial angioedema was documented in two men aged 62 and 68 years during ramipril therapy (with an uncomplicated allergic history), as well as in men aged 59 and 75 years with pronounced generalised skin itching without rashes but with isolated asymmetric oedema of the extremities during enalapril therapy. Complete discontinuation of ACE inhibitors resulted in regression of symptoms within 1 week to 2 months. In 4 of the 6 described cases, additional photosensitivity and skin hyperaesthesia were observed. Differential diagnosis primarily excluded IgE-mediated anaphylaxis but also considered hormonal disorders in women (symmetrical facial and extremity swelling), heart failure (pastiness), superior vena cava syndrome (chronic facial oedema), acute allergic contact dermatitis, erysipelas or subcutaneous inflammatory processes of the face, lymphoedema, shingles, Crohn's disease, systemic connective-tissue diseases, and acute abdomen.

Conclusions. 1. Patients with insulin-dependent diabetes mellitus exhibit a 2.9-fold higher incidence of hypersensitivity reactions compared with other therapeutic patients, with frequency directly correlating with disease duration and severity. 2. Differentiation between histamine-mediated and bradykinin-mediated angioedema constitutes a critical aspect of clinical practice. A markedly increased risk of angioedema during ACE inhibitor therapy has been demonstrated in patients with

a positive allergic history. Failure of angioedema to respond to antihistamines and corticosteroids should raise suspicion of a bradykinin-mediated aetiology. 3. Immediate discontinuation of ACE inhibitor therapy is required, with subsequent replacement by an antihypertensive agent from a different pharmacological class. 4. Knowledge of rare causes of acute abdominal pain expands the differential diagnostic spectrum for surgeons, thereby enabling avoidance of unnecessary interventions. C1-esterase inhibitor deficiency should be excluded in cases presenting with isolated angioedema of the small intestine. 5. Anaesthesiologists must be informed of potential adverse intraoperative reactions in patients on long-term treatment with certain antihypertensive medications. 6. Mandatory professional nutritional education, prevention of polypharmacy, and meticulous recording of documented hypersensitivity reactions in patient records at all levels of care are recommended as integral components of the preventive measures programme.

Keywords: ACE Inhibitors; Diabetes Mellitus; Side Effects; Angioedema; Bradykinin.

Introduction

Allergic disorders constitute a significant problem that substantially impairs quality of life in most cases, engages practitioners across multiple medical specialties, and imposes considerable costs on healthcare systems. The combination of allergic pathology and endocrinopathies is becoming increasingly relevant owing to the rising prevalence of endocrinopathies (for example, the global prevalence of diabetes mellitus has increased by more than 63% over the past 10 years, according to the International Diabetes Federation) and the rising prevalence of allergic reactions in the general population (more than 30% of the world's population has experienced at least one episode of a reaction classified as allergic). Pharmacological hypersensitivity frequently leads to unsatisfactory therapeutic outcomes in comorbid conditions. Hypersensitivity to pharmaceutical agents accounts for up to 15% of all adverse drug reactions and is reported in up to 10% of the global population [1, 2].

The vast majority of epidemiological studies on allergic diseases have been performed either as population surveys or through analysis of medical statistics derived from healthcare institution records of patient visits. These approaches significantly complicate the interpretation of results, since the choice of research method substantially influences the findings [2, 3].

Primary care and emergency physicians are usually the first to encounter patients with angioedema (AE). Cases of suspected non-allergic AE are uncommon at this level of care, and referral to a specialist is infrequent [4, 5]. Even experienced allergists may not always recognize bradykinin-mediated angioedema. The increasing use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors has been associated with a rise in the incidence of AE. Statistically, 0.1-0.5% of patients experience episodes of AE, which may occur in the first month or even several years after initiation of therapy. The actual incidence is likely higher, as not all adverse reactions are reported through pharmacovigilance systems. [6, 7, 8].

Differentiation among the various forms of AE is a critical component of diagnosis. The mechanism underlying the AE variant under discussion involves accumulation of bradykinin (BK) secondary to ACE inhibitors; C1-esterase inhibitor (C1-INH) is also a potent regulator of the bradykinin system. Other medications, such as immunosuppressants, certain antidiabetic agents, or calcium antagonists, may increase the likelihood of ACE inhibitor-associated angioedema when used concurrently.

Bradykinin-mediated AE typically responds poorly to antihistamines, is dose-independent, and can be potentially life-threatening [9, 10, 11].

The incidence of angioedema induced by ACE inhibitors has increased significantly in recent years. This class of medications is currently used by approximately 40 million people worldwide. With the growing prescription of ACE inhibitors, including during periods of martial law, the problem is becoming increasingly urgent. Thousands of patients with various conditions (hypertension, diabetes mellitus, heart failure, chronic kidney disease) are prescribed ACE inhibitors daily, making an increase in the incidence of drug-induced angioedema predictable. For example, in the United States, more than 100,000 annual emergency department visits are registered for ACE inhibitor-induced angioedema, accounting for up to 50% of all angioedema cases detected in emergency departments [12, 13].

Since patients do not respond to anti-H1 antihistamines and corticosteroids, early clinical recognition and discontinuation of ACE inhibitors are the treatments of choice for long-term management of ACE inhibitor-induced angioedema. Given that histamine-mediated allergic angioedema and bradykinin-mediated nonallergic angioedema require different therapeutic approaches, differentiation between them is essential [12, 14].

The swelling usually lasts from a few hours to 72 hours and manifests as non-pruritic subcutaneous or submucosal oedema. It is characterised by localised swelling resulting from histamine release. Itching is rare, and the most commonly affected areas are the hands, feet, face, and genitalia, with periorbital swelling being the most frequent presentation [15]. The most common clinical presentations of AE are oropharyngeal and periorbital oedema. Isolated small-intestinal angioedema is considered rare and often remains undiagnosed because its clinical and radiological manifestations resemble those of small-intestinal ischaemia, enteritis, lymphoma, vasculitis, C1-INH deficiency, and Crohn's disease.

The mechanism of bradykinin formation in IgE-mediated reactions is multifactorial. It involves not only tissue secretion of kallikrein but also direct activation of the plasma cascade by secreted heparin, activation on the surface of endothelial cells, and the influence of connective-tissue proteoglycans.

Bradykinin is generated through the interaction of factor XII, prekallikrein, and high-molecular-weight kininogen on negatively charged inorganic

surfaces and macromolecular organic surfaces or through assembly along the cell surface. Catalysis along the cell surface requires zinc-dependent binding of factor XII and high-molecular-weight kininogen to proteins such as the receptor for the globular head of the complement subcomponent C1q, cytokeratin 1, and the urokinase plasminogen activator receptor. These three proteins form a complex within the cell membrane, and initiation depends on autoactivation of factor XII upon binding to gC1qR (receptor for the globular heads of the subcomponent of complement C1q). A factor XII-independent bypass mechanism also exists that requires a cellular cofactor or protease capable of activating prekallikrein. Bradykinin is degraded by carboxypeptidase N and angiotensin-converting enzyme. Bradykinin-mediated angioedema results from hereditary or acquired C1-INH deficiencies or from the use of ACE inhibitors in the treatment of hypertension, heart failure, diabetes mellitus, or scleroderma. Bradykinin contributes to tissue hyperresponsiveness, local inflammation, and hypotension in allergic rhinitis, asthma, and anaphylaxis. Activation of the plasma cascade occurs as a result of heparin release and endothelial cell activation and as a secondary event in other inflammatory pathways. Any local dilution of plasma components reduces the effect of protease inhibitors and increases the rate of enzymatic reactions leading to enhanced kinin formation [1].

Recent data indicate that the mechanisms underlying angioedema are heterogeneous and complex. Examples include disinhibition of the kallikrein–kinin system, leading to local and transient excess production of bradykinin (as in hereditary or acquired C1-INH deficiency), reduced catabolism of bradykinin (drug-induced), and intrinsic abnormalities in elements of the vascular endothelium [16, 18].

In contrast to C1-INH deficiency (hereditary angioedema – HAE), the role of bradykinin in ACE inhibitor-induced angioedema is less clearly defined but is considered important, whereas its role in the pathogenesis of anaphylaxis remains poorly understood. Evidence indicates that the plasma bradykinin-forming cascade is activated in IgE-mediated anaphylaxis, with heparin released from mast cells acting as the initiator. This mechanism is observed in allergic rhinitis, allergic asthma, chronic spontaneous urticaria, and anaphylaxis. These reactions are frequently accompanied by systemic and local elevations in bradykinin levels. Because the effects of bradykinin are not blocked by adrenaline, severe anaphylaxis, particularly shock, often responds poorly to its administration. This phenomenon is described in the literature as refractory anaphylaxis. Many agents approved for the treatment of HAE due to C1-INH deficiency may be effective. For example, icatibant can be used to block bradykinin, and lanadelumab can be administered to prevent further bradykinin production. Both agents can be given intravenously or subcutaneously. Since ACE inhibitor-induced angioedema results from inhibition of bradykinin breakdown (or possibly other peptides inactivated by ACE) rather than excessive production,

icatibant is the only agent among those used for hereditary angioedema that has demonstrated efficacy [9].

The aim of the work was to analyse the features of hypersensitivity reactions in patients with diabetes mellitus, to examine the characteristics of AE cases, and to improve diagnosis, prognosis, and prevention of this pathology.

The attention of medical practitioners in therapeutic and surgical specialties should be directed towards the specific features of AE in patients receiving ACE inhibitor therapy.

Materials and methods

Outpatient medical records and case histories of 188 patients with diabetes mellitus who had documented episodes of reactions classified as allergic (main group) and of 122 patients with similar reactions but without diabetes mellitus over a 10-year period (2015-2024) were analysed. Within the main group, a subgroup of 48 patients with hypersensitivity reactions manifesting as AE and/or acute urticaria was identified.

The following methods were employed: general clinical, biochemical, immunoenzymatic, instrumental, statistical, and analytical.

Data from questionnaires completed by patients who consulted the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology during the specified period were also analysed (Figure 1).

To verify the diagnosis, the following diagnostic algorithms were used (Figure 2).

A systematic literature search of PubMed covering the past 12 years was performed using the MeSH term «angioedema» (65 results) in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines [19, 20, 21]. All studies were published in English.

The study was conducted in accordance with the fundamental principles of bioethics as set out in the World Medical Association Declaration of Helsinki. Clinical data were analysed retrospectively on the basis of medical documentation and questionnaires. Patients who completed the questionnaire and underwent consultative examination provided informed consent for the use of their data in scientific research. All personal data were anonymised and used exclusively for scientific purposes. The study did not involve additional invasive interventions and posed no risk to patient health.

Statistical processing was performed using descriptive and comparative statistical methods. Data are presented as absolute and relative values (%). Comparisons between groups were conducted with account taken of clinical and anamnestic characteristics. Correlation analysis was applied to assess the relationship between the duration of diabetes mellitus and the frequency of hypersensitivity reactions. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The study was performed as part of a pilot project. Further research is planned to expand the sample size and verify the obtained results.

Patient name (MRN):	Date of Interview:
Has the patient ever experienced a reaction to vaccine or during surgery?	
Does the patient have any chronic diseases?	
Is there family history of adverse reactions?	
1. Suspected medication(s) (route, dose, etc). OTHER medications taken at the time of the reaction.	
2. Cutaneous symptoms (location, duration, appearance, pruritic?)	Non cutaneous symptoms (e.g., headache, GI symptoms, etc)
3. When did the reaction occur? Did the reaction occur at CMH?	
4. Number of doses received before the onset of the reaction.	
5. Have similar symptoms occurred while not taking the medication? (yes/no)	
6. Have similar symptoms occurred while taking any other medications? (yes/no)	
7. Are there other medications in the same class that the patient can tolerate?	
8. Concurrent illness at the time of the reaction	
9. Previous treatment with the suspected medication? When?	
10 Treatment administered for the reaction?	

Figure 1. Adverse Medication Reaction Questionnaire.

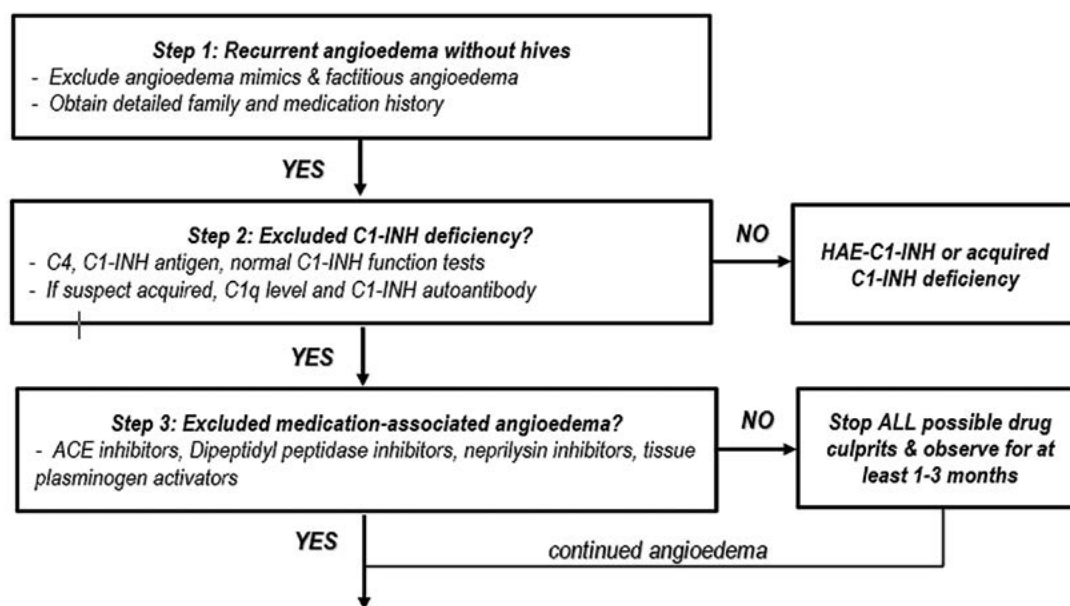


Figure 2. Fragment of diagnostic algorithms used to verify the diagnosis.

Results and discussion

The duration of diabetes mellitus in the patients included in the study ranged from 1 to 30 years. Insulin-dependent diabetes mellitus was diagnosed in 82% of the patients.

A positive history of hypersensitivity reactions to drugs and food products was elicited nearly three times more frequently in patients with insulin-dependent diabetes mellitus than in the control group, and this frequency correlated directly with the duration of the disease. In recent years (2017-2024), changes were also observed in the overall structure of hypersensitivity reactions compared with the previously analysed period (2014-2016). A shift towards an increased proportion of cases associated with drug hypersensitivity reactions was identified. Allergic reactions in patients with diabetes mellitus were more frequently associated with the administration of insulin preparations, antibiotics, local anaesthetics, radiocontrast agents, and cardiac medications.

Among the medications to which hypersensitivity was documented or reported in the medical history, the frequency distribution was as follows: insulin preparations – 22.7%; medications affecting the digestive system and metabolic processes – 23.17%; antibiotics – 20.5%; nonsteroidal anti-

inflammatory drugs – 9.7%; cardiac medications – 9.1%; vitamins – 3.6%; phytoforms – up to 2%.

Among the agents used to manage complications of diabetes mellitus, cardiovascular medications, particularly ACE inhibitors, occupy a pre-eminent position. Experimental and epidemiological data indicate that activation of the renin-angiotensin-aldosterone system plays an important role in the development of micro- and macrovascular complications in patients with diabetes mellitus. For the same degree of blood pressure control, ACE inhibitors provide functional and tissue protection of target organs compared with other antihypertensive agents. These effects result from inhibition of both the haemodynamic and tissue actions of angiotensin II. Furthermore, a growing body of evidence favours the use of ACE inhibitors at a very early stage in patients with diabetes mellitus [22].

The potential risk of bradykinin-mediated oedema in pregnant women with hypertension is also of particular concern. This risk is attributed to physiological changes during pregnancy, namely increased production of vasoactive peptides, particularly bradykinin, which is associated with activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and

an increased requirement for vasodilation to ensure placental blood flow [23]. No published data on the incidence of urticaria and angioedema during pregnancy are available; however, since the condition occurs in young women, the incidence is probably the same as or even higher than in the general population. According to international guidelines on the gynaecological and obstetric management of female patients with HAE, a higher attack rate has been reported in the first trimester of pregnancy. Some reports also indicate an increase in attack rates in the second or third trimester. The rapid elevation in oestrogen levels at the beginning and end of pregnancy together with the increase in prolactogenic hormones is considered responsible for this rise, whereas the balance between oestrogen and progesterone in the second trimester reduces the attack rate. Cessation of chronic medications such as danazol during pregnancy is mandatory because of its virilising effect on the fetus, but it often leads to exacerbations. During pregnancy, attacks occur more frequently in the abdomen, sometimes mimicking uterine contractions and surgical emergencies. In several case reports, a higher attack rate was also observed during the puerperium [24, 25].

Following in-depth examination of patients with episodes of AE, the cases were analysed, in particular, those associated with lisinopril use in a 55-year-old woman and a 70-year-old woman who presented with abdominal pain (in the latter case accompanied by vomiting and diarrhoea). Computed tomography demonstrated oedema of the small-intestine wall. After discontinuation of the medication, no further episodes of oedema occurred within 1 year. Episodes of asymmetric facial AE were observed in two men aged 62 and 68 years during ramipril therapy (with no relevant allergic history), as well as in men aged 59 and 75 years with pronounced generalised pruritus without rash but with isolated asymmetric oedema of the extremities during enalapril therapy. After complete discontinuation of ACE inhibitors, regression of symptoms occurred within 1 week to 2 months. In 4 of the 6 described cases, additional photosensitivity and cutaneous hypoaesthesia were observed.

Differential diagnosis primarily excluded histaminergic and hereditary variants of AE, as well as hormonal disorders in women, heart failure, superior vena cava syndrome, inflammatory processes in the subcutaneous tissue of the face, lymphoedema, herpes zoster, Crohn's disease, systemic connective tissue diseases, and acute abdomen.

Differentiation of acquired AE variants was based on the classification of all variants into the following groups:

- Idiopathic histaminergic AE: responds to treatment with antihistamine drugs; represents the most common form of AE. Histamine released from cutaneous mast cells following exposure to an allergen (food, drugs, insect venom) is likely involved in the pathogenesis, although the responsible factor is not always identifiable.

- Idiopathic non-histaminergic AE: does not respond to treatment with antihistamines; bradykinin likely plays the main role in pathogenesis.

- AE associated with the use of ACE inhibitors: occurs due to an increase in the concentration of bradykinin, which is normally inactivated by ACE. Additionally, ACE neutralises a number of neurokinins, particularly substance P and neurokinin A, which are important in the pathogenesis of AE. It remains unclear why some patients also develop

oedema after taking an angiotensin receptor blocker (0.13% of patients taking these drugs), although it is generally known that these drugs do not affect kinin metabolism.

- AE associated with C1-INH deficiency: the pathomechanisms of this type are diverse; the cause may be neutralising antibodies against C1-INH.

Currently, no specific laboratory biomarkers exist to confirm the diagnosis of AE caused by ACE inhibitors. Key biomarkers that may assist in confirming the diagnosis of ACE inhibitor-induced angioedema include the following:

1. Elevated plasma bradykinin serve as a key indicator.

2. Plasma kallikrein activity is increased due to stimulation of the kinin–kallikrein system (an important enzyme involved in the release of bradykinin).

3. C1 inhibitor levels (normal values likely exclude hereditary or acquired AE syndrome associated with C1-INH deficiency).

4. Moderate increase in D-dimers (in severe AE, the blood coagulation system may be activated, resulting in the formation of microthrombi and their subsequent lysis, which explains the increase in D-dimers).

5. Increased nitric oxide (NO) levels. bradykinin stimulates the production of NO through the activation of endothelial NO synthase. NO is a potent vasodilator that increases vascular wall permeability. High NO levels may be an indirect marker confirming the activity of the kinin–kallikrein system, thereby supporting the pathogenesis of AE.

6. The role of involved pro-inflammatory cytokines is also considered: IL-6, TNF- α , IL-1 β .

Regarding the features of AE caused by ACE inhibitors, the following warrant special attention:

1. An increased risk is observed in elderly patients (>65 years) with a history of drug allergy and/or seasonal allergies.

2. A history of tobacco use is associated with an increased risk, as damage to the vascular endothelium promotes significant accumulation of bradykinin. Smokers, particularly those taking ACE inhibitors (enalapril, lisinopril), are at higher risk of bradykinin-mediated AE.

3. Oedema in deeper tissues of the digestive tract as an initial manifestation is a risk factor for a severe course.

4. Patients with AE during ACE inhibitor therapy more frequently have a history of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (9.2% vs 4.2%, $p < 0.001$).

5. Episodes of angioedema occur more frequently within the first year after initiation of treatment, and their frequency may remain relatively constant over a prolonged period.

6. Oedema of the organs of the digestive tract induces pain of such severity, together with prominent accompanying symptoms, that it simulates acute abdomen and frequently results in unnecessary laparotomies.

7. HAE should be routinely included in the differential diagnostic evaluation of recurrent abdominal pain of unclear aetiology. The clinical relevance of abdominal syndrome in hereditary angioedema is highlighted by the observation that abdominal pain attacks occur in 93% of affected patients and may represent the initial manifestation of the disease.

Conclusions

1. Patients with insulin-dependent diabetes mellitus exhibit a 2.9-fold higher incidence of hypersensitivity

reactions compared with other therapeutic patients, with frequency directly correlating with disease duration and severity.

2. Differentiation between histamine-mediated and bradykinin-mediated angioedema constitutes a critical aspect of clinical practice. A markedly increased risk of angioedema during ACE inhibitor therapy has been demonstrated in patients with a positive allergic history. Failure of angioedema to respond to antihistamines and corticosteroids should raise suspicion of a bradykinin-mediated aetiology.

3. Immediate discontinuation of ACE inhibitor therapy is required, with subsequent replacement by an antihypertensive agent from a different pharmacological class.

4. Knowledge of rare causes of acute abdominal pain expands the differential diagnostic spectrum for surgeons, thereby enabling avoidance of unnecessary interventions. C1-esterase inhibitor deficiency should be excluded in cases presenting with isolated angioedema of the small intestine.

5. Anaesthesiologists must be informed of potential adverse intraoperative reactions in patients on long-term treatment with certain antihypertensive medications.

6. Mandatory professional nutritional education, prevention of polypharmacy, and meticulous recording of documented hypersensitivity reactions in patient records at all levels of care are recommended as integral components of the preventive measures programme.

References:

1. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, Phillips EJ, Solensky R, White AA, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(6):1333-93. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.028> PMID: 36122788.
2. Pallardy M, Bechara R, Whritenour J, Mitchell-Ryan S, Herzyk D, Lebec H, et al. Drug hypersensitivity reactions: review of the state of the science for prediction and diagnosis. *Toxicol Sci.* 2024;200(1):11-30. DOI: <http://doi.org/10.1093/toxsci/kfae046> PMID: 38588579; PMCID: PMC11199923.
3. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472> PMID: 33204386; PMCID: PMC7607509.
4. Hébert J, Boursiquot JN, Chapdelaine H, Laramée B, Desjardins M, Gagnon R, et al. Bradykinin-induced angioedema in emergency department. *Int J Emerg Med.* 2022;15(1):15. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12245-022-00408-6> PMID: 35350995; PMCID: PMC8966254.
5. Briggs B, Cline D, Husain I. Disposition of emergency department patients presenting with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Int J Emerg Med.* 2025;18(1):11. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12245-024-00772-5> PMID: 39794708; PMCID: PMC11724552.
6. Gülbahar O. Angioedema without wheals: a clinical update. *Balkan Med J.* 2021;38(2):73-81. DOI: <http://doi.org/10.5152/balkanmedj.2021.20060> PMID: 33593719; PMCID: PMC8909242.
7. Hahn J, Greve J, Bas M, Kojda G. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Commonly Used Cardiovascular Drugs. *Drugs and Drug Candidates.* 2023;2(3):708-27. DOI: <https://doi.org/10.3390/ddc2030036>
8. Montinaro V, Cicardi M. ACE inhibitor-mediated angioedema. *Int Immunopharmacol.* 2020;78:106081. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106081> PMID: 31835086. 10
9. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023[update 2025 Jan; cited 2026 Jan 6]. Abdulkarim A, Craig TJ. Hereditary Angioedema. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482266>
10. Suffritti C, Chan S, Ferrara AL, Lekli E, Palestra F, Tuncay G, et al. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Drugs. *J Clin Med.* 2025;14(16):5712. DOI: <http://doi.org/10.3390/jcm14165712> PMID: 40869540; PMCID: PMC12386469.
11. Papapostolou N, Gregoriou S, Katoulis A, Makris M. Five-Membered Nitrogen Heterocycles Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors Induced Angioedema: An Underdiagnosed Condition. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(3):360. DOI: <http://doi.org/10.3390/ph17030360> PMID: 38543146; PMCID: PMC10974338.
12. Jayasinghe M, Caldera D, Prathiraja O, Jena R, Coffie-Pierre JA, Agyei J, et al. A Comprehensive Review of Bradykinin-Induced Angioedema Versus Histamine-Induced Angioedema in the Emergency Department. *Cureus.* 2022;14(11): e32075. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.32075> PMID: 36600855; PMCID: PMC9803396.
13. Lima H, Zheng J, Wong D, Wasserman S, Sussman GL. Pathophysiology of bradykinin and histamine mediated angioedema. *Front Allergy.* 2023;4:1263432. DOI: <http://doi.org/10.3389/falgy.2023.1263432> PMID: 37920409; PMCID: PMC10619149.
14. Rubin S, Tomaszewski M. Prediction and prevention of ACE-inhibitor-induced angioedema – an unmet clinical need in management of hypertension. *Hypertens Res.* 2024;47(2):257-60. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41440-023-01491-9> PMID: 37945891.
15. Nishad M, Verma S, Maqsood R, Pal RS. Etiology, Recent Advances, and Clinical Trials Data for the Treatment of Angioedema: A Review. *Rev Recent Clin Trials.* 2025;20(2):79-95. DOI: <http://doi.org/10.2174/0115748871307432240930051749> PMID: 39400012.
16. Reshef A, Buttgerit T, Betschel SD, Caballero T, Farkas H, Grumach AS, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;154(2):398-411.e1. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.03.024> PMID: 38670233.
17. Pines JM, Poarch K, Hughes S. Recognition and Differential Diagnosis of Hereditary Angioedema in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2021;60(1):35-43. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.09.044> PMID: 33218838.

Prospects for further research. Further research should focus on elucidating the pathogenetic mechanisms of bradykinin-mediated angioedema in patients with comorbidities. Expansion of clinical observations is warranted to establish additional prognostic criteria for the risk of severe reactions during ACE inhibitor therapy and to refine algorithms for the differential diagnosis and prevention of hypersensitivity reactions.

Contribution of co-authors to the preparation of materials for the scientific article: N. Kaspruk – conceptualization, methodology, planning, material collection, research, analysis of results, original draft writing; S. Batranovska – planning, analysis of results, original draft writing, design, reviewing and editing; S. Melnychuk – methodology, analysis of results, reviewing and editing; T. Kopchuk – analysis of results, preparation for printing; T. Unguryan – analysis of results, preparation for printing; A. Petryuk – material collection, preparation for printing.

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

Use of Artificial Intelligence. No artificial intelligence was used in the preparation of the manuscript.

Funding sources: This study was self-funded.

18. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med.* 2017;10(1):15. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12245-017-0141-z> PMID: 28405953; PMCID: PMC5389952.
19. Mathey CM, Maj C, Eriksson N, Krebs K, Westmeier J, David FS, et al. Meta-analysis of ACE inhibitor-induced angioedema identifies novel risk locus. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(4):1073-82. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.921> PMID: 38300190.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006-12. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005> PMID: 19631508.
21. Grumach AS, Veronez CL, Csuka D, Farkas H. Angioedema Without Wheals: Challenges in Laboratorial Diagnosis. *Front Immunol.* 2021;12:785736. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.785736> PMID: 34956216; PMCID: PMC8694242.
22. Cordonnier DJ, Zaoui P, Halimi S. Role of ACE inhibitors in patients with diabetes mellitus. *Drugs.* 2001;61(13):1883-92. DOI: <http://doi.org/10.2165/00003495-200161130-00001> PMID: 11708761.
23. Knock GA, Poston L. Bradykinin-mediated relaxation of isolated maternal resistance arteries in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(6):1668-74. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70123-0](http://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70123-0) PMID: 8987958.
24. Kadar L, Kivity S. Urticaria and Angioedema in Pregnancy. *Curr Derm Rep.* 2013;2:236-42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13671-013-0061-y>
25. Stanhewicz AE, Nuckols VR, Pierce GL. Maternal microvascular dysfunction during preeclamptic pregnancy. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(9):1083-101. DOI: <http://doi.org/10.1042/CS20200894> PMID: 33960392; PMCID: PMC8214810.

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ НА ПОЄДНАНУ ПАТОЛОГІЮ: БРАДИКІНІН-ОПОСЕРЕДКОВАНІ РЕАКЦІЇ

Н. М. Каспрук, С. О. Батрановська, С. П. Мельничук, Т. Г. Кончук, Т. М. Унгурян, А. Є. Петрюк

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

Резюме.

Фармакологічна гіперчутливість викликає незадовільні терапевтичні результати при будь-якій супутній патології. Проблема поєднання алергопатології та ендокринопатій стає все більш актуальною, що зумовлено як розповсюдженістю ендокринопатій так і прогресуванням алергічних реакцій в загальному серед населення. Зі збільшенням застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) зростає частота виникнення ангіоневротичного набряку. Диференціація різних варіантів ангіоневротичного набряку є важливою складовою діагностики.

Метою дослідження було провести аналіз особливостей реакцій гіперчутливості у хворих на цукровий діабет, вивчити особливості перебігу випадків ангіоневротичних набряків, покращити діагностику, прогнозування та профілактику патології.

Вважаємо за потрібне привернути увагу лікарів терапевтичного та хірургічного профілів на особливості перебігу випадків ангіоневротичних набряків на тлі базової терапії інгібіторами АПФ.

Матеріали та методи. Проаналізовані амбулаторні карти, історій хвороб 188 пацієнтів, хворих на цукровий діабет із зафіксованими в документації епізодами реакцій, що трактували, як алергічні (основна група) та 122 пацієнтів стаціонару обласної клінічної лікарні з подібними процесами без діабету за 10 років (2015-2024 рр.). Серед основної групи виділена підгрупа з реакціями гіперчутливості, що проявлялися ангіоневротичними набряками та/або гострою кропив'ячкою – 48 пацієнтів. Також проаналізовані дані анкет-опитувальників пацієнтів, які звертались за консультативною допомогою на кафедру клінічної імунології, алергології та ендокринології за вказаний період часу. Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистично-аналітичні. Дослідження проведено з дотриманням основних принципів біоетики відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Аналіз клінічних даних здійснювався ретроспективно на основі медичної документації та анкет-опитувальників. Пацієнти, які проходили анкетування та консультативне обстеження, надали інформовану згоду на використання отриманих даних у науково-дослідницькій роботі. Усі персональні дані пацієнтів були деперсоналізовані та використані виключно з науковою метою. Дослідження не передбачало додаткових інвазивних втручань та не створювало жодних ризиків для здоров'я пацієнтів. Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів описової та порівняльної статистики. Дані наведені у вигляді абсолютних та відносних величин (%). Порівняння показників між групами здійснювали з урахуванням клінічних та анамnestичних характеристик. Кореляційний аналіз застосовували для оцінки зв'язку між тривалістю цукрового діабету та частотою реакцій гіперчутливості. Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

Дослідження виконано в рамках пілотного проекту. На етапі подальших досліджень проєкт передбачає розширення вибірки та уточнення отриманих результатів.

Результати дослідження. Давність захворювання діабетом хворих, які включені в дослідження, була від одного до 30 років. Інсулінозалежний діабет діагностований у 82% пацієнтів. Анамnestичні дані щодо наявності реакцій гіперчутливості на лікарські засоби та харчові продукти хворих із інсулінозалежним діабетом були позитивні майже в 3 рази частіше, ніж в контрольній групі, що корелювало із давністю захворювання. За останні роки (2017-2024 рр.) спостерігали зміни й у загальній структурі гіперергій у порівнянні із попередньо аналізованим періодом (2014-2016 рр.). Виявили зміну акцентів в сторону збільшення випадків, що корелювали саме з медикаментозною гіперчутливістю, частіше алергічні реакції у хворих на ЦД були пов'язані із прийомом аналогових препаратів інсуліну, антибіотиків, місцевих анестетиків, рентгеноконтрастних речовин, кардіологічних препаратів. Серед лікарських засобів, на які виявлена підвищена чутливість, або є анамnestичні відомості про них, частотний розподіл виглядає наступним чином: препарати інсулінів – 22,7%; засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси – 23,17%; антибіотики – 20,5%; нестероїдні протизапальні засоби – 9,7%; препарати кардіогрупи – 9,1%; вітаміни – 3,6%; фітоформи – до 2%. В результаті поглибленого обстеження хворих з епізодами ангіоневротичного набряку проаналізовані випадки, зокрема, що асоціювалися з вживання лізіноприлу в 55- та 70-річної жінок, які проявлялися болем у животі (в другому випадку додатково з блюванням та діареєю). Результати комп'ютерної томографії виявили набряк стінки тонкої кишки. Після відміни препарату епізоди набряку не повторювалися впродовж року. Епізоди асиметричного АН на обличчі у двох чоловіків 62 та 68 років – на фоні прийому раміприлу (алергологічний анамнез не обтяжений), також чоловіків 59 та 75 років з виразним генералізованим свербіжем шкіри без висипань, але ізольованими асиметричними набряками кінцівок на фоні прийомів сна-

лаприлу. Після повної відмови від застосування препаратів з групи інгібіторів АПФ спостерігали регрес симптомів в інтервалі від 1 тижня до 2 місяців. У 4-х з 6-и описаних випадків спостерігалась додатково фотосенсибілізація та гіперестезія шкіри.

Висновки. 1. Частота гіперергічних реакцій у хворих з інсулінозалежним діабетом в 2,9 разів перевищує таку для інших хворих терапевтичного профілю, прямо пропорційна часу виникнення та важкості захворювання. 2. У клінічній практиці важливо диференціювати гістамін-індукований ангіоневротичний набряк від брадикінін-опосередкованого. Пацієнти з позитивним алергоанамнезом мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ. Якщо пацієнт із ангіоневротичним набряком «не дає відповіді» на антигістамінні та **кортикостероїди**, необхідно запідозрити брадикінін-опосередкований ангіоневротичний набряк. 3. Терапію інгібіторами АПФ слід негайно припинити та замінити засобом, що належить до іншої групи гіпотензивних препаратів. 4. Знання рідкісних причин гострого абдомінального болю дозволяє хірургам розширити спектр диференціальної діагностики та уникнути невиправданих втручань. У випадках ангіоневротичного набряку лише тонкої кишки важливо виключити дефіцит інгібіторів С1-естерази. 5. Анестезіологи повинні знати про такі побічні реакції, що можуть виникати у пацієнтів інтраопераційно на фоні базового прийому деяких гіпотензивних засобів. 6. Програма профілактичних заходів повинна включати обов'язкову професійну дієтологічну освіту хворих, запобігання поліпрагмазії та ретельну фіксацію даних про виявлені реакції гіперчутливості в медичній документації хворих на всіх рівнях.

Ключові слова: інгібітори АПФ; цукровий діабет; побічна дія; ангіоневротичний набряк; брадикінін.

Contact information:

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

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

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58401072800>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-5469-2017>

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

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

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

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/PIJ-1915-2026>

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

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

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57203509732>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-6942-2017>

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

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

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202743875>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-4380-2017>

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

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

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57215721386>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-4448-2017>

A. Petriuk – Candidate of Medical Sciences, Teacher of the Vocational College at the Department of Pharmacology Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

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

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

Відомості про авторів:

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

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

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58401072800>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-5469-2017>

Батрановська Світлана Олександрівна – викладачка фахового коледжу на кафедрі фармакології БДМУ (м. Чернівці, Україна)

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

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

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/PIJ-1915-2026>

Мельничук Світлана Петрівна – к.мед.н., доцентка кафедри фармакології БДМУ (м. Чернівці, Україна)

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

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57203509732>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-6942-2017>

Копчук Тамара Григорівна – к.мед.н., доцентка кафедри фармакології БДМУ (м. Чернівці, Україна)

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

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202743875>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-4380-2017>

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

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

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

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57215721386>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-4448-2017>

Петрюк Анатолій Євгенович – к.мед.н., викладач фахового коледжу БДМУ на кафедрі фармакології БДМУ (м. Чернівці, Україна)

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

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

Received by the editorial office: 06 December 2025.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК: 616.233/.24-007.17-085.357-038-053.32

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.29

А. О. Меньшикова, Д. О. Добрянський

ДНП «Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького», МОЗ України
(м. Львів, Україна)СТЕРОЇДИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ
ДИСПЛАЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ
ДІТЕЙ: ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА РИЗИКИ**Резюме.**

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) є найпоширенішим хронічним респіраторним захворюванням передчасно народжених немовлят, яке може призводити до довгострокового порушення функції легень, підвищеної схильності до респіраторних інфекцій, затримки неврологічного розвитку, зниженої толерантності до фізичного навантаження тощо. Запалення відіграє центральну роль в патогенезі БЛД. Глюкокортикоїди мають потужну протизапальну дію, пригнічуючи трансляцію прозапальних медіаторів та активуючи численні протизапальні механізми. Водночас, застосування глюкокортикоїдів може підвищувати частоту дитячого церебрального паралічу й інших порушень неврологічного розвитку, що визначає небезпеку їх рутинного використання та вимагає призначення схеми лікування, яка матиме найбільшу ефективність одночасно з найнижчими ризиками негативних побічних ефектів.

У цьому огляді представлено сучасну стратегію оптимального постнатального застосування стероїдів, яка забезпечує максимальний ефект щодо профілактики БЛД та зменшує ризики небезпечних ускладнень.

Ключові слова: кортикостероїди; бронхолегенева дисплазія; передчасно народжені немовлята.

Вступ

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) є поширеним хронічним ускладненням передчасного народження, яке може мати довгострокові респіраторні та неврологічні наслідки, а також порушувати толерантність до фізичного навантаження [1, 2]. Незважаючи на пошуки і впровадження сучасних методів профілактики та лікування, частота БЛД у більшості країн світу залишається сталою або зростає [3-5].

Патогенез БЛД є багатофакторним, але центральну роль у ньому відіграє стійке запалення, яке призводить до аномального розвитку легень та фіброзу [6, 7]. Запальний процес у незрілих легенях може розпочинатися внутрішньоутробно або після народження дитини під впливом різних утручань, зокрема, застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ), кисню, трансфузій еритроцитарної маси, а також внаслідок таких захворювань як сепсис або некротизувальний ентероколіт [6, 8]. Тому ефективний вплив на запалення є одним з основних терапевтичних напрямків зменшення частоти і тяжкості БЛД [6]. Глюкокортикоїди мають потужну протизапальну дію, пригнічуючи трансляцію прозапальних медіаторів й індукуючи експресію проти-запальних механізмів шляхом модифікації генома [6, 9].

Рандомізовані клінічні дослідження, виконані у 80-90-х роках ХХ століття, засвідчили, що лікування дексаметазоном полегшує відлучення від дихальної підтримки та зменшує ризик розвитку БЛД у передчасно народжених дітей [10-12]. Ці результати стали підґрунтям для поширеного застосування тривалої терапії високими дозами кортикостероїдів у таких немовлят [13]. Однак, згодом віддалене спостереження за пацієнтами із цих досліджень несподівано виявило підвищений ризик несприятливого неврологічного розвитку, зокрема дитячого церебрального паралічу (ДЦП), пов'язаний із застосуванням високих доз дек-

саметазону [14]. Це спричинило появу і поширення офіційних рекомендацій проти використання системних кортикостероїдів для профілактики або лікування БЛД [15, 16]. Пізніше у серії систематичних оглядів було запропоновано більш збалансований підхід, що порівнював ризики неврологічних порушень внаслідок призначення кортикостероїдів з ризиками, пов'язаними з БЛД, яка сама по собі може асоціюватись з неврологічними проблемами і порушеннями розвитку [17,18]. Метарегресійний аналіз рандомізованих клінічних досліджень [17, 19] засвідчив, що лікування кортикостероїдами було пов'язаним зі зниженням рівня смертності або ДЦП у немовлят з високим ризиком розвитку БЛД. Ці нові дані стали передумовою перегляду рекомендацій, в яких тепер зазначалося, що клініцисти можуть розглянути можливість застосування малих доз кортикостероїдів у значно недоношених дітей, які все ще потребують ШВЛ після 1-2 тижнів життя, через підвищений ризик БЛД у цій популяції пацієнтів [20-22]. За даними міжнародного ретроспективного когортного дослідження у 7 розвинених країнах зростання частоти постнатального використання стероїдів після 2010 р. не супроводжувалось відповідним зниженням частоти БЛД [5]. Водночас, відсутність ефекту щодо зменшення частоти БЛД, незважаючи на переважне застосування неінвазійної дихальної підтримки в останні 3 декади, автори масштабного австралійського дослідження принаймні частково пов'язали з істотно рідшим постнатальним застосуванням стероїдів навіть у немовлят з найвищим ризиком формування БЛД [23]. З огляду на ці суперечливі дані практика постнатального використання стероїдів відрізняється у різних країнах, лікарнях і відділеннях [5]. Водночас, практично важливими є питання, пов'язані зі зменшенням шкідливого впливу та досягненням максимальної ефективності під час їх застосування.

У цій статті розглядаються потенційні стратегії постнатального застосування кортикостероїдів у передчасно народжених немовлят на підставі сучасних даних.

Побічні ефекти застосування стероїдів.

Численні дослідження підтверджують ефективність кортикостероїдів у профілактиці БЛД та покращенні респіраторної функції у передчасно народжених немовлят, проте їх рутинне застосування не рекомендується, враховуючи численні негативні побічні ефекти. Зокрема, призначення кортикостероїдів може спричинити короточасні ускладнення (гіпертензія, гіперглікемія, шлунково-кишкова кровотеча, перфорація шлунково-кишкового тракту, сепсис), а також порушувати соматичний ріст, розвиток мозку, призводити до нейросенсорних порушень і ДЦП [24]. Це вимагає зваженого підходу до їх використання у профілактиці та лікуванні БЛД.

Вибір пацієнтів для призначення кортикостероїдної терапії.

Встановлено, що у разі використання дексаметазону на кожні 10% збільшення ризику БЛД в контр-

ольній групі, різниця ризиків виживання пацієнтів без церебрального паралічу збільшувалася на 3,74%. Призначення дексаметазону асоціювалось з покращенням виживання без ДЦП, якщо ризик БЛД перевищував 70%. І навпаки, призначення дексаметазону було шкідливим, якщо ризик БЛД був меншим 30% (рисунк) [25]. Відповідні ефекти для гідрокортизону поки що залишаються недостатньо визначеними [25]. Отже, застосування дексаметазону мало позитивні ефекти щодо неврологічного розвитку у пацієнтів з високим ризиком БЛД і було шкідливим у немовлят з низьким ризиком, що необхідно враховувати перед призначенням терапії. Розрахувати ризик виникнення БЛД можна з використанням веб-калькулятора [26] або прогностичних моделей розвитку цього захворювання [27].

Оскільки на сьогодні немає достатньо даних, які б обґрунтовували використання кортикостероїдів у немовлят, які не потребують ШВЛ, але мають ризик формування БЛД, призначати стероїдну терапію доцільно лише дітям, які перебувають на ШВЛ і мають високий ризик розвитку захворювання [1].

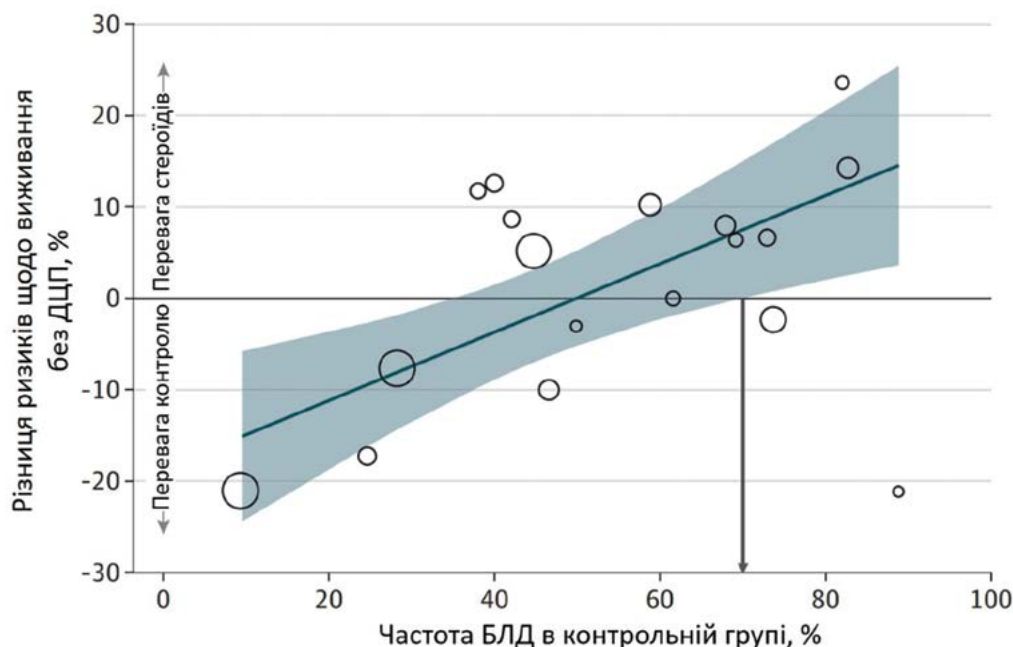


Рисунок. Виживання без дитячого церебрального паралічу (ДЦП) проти ризику бронхолегеневої дисплазії (БЛД) [25].

Примітка. Стрілка вказує на частоту БЛД, за умови якої можна очікувати позитивного ефекту лікування дексаметазоном.

Раннє призначення кортикостероїдів (< 7 доби життя).

Одним з найбільш відомих сучасних досліджень раннього застосування стероїдів є дослідження Vaid та ін. [28], в якому надзвичайно недоношеним немовлятам < 28 тижнів гестації протягом перших 10 днів життя призначали гідрокортизон. Було встановлено достовірно вищий рівень виживання без БЛД у постменструальному віці (ПМВ) 36 тиж надзвичайно недоношених немовлят у групі профілактичного застосування низьких доз гідрокортизону [28]. Серед побічних ефектів було виявлено достовірно вищу частоту сепсису у немовлят з терміном гестації 24-25 тиж [28].

Згідно з даними мета-аналізу 12 досліджень раннього застосування гідрокортизону, раннє системне призначення гідрокортизону достовірно підвищує шанси на виживання без БЛД (коефіцієнт співвідношення шансів (КСШ) 1,13; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,01-1,26) та виживання без помірних або тяжких порушень неврологічного розвитку (КСШ 1,13; 95% ДІ 1,02-1,26). Водночас, немовлята, які отримували гідрокортизон, мали вищий ризик перфорації кишечника (КСШ 1,69; 95% ДІ 1,07-2,68), переважно за умови одночасного лікування відкритої артеріальної протоки нестероїдними протизапальними засобами [29].

Встановлено, що раннє (<7 днів життя) системне застосування дексаметазону (у немовлят з терміном гес-

тації <28 тиж) може знижувати ризик смерті або розвитку БЛД. Однак раннє застосування дексаметазону пов'язане з достовірно підвищеним ризиком несприятливих неврологічних наслідків, тому таке призначення дексаметазону (<7 діб життя) не рекомендується [24].

Отже, раннє застосування гідрокортизону має сприятливіший профіль безпеки щодо довгострокового неврологічного розвитку. Однак воно може підвищувати ризик перфорації шлунково-кишкового тракту, особливо у немовлят, які отримують нестероїдні протизапальні препарати [24].

Пізнє призначення кортикостероїдів (≥ 7 діб життя).

Призначення малих доз дексаметазону (у дозі 0,89 мг/кг, яку розподіляють на 10-денний курс) немовлятам після 7 діб перебування на ШВЛ у дослідженні DART достовірно підвищувало ефективність екстубації, але не знижувало частоту БЛД [30]. Водночас, встановлено ефективність вищих доз дексаметазону у зниженні частоти БЛД. Згідно з даними останнього Кокрейнівського огляду пізнє застосування великих доз дексаметазону у курсовій дозі ≥ 4 мг/кг у немовлят, які були залежні від ШВЛ протягом >7-10 днів, є єдиною схемою, що мала вищу ефективність, ніж застосування гідрокортизону або плацебо [24]. Не було виявлено впливу цієї схеми призначення дексаметазону на частоту ДЦП або кількість випадків тяжких нейросенсорних розладів [24]. Водночас, достовірність доказів є низькою, що визначає потребу подальших досліджень.

Мета-аналіз 14 різних схем призначення стероїдів на підставі результатів 62 досліджень засвідчив, що помірно раннє або пізнє системне призначення малих курсових доз дексаметазону (< 2 мг/кг) не знижувало ризик БЛД або смерті у ПМВ 36 тиж (низька якість доказів) [31]. Натомість, помірно ранній початок (8-14 днів), середня кумулятивна доза (2-4 мг/кг) і короткий курс (< 8 днів) дексаметазону може бути найефективнішим режимом системної постнатальної стероїдної терапії для запобігання ризику БЛД або смерті у ПМВ 36 тиж (низька якість доказів) та підвищення частоти успішної екстубації [31]. Побічними ефектами використання цієї схеми лікування було зростання ризику артеріальної гіпертензії. Також було встановлено, що помірно ранній початок (на 8-14 добу життя) лікування з використанням середніх кумулятивних доз дексаметазону має перевагу порівняно з пізнім призначенням (на 15-27 добу життя). У разі пізнього початку лікування дексаметазону (у немовлят, які на третьому тижні життя знаходяться на ШВЛ) можуть бути ефективними вищі курсові дози дексаметазону (>4 мг/кг) [31]. Призначення високих курсових доз у відповідних дослідженнях підвищувало ризики гіпертрофічної кардіоміопатії, однак не впливало на частоту неврологічного дефіциту [31]. В одному з досліджень призначення дексаметазону у сумарній дозі ≥ 2 мг/кг асоціювалось із затримкою фізичного розвитку за всіма показниками (масою, довжиною тіла та обводом голови) [32].

На даний час не встановлена користь від пізнього системного застосування гідрокортизону у профілактиці БЛД [24,31].

За наявності показань стероїди важливо призначити до 50 доби життя, оскільки надалі їх ефективність

щодо запобігання тяжкій БЛД знижується, а ймовірність смерті до виписки або неврологічного дефіциту зростає [33].

Інгаляційне застосування кортикостероїдів.

Результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження профілактичного інгаляційного призначення будесоніду після народження немовлятам з терміном гестації 23-27 тиж до припинення дихальної підтримки або кисневої терапії або досягнення ПМВ 32 тиж засвідчили достовірне зниження частоти БЛД у групі будесоніду. Проте, у пацієнтів, яким профілактично призначали будесонід, було встановлено вищу смертність до досягнення ПМВ 36 тиж. Хоча відмінність не досягнула достовірного рівня, з вищою смертністю могла бути пов'язаною менша кількість випадків БЛД у цій групі [34]. Під час катамнестичного спостереження за пацієнтами із цього дослідження було виявлено достовірне зростання смерті немовлят до скоригованого віку 18-22 міс у групі будесоніду [35].

Згідно з даними Кокрейнівського огляду, раннє (до 2 тиж життя) інгаляційне призначення будесоніду немовлятам з масою тіла при народженні < 1500 г достовірно не знижувало частоту БЛД, але знижувало сумарний показник частоти БЛД або смерті у ПМВ 36 тиж [36]. Водночас невідомо, чи інгаляційне призначення стероїдів на сьому добу життя або пізніше впливає на частоту БЛД у ПМВ 36 тиж та сумарний показник БЛД або смерті у цьому ж віці [37].

За допомогою мета-аналізу різних схем призначення стероїдів було встановлено, що раннє інгаляційне призначення флутиказону підвищувало виживання без БЛД, тоді як раннє інгаляційне застосування будесоніду знижувало тільки частоту БЛД, але не впливало на сумарний показник частоти БЛД або смерті у ПМВ 36 тиж після урахування результатів катамнестичного етапу дослідження Bassler та ін. [35]. Не виключено, що це може бути спричинено зростанням ризику смерті у групі будесоніду. Тому раннє інгаляційне призначення флутиказону може бути кращою альтернативою ранньому інгаляційному застосуванню будесоніду (помірна якість доказів) [31]. У цьому мета-аналізі також було показано, що ендотрахеальне введення будесоніду знижує ризик БЛД або смерті у ПМВ 36 тиж (низька якість доказів), але будесонід призначався у віці, коли більшість немовлят екстубують, тому необхідні подальші дослідження із залученням новонароджених, які залишаються на ШВЛ протягом перших 7 діб життя, щоб підтвердити ефективність цього втручання щодо виживання без БЛД [31].

Ендотрахеальне введення кортикостероїдів разом із сурфактантом.

Початкові дослідження ендотрахеального застосування будесоніду у поєднанні із сурфактантом дали дуже обнадійливі результати щодо зниження частоти БЛД, які в подальшому, на жаль, не підтвердилися. У перше багаточентрове дослідження були залучені немовлята з масою тіла при народженні < 1500 г і респіраторний дистрес-синдромом 3-4 стадії, які в перші 4 год життя потребували ШВЛ з $\text{FiO}_2 \geq 0,5$. У групі будесоніду/сурфактанту порівняно з контрольною

групою, яка отримувала тільки сурфактант, спостерігалось зниження частоти БЛД, тяжкої БЛД, а також БЛД або смерті у ПМВ 36 тиж [38]. Мета-аналіз цього і більш масштабного контрольного дослідження тих самих авторів з Тайваню підтвердив, що ендотрахеальне введення будесоніду в поєднанні із сурфактантом істотно знижує частоту БЛД та сумарної частоти БЛД або смерті у ПМВ 36 тиж у групі немовлят з дуже малою масою тіла при народженні [39]. Однак, нещодавно виконані у різних країнах світу масштабні рандомізовані дослідження не довели достовірного впливу ендотрахеального введення будесоніду разом із сурфактантом на частоту БЛД або БЛД/смерті у ПМВ 36 тиж у надзвичайно недоношених немовлят [40, 41]. Враховуючи отримані дані, це втручання на сьогодні не рекомендується.

Підсумки

Кортикостероїди є одним з небагатьох ефективних засобів профілактики та лікування БЛД, однак їх використання пов'язане з підвищеним ризиком негативних неврологічних наслідків. Питання про те, коли і як найкраще призначати системну терапію кортикостероїдами для профілактики БЛД, залишається недостатньо вивченим. Потрібні додаткові дослідження, щоб визначити оптимальний підхід до такого лікування. Також необхідно враховувати, що якість доказів, на яких ґрунтуються сучасні рекомендації щодо стероїдної терапії та профілактики, є низькою. Тому призначення стероїдів завжди має бути зваженим і враховувати співвідношення між можливими користю та шкодою.

Основні сучасні практичні рекомендації щодо постнатального застосування стероїдів для профілактики і лікування БЛД такі:

- рекомендується помірно пізні (у віці ≥ 7 діб) системне призначення дексаметазону немовлятам, яких не можна відлучити від ШВЛ протягом 7 діб та більше; ефективними щодо профілактики БЛД є курсові дози 2-4 мг/кг, однак, безпека курсової дози ≥ 2 мг/кг остаточно не встановлена;
- приклади лікувальних курсів з такими дозами:
 - а. 0,5 мг/кг/добу x 3 дні + 0,25 мг/кг/добу x 3 дні + 0,1 мг/кг/добу x 1 день (**7-денний курс; курсова доза – 2,4 мг/кг**) [42];
 - б. 0,5 мг/кг/добу x 3 дні + 0,25 мг/кг/добу x 3 дні + 0,125 мг/кг/добу x 3 дні (**9-денний курс; курсова доза – 2,6 мг/кг**) [43];
 - в. 0,5 мг/кг/добу x 2 дні + 0,3 мг/кг/добу x 3 дні + 0,24 мг/кг/добу x 3 дні + 0,2 мг/кг/добу x 3 дні + 0,14 мг/кг/добу x 3 дні + 0,1 мг/кг/добу x 3 дні + 0,1 мг/кг/добу що 48 год 2 дні (**21-денний курс; курсова доза – 4,1 мг/кг**) [44].
- за наявності показань (ризик БЛД $\geq 70\%$) кожен тиждень відстрочення у призначенні стероїдів після сьомого дня життя збільшує шанси смерті або вижи-

вання з неврологічним ураженням або порушеннями моторного розвитку;

- малі курсові дози дексаметазону відповідно до схеми із дослідження DART (0,15 мг/кг/добу x 3 дні + 0,10 мг/кг/добу x 3 дні + 0,05 мг/кг/добу x 2 дні та + 0,02 мг/кг/добу x 2 дні; **10-денний курс; курсова доза – 0,89 мг/кг**), призначені після сьомого дня життя, не зменшують ризику БЛД, однак їх доцільно використовувати для безпечного підвищення ефективності екстубації у дітей, залежних від ШВЛ [30];

- немає достатньо даних, які би обґрунтовували призначення кортикостероїдів немовлятам, які мають ризик формування БЛД, але не потребують ШВЛ;

- лікування з використанням дексаметазону покращує показники виживання без ДЦП у немовлят з високим ризиком БЛД, але його призначення слід уникати у тих, хто має низький ризик БЛД; призначаючи дексаметазон, необхідно враховувати, що немає достатньо доказів неврологічної безпеки лікування цим препаратом;

- раннє (у віці < 24 год) профілактичне системне призначення гідрокортизону може підвищувати ймовірність виживання без БЛД, але не рекомендується для рутинного використання;

- на даний час не встановлена користь від пізнього (у віці ≥ 7 діб) системного застосування гідрокортизону в профілактиці БЛД, а тому воно не рекомендується;

- ефективність раннього ендотрахеального введення будесоніду у поєднанні із сурфактантом у зниженні частоти БЛД не підтверджена останніми масштабними дослідженнями, а тому таке втручання не рекомендується;

- інгалаційне призначення будесоніду в перші 2 тиж життя може знижувати частоту БЛД, але підвищує ризик смерті, а тому не рекомендується;

- ефективність і безпека пізнього призначення інгалаційних стероїдів для профілактики БЛД невідомі.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів

наукової статті. Ідея написання огляду належить обом авторам. Обидва автори незалежно виконали пошук літературних джерел і проаналізували наявні дані. А. О. Меньшикова – написала перший варіант статті; Д. О. Добрянський редагував початковий текст рукопису. Обидва автори схвалили остаточну версію та відповідальні за вирішення подати статтю до публікації.

Конфлікт інтересів. Автори не мають конфлікту інтересів, пов'язаних із цією публікацією.

Використання штучного інтелекту. При підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

Фінансування. Огляд написаний без додаткового фінансування.

Література:

1. Lemyre B, Dunn M, Thebaud B. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Paediatr Child Health*. 2020;25(5):322-31. DOI: <http://doi.org/10.1093/pch/pxaa073> PMID: 32765169; PMCID: PMC7395322.
2. Durlak W, Thébaud B. BPD: Latest Strategies of Prevention and Treatment. *Neonatology*. 2024;121(5):596-607. DOI: <http://doi.org/10.1159/000540002> PMID: 39053447.

3. 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: <http://doi.org/10.1001/jama.2015.10244> PMID: 26348753; PMCID: PMC4787615.
4. Lui K, Lee SK, Kusuda S, Adams M, Vento M, Reichman B, et al. Trends in Outcomes for Neonates Born Very Preterm and Very Low Birth Weight in 11 High-Income Countries. *J Pediatr*. 2019;215:32-40.e14. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.020> PMID: 31587861.
5. Parikh S, Reichman B, Kusuda S, Adams M, Lehtonen L, Vento M, et al. Trends, Characteristic, and Outcomes of Preterm Infants Who Received Postnatal Corticosteroid: A Cohort Study from 7 High-Income Countries. *Neonatology*. 2023;120(4):517-26. DOI: <http://doi.org/10.1159/000530128> PMID: 37166345; PMCID: PMC10614478.
6. Glaser K, Jensen EA, Wright CJ. Prevention of Inflammatory Disorders in the Preterm Neonate: An Update with a Special Focus on Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology*. 2024;121(5):636-45. DOI: <http://doi.org/10.1159/000539303> PMID: 38870912; PMCID: PMC11444906.
7. Ryan RM, Ahmed Q, Lakshminrusimha S. Inflammatory mediators in the immunobiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34(2):174-90. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12016-007-8031-4> PMID: 18330726.
8. Htun ZT, Schulz EV, Desai RK, Marasch JL, McPherson CC, Mastrandrea LD, et al. Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2021;41(8):1783-96. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41372-021-01083-w> PMID: 34012057; PMCID: PMC8133053.
9. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respiratory care*. 2018;63:655-70. DOI: <http://doi.org/10.4187/respcare.06314>
10. Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1989;320(23):1505-10. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJM198906083202301> PMID: 2657423.
11. Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson TR. Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 1983;1(8338):1356-8. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)92139-6](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)92139-6) PMID: 6134136.
12. Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1985;75(1):106-11. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.75.1.106> PMID: 3880879.
13. Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. *Pediatrics*. 2006;118(5): e1328-35. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2006-0359> PMID: 17079534.
14. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr*. 2001;1:1. DOI: <http://doi.org/10.1186/1471-2431-1-1> PMID: 11248841; PMCID: PMC29104.
15. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*. 2002;109(2):330-8. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.109.2.330>
16. Halliday HL. Guidelines on neonatal steroids. *Prenat Neonatal Med*. 2001;6:371-73. DOI: <http://doi.org/10.1080/13598630108500316>
17. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):655-61. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2004-1238> PMID: 15741368.
18. Onland W, Offringa M, De Jaegere AP, van Kaam AH. Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):367-77. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2008-0016> PMID: 19117904.
19. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2014 Dec;165(6):1258-60 DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.049>. Epub 2014 Sep 10. PMID: 25217197.
20. Watterberg KL; American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Policy statement – postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):800-8. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2010-1534>. Epub 2010 Sep 6. PMID: 20819899.
21. Jefferies AL. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health*. 2012 Dec;17(10):573-4. DOI: <http://doi.org/10.1093/pch/17.10.573> PMID: 24294068; PMCID: PMC3549698.
22. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68. DOI: <http://doi.org/10.1159/000349928>. Epub 2013 May 31. PMID: 23736015.
23. Doyle LW, Carse E, Adams AM, Ranganathan S, Opie G, Cheong JLY; Victorian Infant Collaborative Study Group. Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):329-337. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1700827> PMID: 28745986.
24. Hay S, Ovelman C, Zupancic JA, Doyle LW, Onland W, Konstantinidis M, Shah PS, Soll R. Systemic corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia, a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Aug 31;8(8): CD013730. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD013730.pub2> PMID: 37650547; PMCID: PMC10468918.
25. Doyle LW, Mainzer R, Cheong JLY. Systemic Postnatal Corticosteroids, Bronchopulmonary Dysplasia, and Survival Free of Cerebral Palsy. *JAMA Pediatr*. 2025 Jan 1;179(1):65-72. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.4575> PMID: 39556404; PMCID: PMC11574723.
26. Greenberg RG, McDonald SA, Laughon MM, Tanaka D, Jensen E, Van Meurs K, et al. Online clinical tool to estimate risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(6):638-43. DOI: <http://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323573> PMID: 35728925; PMCID: PMC9768097.
27. Romijn M, Dhiman P, Finken MJ, van Kaam AH, Katz TA, Rotteveel J, Schuit E, Collins GS, Onland W, Torchin H. Prediction Models for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2023 Jul;258:113370. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.01.024>. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37059387.

28. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, Zupan-Simunek V, Coursol A, Beuchée A, Bolot P, Andrini P, Mohamed D, Alberti C; PREMILOC trial study group. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1827-36. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00202-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00202-6). Epub 2016 Feb 23. PMID: 26916176.
29. Morris IP, Goel N, Chakraborty M. Efficacy and safety of systemic hydrocortisone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2019 Aug;178(8):1171-1184. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00431-019-03398-5>. Epub 2019 May 29. PMID: 31144162; PMCID: PMC6647381.
30. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB; DART Study Investigators. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006 Jan;117(1):75-83. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2004-2843>. PMID: 16396863.
31. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, Bandiya P, Ahmed J, Garg A, Roehr CC, Nangia S. Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021 Jun 1;175(6):e206826. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.6826>. Epub 2021 Jun 7. PMID: 33720274; PMCID: PMC7961472.
32. Buchiboyina AK, Yip CSA, Kohan R, Nathan EA, Shrestha D, Davis J, Wang X, Sharp M. Effect of cumulative dexamethasone dose in preterm infants on neurodevelopmental and growth outcomes: a Western Australia experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Jan;106(1):69-75. DOI: <http://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319147>. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32690582.
33. Harmon HM, Jensen EA, Tan S, Chaudhary AS, Slaughter JL, Bell EF, Wyckoff MH, Hensman AM, Sokol GM, DeMauro SB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Timing of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia: association with pulmonary and neurodevelopmental outcomes. *J Perinatol*. 2020 Apr;40(4):616-627. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41372-020-0594-4>. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020038; PMCID: PMC7101070.
34. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, Van den Anker JN, Meisner C, Engel C, Schwab M, Halliday HL, Poets CF; NEUROSIS Trial Group. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1497-506. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1501917>. PMID: 26465983.
35. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Plavka R, Carnielli V, Meisner C, Engel C, Koch A, Kreutzer K, van den Anker JN, Schwab M, Halliday HL, Poets CF; Neonatal European Study of Inhaled Steroids Trial Group. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):148-157. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1708831>. PMID: 29320647.
36. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 4;1(1):CD001969. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001969.pub4>. PMID: 28052185; PMCID: PMC6464720.
37. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late (≥ 7 days) inhaled corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Dec 15;12(12):CD002311. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD002311.pub5>. PMID: 36521169; PMCID: PMC9754672.
38. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Hsuan Z, Li TC, Hsieh WS, Tsai CH, Lin HC. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan 1;193(1):86-95. DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.201505-0861OC>. PMID: 26351971.
39. Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Jul;52(7):968-975. DOI: <http://doi.org/10.1002/ppul.23680>. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28165675.
40. Manley BJ, Kamlin COF, Donath SM, Francis KL, Cheong JLY, Dargaville PA, Dawson JA, Jacobs SE, Birch P, Resnick SM, Schmölzer GM, Law B, Bhatia R, Bach KP, de Waal K, Travadi JN, Koorts PJ, Berry MJ, Lui K, Rajadurai VS, Chandran S, Kluckow M, Cloete E, Broom MM, Stark MJ, Gordon A, Kodur V, Doyle LW, Davis PG, McKinlay CJD; PLUSS Trial Investigators. Intratracheal Budesonide Mixed With Surfactant for Extremely Preterm Infants: The PLUSS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Dec 10;332(22):1889-1899. DOI: <http://doi.org/10.1001/jama.2024.17380>. PMID: 39527075; PMCID: PMC11555571.
41. Ambalavanan N, Carlo WA, Nowak KJ, Wiener LE, Cosby SS, Bhatt AJ, Watterberg KL, Poindexter BB, Keszler M, D'Angio CT, Brion LP, Narendran V, Rau CA, Cotten CM, Laughon MM, Das A, Rysavy MA, Hibbs AM, Fuller J, Puopolo KM, Katheria A, Patel RM, Bermick JR, Laptook AR, Prelicpean I, Wyckoff MH, Moore R, Merhar SL, Ohls RK, Yoder BA, Perez M, Ghavam S, Meyer LR, Chock VY, DeMauro SB, Jackson WM, Handa D, Walsh MC; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early Intratracheal Budesonide to Reduce Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants: The Budesonide in Babies (BiB) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025 Oct 28;334(16):1452-1462. DOI: <http://doi.org/10.1001/jama.2025.16450>. PMID: 41026481; PMCID: PMC12486137.
42. Durand M, Mendoza ME, Tantivit P, Kugelman A, McEvoy C. A randomized trial of moderately early low-dose dexamethasone therapy in very low birth weight infants: dynamic pulmonary mechanics, oxygenation, and ventilation. *Pediatrics*. 2002 Feb;109(2):262-8. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.109.2.262>. PMID: 11826205.
43. Marr BL, Mettelman BB, Bode MM, Gross SJ. Randomized Trial of 42-Day Compared with 9-Day Courses of Dexamethasone for the Treatment of Evolving Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr*. 2019 Aug;211:20-26.e1. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.04.047>. PMID: 31349916.
44. DeMartini TJ, Muraskas JK. Pulse versus tapered dosing dexamethasone for evolving bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Ped Res*. 1999;45(4):300A. DOI: <http://doi.org/10.1203/00006450-199904020-01787>

STEROIDS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PRETERM INFANTS: EFFECTIVENESS AND RISKS

A. Menshykova, D. Dobryanskyy

**Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine
(Lviv, Ukraine)**

Summary.

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most common chronic respiratory disease of preterm infants. It can lead to long-term impairment of lung function, greater susceptibility to respiratory infections, delayed neurological development, and reduced tolerance to physical exertion. Inflammation plays a central role in the pathogenesis of BPD. Glucocorticoids have a strong anti-inflammatory effect. They suppress the translation of pro-inflammatory mediators and activate multiple anti-inflammatory mechanisms. However, glucocorticoid use can raise the incidence of cerebral palsy and other neurodevelopmental disorders. This risk makes routine use dangerous and requires a treatment regimen that offers the greatest effectiveness with the lowest risk of negative side effects.

This review presents a modern strategy for postnatal steroid use. The strategy seeks maximum effect in preventing BPD and reducing the risk of dangerous complications.

Keywords: Corticosteroids; Bronchopulmonary Dysplasia; Preterm Infants.

Контактна інформація:

Меньшикова Анна Олексіївна – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії № 2 ДНП «Львівський національний медичний університет 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>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/ABB-1969-2021>

Добрянський Дмитро Олександрович – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії № 2 ДНП «Львівський національний медичний університет 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>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/S-4134-2016>

Contact Information:

Anna Menshykova – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, 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>

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/ABB-1969-2021>

Dmytro Dobryanskyy – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

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

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

ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/S-4134-2016>

Поступило до редакції: 14 січня 2026 р.
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
Опубліковано: 27 березня 2026 р.



УДК: 616.348-002.4

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.30

НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ:
ОБГОВОРЕННЯ ГОСТРИХ ПИТАНЬ
(ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД, ЧАСТИНА 2)

Т. К. Знаменська, О. В. Воробйова

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України»
(м. Київ, Україна)**Резюме.**

Некротизуючий ентероколіт (НЕК) залишається значущою патологією неонатального періоду з високим рівнем захворюваності та летальності, особливо в популяції недоношених немовлят. Патофізіологічні механізми НЕК ще не повністю з'ясовані, проте поточна парадигма передбачає, що хвороба виникає як відповідь на вплив харчових та бактеріальних тригерів в умовах імунологічної та структурної незрілості організму дитини. Прогресування захворювання може призводити до перфорації кишечника, тяжкої інфекції та розвитку небезпечного для життя сепсису. У цьому огляді представлено стислий виклад актуальних епідеміологічних даних, чинників ризику, а також підходів до клінічної діагностики та проявів НЕК. Проведено систематизацію сучасних профілактичних стратегій залежно від етіопатогенетичних факторів, розглянуто новітні методи терапії на основі клінічних та інструментальних даних. Особлива увага приділяється запобіганню та лікуванню НЕК на початкових стадіях, включаючи ідентифікацію нових біомаркерів та розробку препаратів для стримування прогресії хвороби. У статті також обговорюються перспективи клінічного впровадження цих підходів та існуючі обмеження.

Ключові слова: некротизуючий ентероколіт, передчасно народжені, новонароджені, фактори ризику, профілактика, лікування.

Низка досліджень вказує на детерміновану роль материнського середовища, зокрема мікробіому та перенесених інфекцій, у патогенезі некротизуючого ентероколіту (НЕК). Так, у своєму дослідженні Gomez de Agüero et al. встановили, що експозиція безмікробних вагітних мишей до *E. coli* сприяє збільшенню популяції вроджених лімфоїдних клітин 3-го типу (ILC3) та F4/80-позитивних мононуклеарів у потомства [1]. Материнські антитіла забезпечують захист новонароджених не лише через нейтралізацію патогенів, але й шляхом трансферу мікробних молекул, що модулює транскрипційні профілі кишечника та інтенсифікує синтез епітеліальних антибактеріальних пептидів.

Ліганди арилуглеводного рецептору (АНР) – консервативного сенсора, що інтегрує екзогенні та ендогенні сигнали у клітинні відповіді – походять із материнської мікробіоти та детермінують функціональне становлення імунітету в ранньому постнатальному періоді. Це стимулює експансію ILC3 та обмежує бактеріальну транслокацію у дорослому віці [2]. Згідно з дослідженнями Lu et al., діста, збагачена лігандом АНР індол-3-карбінолом, запобігає розвитку НЕК у новонароджених мишей шляхом супресії сигнального шляху TLR4, що було верифіковано на людських зразках. Висока концентрація лігандів АНР у грудному молоці підтверджує його критичне значення у профілактиці НЕК [3].

Дослідження впливу хоріоамніоніту на імунний розвиток кишечника поросят показало, що інтраамніотичне введення ліпополісахариду (ЛПС) за три дні до пологів призводить до підвищення рівня ендотоксинів, збільшення щільності нейтрофілів/макрофагів та атрофії ворсинок. Elgin et al. продемонстрували, що пренатальний вплив ЛПС (на 15.5 день ембріогенезу) у поєднанні з повторним введенням препарату на 5-й день життя призводить до значного зниження кількості келихоподібних клітин та клітин Панета на тлі

зростання інтенсивності запалення, опосередкованого IL-6 [4]. Такі зміни можуть пояснювати кореляцію між хоріоамніонітом та високою інцидентністю НЕК у недоношених дітей [5]. Отже, вивчення пренатального періоду є перспективним для детермінації нових механізмів патогенезу та розробки терапевтичних стратегій.

У даний час не існує спеціального лікування НЕК, і поточні методи лікування від консервативного – антибіотики, припинення перорального годування до хірургічного – резекції некротичного перфорованого кишечника. Тому дотепер актуально зосередитися виключно на стратегіях, які виявилися ефективними у профілактиці НЕК, на моделях тварин і в клінічних дослідженнях та обговорити гострі питання цих напрямків.

Першим і ключовим напрямком є грудне молоко та олігосахариди жіночого молока (ОЖМ). Клінічно доведено, що вигодовування грудним молоком забезпечує суттєвий захист проти розвитку НЕК. Систематичний огляд та метааналіз 49 досліджень, присвячених новонародженим з дуже низькою масою тіла, підтвердив зниження ризику пізнього сепсису та виражений захисний ефект щодо НЕК, із середнім скороченням інцидентності на 4% [6]. Механізм цієї дії частково зумовлений супресією сигнального шляху LPS-рецептора TLR4 під впливом специфічних олігосахаридів – 2'-фукозиллактози (2'-FL) та 6'-сіаліллактози (6'-SL), що нівелює розвиток запального процесу в кишечнику.

Олігосахариди жіночого молока (ОЖМ) становлять грудну висококонцентрованих вуглеводів, що є третім за масою твердим компонентом молока (близько 10% сухої ваги) після ліпідів та лактози. Завдяки структурній складності ОЖМ виявляють високу біоактивність і резистентність до ферментативного розщеплення у шлунково-кишковому тракті, внаслідок чого вони практично не всмоктуються у системний кровотік [7].

Ідентифіковано понад 100 різновидів ОЖМ, серед яких домінують п'ять сполук: 2'-FL (середня концен-

трація ~2.6 г/л); 3-FL (~0.6 г/л); 3'-SL (~0.3 г/л); 6'-SL (~0.4 г/л); Lacto-N-tetraose (LNT) (~0.9 г/л). Кількісний склад ОЖМ детермінується гестаційним віком, стадією лактації, станом здоров'я матері, а також генетичними та екологічними чинниками [8]. Найбільш вивченим компонентом є 2'-FL, концентрація якого може сягати 10 г/л, що робить його ключовим об'єктом сучасних нутриціологічних досліджень.

Відомо, що ОЖМ є ключовими біоактивними компонентами, які виконують функцію пребіотичного субстрату для комбінаторної мікробіоти та відіграють детермінуючу роль у становленні вродженого імунітету кишечника новонароджених дітей [9]. Доведено, що ОЖМ забезпечують багатовекторний захист організму, який включає імуномодуляцію, стимуляцію когнітивного розвитку та регуляцію функціонального стану кишкового епітелію [10]. Зокрема, у ході запального процесу ОЖМ здатні безпосередньо зв'язуватися з рецепторами селективних, інгібуючи ролінг та адгезію лейкоцитів, що нівелює пошкодження тканин. Синергетична дія ОЖМ як пребіотиків та модуляторів імунної відповіді має критичне значення для профілактики пізнього сепсису та НЕК [11].

Експериментально встановлено, що 2'-фукозил-лактоза (2'-FL) знижує інтенсивність запальної відповіді на бактеріальні патогени, а збагачення дитячих сумішей цим нутрієнтом сприяє супресії прозапальних цитокінів [12]. Клінічні спостереження підтверджують, що застосування сумішей, які містять 2'-FL та лакто-N-тетраозу (LNT), корелює зі зниженням частоти інфекційних захворювань дихальних шляхів (зокрема бронхітів) та скороченням потреби в антибактеріальній терапії [13].

Ефективність ОЖМ була неодноразово доведена на тваринних моделях. Додавання пулу ОЖМ до раціону новонароджених щурів дозволило підвищити рівень виживання з 73% до 95% та суттєво знизити гістопатологічний показник НЕК (з 1.98 до 0.45). Крім того, на моделях мишей та поросят було продемонстровано, що 2'-FL та 6'-сіаліллактоза (6'-SL) запобігають розвитку НЕК шляхом специфічного пригнічення TLR4-сигналіну [14].

У клінічній практиці результати багатоцентрових когортних досліджень (зокрема Autran et al.) виявили статистично значущий зв'язок між низьким рівнем дисіаліллакто-N-тетраози (ДСЛНТ) у материнському молоці та ризиком розвитку НЕК у новонароджених [15]. Це дозволяє розглядати концентрацію ДСЛНТ як перспективний предиктивний біомаркер для ідентифікації груп ризику ще до маніфестації клінічних симптомів.

Окрім впливу на мікробіоту, ОЖМ модулюють процеси позаклітинного глікозилювання епітеліоцитів, обмежуючи адгезію бактеріальних та вірусних агентів. Важливим аспектом є здатність олігосахаридів інтенсифікувати експресію муцину – основного протеїну кишкового слизу. Це призводить до зниження парацелюлярної проникності кишечника та зміцнення щільних контактів (tight junctions). Паралельно з цим ОЖМ регулюють клітинний цикл, стимулюючи диференціацію ентероцитів ворсинок, що забезпечує оптимальну абсорбцію нутрієнтів та фізіологічне дозрівання кишечника [16].

Наступним доведеним напрямком профілактики НЕК у передчасно народжених дітей є призначення пробіотиків. Ефективність застосування пробіотиків у новонароджених із групи ризику розвитку НЕК та неонатального сепсису була продемонстрована у кількох великих випробуваннях, проте ця тема залишається широким полем для досліджень. Наприклад, метааналіз 45 випробувань за участю 12 320 осіб визначив, що комбіноване вживання *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* було пов'язане з нижчими показниками смертності (відносний ризик 0,56) та захворюваності на НЕК (відносний ризик 0,47) порівняно з плацебо. Цікаво, що комбінація *Bifidobacterium* із пребіотиком мала найвищу ймовірність найнижчого рівня смертності, а *Lactobacillus* із пребіотиком – найвищу ймовірність найнижчого рівня НЕК [17].

Аналогічні результати були представлені у великому систематичному огляді та мережевому метааналізі рандомізованих досліджень. Аналіз 56 випробувань за участю 12 738 недоношених немовлят показав із високим або помірним ступенем достовірності, що комбінація видів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, а також окремі штами (*B. animalis* subsp. *lactis*, *L. reuteri* та *L. rhamnosus*) значно знижували ризик важкого НЕК (II стадії або вище) [18].

У Кокранівському огляді Sharif et al., присвяченому глибоко недоношеним дітям (народженим на 8 тижнів раніше терміну) та дітям з дуже низькою масою тіла (менше 1500 г), припускається, що пробіотики можуть знижувати ризик НЕК. Однак через недостатню чіткість методів приховування розподілу та маскування, а також через варіативність складів пробіотиків, ці висновки мають низький або помірний рівень достовірності. Це підкреслює потребу в подальших високоякісних дослідженнях [19].

Інший Кокранівський огляд також порівнював ефективність і безпеку профілактичних ентеральних пробіотиків (*Lactobacillus* окремо або в комбінації з *Bifidobacterium*) у недоношених немовлят і виявив зниження частоти тяжких НЕК (стадія II або більше) і смертності, але не виявив доказів значного зниження нозокоміального сепсису [20].

Дослідження механізмів дії пробіотиків при НЕК виявили їхню багатофункціональну роль у захисті кишечника. Зокрема, встановлено, що бактеріальна ДНК через активацію рецепторів TLR4 здатна пригнічувати прозапальний шлях TLR4, зменшуючи запалення в ентероцитах (Good et al.) [21]. Паралельно з цим, застосування *Lactobacillus reuteri* сприяє відновленню популяції регуляторних Т-клітин (FOXP3+ Treg), що стабілізує імунну відповідь (Liu et al.) [22]. Окрім імуномодуляції, штами *Bifidobacterium infantis* та *Lactobacillus acidophilus* зміцнюють бар'єрну функцію кишечника, блокуючи активацію NF-κB і зберігаючи цілісність щільних контактів (Guo et al.) [23].

Потенційним напрямком пошуку профілактичних стратегій розвитку НЕК є вивчення впливу синтетичної амніотичної рідини та екзосом [24]. Дослідження демонструють функціональну синергію між амніотичною рідиною та грудним молоком у контексті постнатальної адаптації кишечника. Ключовим механізмом є модуляція імунної відповіді через інгібуння сигнального шляху TLR4, опосередковане епідермальним фактором

росту (ЕФР). Особлива увага приділяється екзосомам грудного молока як біоактивним транспортерам нуклеїнових кислот (мікроРНК, мРНК) та протеїнів [25]. Експериментальні дані підтверджують, що превентивне застосування молочних екзосом нівелює прояви некротизуючого ентероколіту, стабілізує цитокіновий профіль та зміцнює бар'єрну функцію епітелію шляхом стимуляції синтезу білків щільних контактів [26].

Сучасна стратегія терапії НЕК базується на парентеральному застосуванні антибіотиків широкого спектру (ампіцилін, гентаміцин тощо) для превенції системних септичних ускладнень [27]. Проте доцільність ентеральної антибіотикопрофілактики залишається дискусійною: попри наявність даних про зниження захворюваності на НЕК, критичним залишається ризик селекції резистентних штамів та дестабілізації кишкового мікробіому. Згідно з висновками Cochrane Library, наразі не встановлено «золотого стандарту» або пріоритетного класу антибіотиків, який би достовірно знижував летальність порівняно з іншими схемами. Ключовим фактором при парентеральному введенні є тривалість експозиції (оптимально до 3-5 діб), оскільки тривала терапія може мати парадоксальний ефект, провокуючи дисбіоз та посилюючи патогенез НЕК [28]. Комплексний підхід до лікування, окрім фармакотерапії, обов'язково передбачає декомпресію кишечника («gut rest») та повне парентеральне харчування.

Отже, патогенез НЕК визначається аномальною імунною відповіддю незрілого організму на мікробну колонізацію, що супроводжується системними коморбідними станами (ураженням ЦНС та легень). Провідну роль у цьому процесі відіграє гіперекспресія Toll-подібних рецепторів 4 (TLR4), які виступають медіаторами запальної каскадної реакції при дисбіозі.

Незважаючи на стандартизовані протоколи, що включають антибактеріальну терапію та хірургічну корекцію, сучасна неонатологія зміщує фокус на біологічні стратегії профілактики, які є дотепер актуальними та найбільш обговорюваними в науковому осередку.

Література:

1. Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*. 2016;351(6279):1296-302. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.aad2571> PMID: 26989247.
2. Lu P, Yamaguchi Y, Fulton WB, Wang S, Zhou Q, Jia H, et al. Maternal aryl hydrocarbon receptor activation protects newborns against necrotizing enterocolitis. *Nat Commun*. 2021;12(1):1042. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41467-021-21356-4> PMID: 33589625; PMCID: PMC7884836.
3. Pan X, Zhang D, Nguyen DN, Wei W, Yu X, Gao F, et al. Postnatal Gut Immunity and Microbiota Development Is Minimally Affected by Prenatal Inflammation in Preterm Pigs. *Front Immunol*. 2020;11:420. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00420> PMID: 32265914; PMCID: PMC7098537.
4. Elgin TG, Fricke EM, Gong H, Reese J, Mills DA, Kalanter KM, et al. Fetal exposure to maternal inflammation interrupts murine intestinal development and increases susceptibility to neonatal intestinal injury. *Dis Model Mech*. 2019;12(10): dmm040808. DOI: <http://doi.org/10.1242/dmm.040808> PMID: 31537532; PMCID: PMC6826024.
5. Watson SN, McElroy SJ. Potential Prenatal Origins of Necrotizing Enterocolitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):431-44. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.02.006> PMID: 34024450.
6. Sodhi CP, Wipf P, Yamaguchi Y, Fulton WB, Kovler M, Niño DF, et al. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling. *Pediatr Res*. 2021;89(1):91-101. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41390-020-0852-3> PMID: 32221473; PMCID: PMC7529714.
7. Xu G, Davis JC, Goonatilake E, Smilowitz JT, German JB, Lebrilla CB. Absolute Quantitation of Human Milk Oligosaccharides Reveals Phenotypic Variations during Lactation. *J Nutr*. 2017;147(1):117-24. DOI: <http://doi.org/10.3945/jn.116.238279> PMID: 27798342; PMCID: PMC5177733.
8. Conze DB, Kruger CL, Symonds JM, Lodder R, Schönknecht YB, Ho M, et al. Weighted analysis of 2'-fucosyllactose, 3-fucosyllactose, lacto-N-tetraose, 3'-sialyllactose, and 6'-sialyllactose concentrations in human milk. *Food Chem Toxicol*. 2022;163:112877. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112877> PMID: 35304182.

Доведено, що нутритивна підтримка з використанням грудного молока, пробіотиків та компонентів амніотичної рідини є найбільш ефективними патогенетично обґрунтованими підходами. Подальший науковий пошук спрямований на мінімізацію віддалених наслідків НЕК та розробку персоналізованих методів імунотерапії для цієї вразливої популяції пацієнтів.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті. Знаменська Т. К. – загальне керівництво проектом, фінальне редагування; Воробйова О. В. – розробка методології, обробка наукових джерел, написання основного тексту статті.

Конфлікт інтересів. Автори статті співпрацюють з ТОВ «Сандоз Україна».

BB-12® є зареєстрованою торговою маркою Chr. Hansen, Данія.

Використання штучного інтелекту. Під час написання цієї статті не використовувалися технології штучного інтелекту або генеративні моделі.

Джерело фінансування. Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Сандоз Україна».

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.

9. Rousseaux A, Brosseau C, Le Gall S, Piloquet H, Barbarot S, Bodinier M. Human Milk Oligosaccharides: Their Effects on the Host and Their Potential as Therapeutic Agents. *Front Immunol.* 2021;12:680911. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680911> PMID: 34108974; PMCID: PMC8180913.
10. Torres Roldan VD, Urtecho SM, Gupta J, Yonemitsu C, Cárcamo CP, Bode L, et al. Human milk oligosaccharides and their association with late-onset neonatal sepsis in Peruvian very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(1):106-12. DOI: <http://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa102> PMID: 32401307; PMCID: PMC7326596.
11. Wang C, Zhang M, Guo H, Yan J, Liu F, Chen J, et al. Human Milk Oligosaccharides Protect against Necrotizing Enterocolitis by Inhibiting Intestinal Damage via Increasing the Proliferation of Crypt Cells. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63(18): e1900262. DOI: <http://doi.org/10.1002/mnfr.201900262> PMID: 31207104.
12. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):624-31. DOI: <http://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001520> PMID: 28107288; PMCID: PMC5378003.
13. Duess JW, Sampah ME, Lopez CM, Tsuboi K, Scheese DJ, Sodhi CP, et al. Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2221470. DOI: <http://doi.org/10.1080/19490976.2023.2221470> PMID: 37312412; PMCID: PMC10269420.
14. Zherebtsov M, Nissan C, Goth K, Guner YS, Naidu N, et al. The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotising enterocolitis in neonatal rats. *Gut.* 2012;61(10):1417-25. DOI: <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301404> PMID: 22138535; PMCID: PMC3909680.
15. Autran CA, Kellman BP, Kim JH, Asztalos E, Blood AB, Spence ECH, et al. Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Gut.* 2018;67(6):1064-70. DOI: <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312819> PMID: 28381523.
16. Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Ficcadenti A, Padella L, et al. Oligosaccharides in 4 different milk groups, Bifidobacteria, and Ruminococcus obeum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(1):80-7. DOI: <http://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182073103> PMID: 21478759.
17. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B; McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2020;159(2):467-80. DOI: <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.096> PMID: 32592699; PMCID: PMC8014956.
18. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10): CD005496. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD005496.pub6> PMID: 33058137; PMCID: PMC8094746.
19. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr;(4): CD005496. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD005496.pub4> PMID: 24723255.
20. Good M, Sodhi CP, Ozolek JA, Buck RH, Goehring KC, Thomas DL, et al. Lactobacillus rhamnosus HN001 decreases the severity of necrotizing enterocolitis in neonatal mice and preterm piglets: evidence in mice for a role of TLR9. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;306(11): G1021-32. DOI: <http://doi.org/10.1152/ajpgi.00452.2013> PMID: 24742987; PMCID: PMC4042115.
21. Liu Y, Tian X, He B, Hoang TK, Taylor CM, Blanchard E, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 feeding of healthy newborn mice regulates immune responses while modulating gut microbiota and boosting beneficial metabolites. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(6): G824-38. DOI: <http://doi.org/10.1152/ajpgi.00107.2019> PMID: 31482733; PMCID: PMC6962498.
22. Guo S, Gillingham T, Guo Y, Meng D, Zhu W, Walker WA, et al. Secretions of Bifidobacterium infantis and Lactobacillus acidophilus Protect Intestinal Epithelial Barrier Function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(3):404-12. DOI: <http://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001310> PMID: 28230606.
23. Filler R, Li B, Chusilp S, Pierro A. Amniotic fluid and breast milk: a rationale for breast milk stem cell therapy in neonatal diseases. *Pediatr Surg Int.* 2020;36(9):999-1007. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00383-020-04710-3> PMID: 32671487.
24. Melnik BC, Stremmel W, Weiskirchen R, John SM, Schmitz G. Exosome-Derived MicroRNAs of Human Milk and Their Effects on Infant Health and Development. *Biomolecules.* 2021;11(6):851. DOI: <http://doi.org/10.3390/biom11060851> PMID: 34200323; PMCID: PMC8228670.
25. He S, Liu G, Zhu X. Human breast milk-derived exosomes may help maintain intestinal epithelial barrier integrity. *Pediatr Res.* 2021;90(2):366-72. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41390-021-01449-y> PMID: 33731816.
26. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J Med Microbiol.* 2013;31(4):334-42. DOI: <http://doi.org/10.4103/0255-0857.118870> PMID: 24064638.
27. Gill EM, Jung K, Qvist N, Ellebæk MB. Antibiotics in the medical and surgical treatment of necrotizing enterocolitis. A systematic review. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):66. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12887-022-03120-9> PMID: 35086498; PMCID: PMC8793197.
28. Birck MM, Nguyen DN, Cilieborg MS, Kamal SS, Nielsen DS, Damborg P, et al. Enteral but not parenteral antibiotics enhance gut function and prevent necrotizing enterocolitis in formula-fed newborn preterm pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;310(5): G323-33. DOI: <http://doi.org/10.1152/ajpgi.00392.2015> PMID: 26680737.

NECROTIZING ENTEROCOLITIS: DISCUSSION OF ACUTE ISSUES (LITERATURE REVIEW, PART 2)

T. Znamenska, O. Vorobiova

SI «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary.

Necrotizing enterocolitis (NEC) remains a significant condition of the neonatal period that is associated with high morbidity and mortality rates, particularly among premature infants. The pathophysiological mechanisms of NEC have not yet been fully elucidated; however, the current paradigm suggests that the disease arises as a response to dietary and bacterial triggers in the context of immunological and structural immaturity of the infant. Progression of the disease may lead to intestinal perforation, severe infection, and the development of life-threatening sepsis.

A concise summary of current epidemiological data and risk factors is provided, together with approaches to the clinical diagnosis and manifestations of NEC. Modern preventive strategies based on aetiopathogenetic factors have been systematically organized, and the latest therapeutic methods based on clinical and instrumental data have been examined.

Particular attention is paid to the prevention and treatment of NEC in the early stages, including the identification of novel biomarkers and the development of drugs to inhibit disease progression. The prospects for the clinical implementation of these approaches and the existing limitations are also discussed.

Keywords: Enterocolitis; Necrotizing; Birth, Premature; Newborns; Risk Factors; Prevention; Treatment.

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

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

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

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

e-mail: dr.vorobiova@ukr.net

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

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

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



Поступило до редакції: 14 січня 2026 р.
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
Опубліковано: 27 березня 2026 р.

УДК: 616.211-002-056.3-053.52]-02-07-08
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.31

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Н. В. Банадига

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

Резюме.

Алергічний риніт (АР) – важлива проблема громадського здоров'я, яка мало досліджена в дитячому віці. Алергічна патологія в полі підвищеної уваги клініцистів впродовж останніх 30-40 років. Цьому є певні пояснення: неухильний ріст захворюваності, ранній дебют хвороби, труднощі діагностики у дітей перших п'яти років, недостатня ефективність контролюючої терапії в окремих групах пацієнтів, відсутність державних профілактичних програм. Останнє десятиліття означилося коморбідністю алергічних захворювань. Особливу зацікавленість викликає місце та роль АР у структурі алергічної патології у дітей. На сучасному етапі діагностика не завжди вчасна, оскільки низька настороженість лікарів, використовуються різні діагностичні підходи, у тому числі анкетування, яке не орієнтоване на дітей молодше трьох років, тощо. АР суттєво погіршує якість життя пацієнта, що потребує запровадження ефективних принципів лікування та динамічного спостереження.

Мета дослідження. На основі сучасних джерел медичної інформації проаналізувати стан вивчення проблеми АР у дітей: поширеність, етіопатогенетичні механізми, критерії діагностики, принципи лікування, роль коморбідності, засоби профілактики.

Результати аналізу та висновки. Аналіз публікацій останніх років з приводу АР засвідчує, що це важлива проблема сучасності, у т. ч. серед дітей. Вивчення факторів ризику, поширеності, діагностичних прийомів, підходів до лікування АР з'ясувало, що ці аспекти недостатньо ґрунтовно досліджені в дитячому віці на відміну від дорослих. Визначені обтяжливі обставини виникнення та перебігу АР: особливості довкілля, спектр причинних алергенів (здебільшого інгаляційних), вік пацієнта, спадковість, надмірна маса тіла, часте застосування антибактеріальних препаратів. АР спроможний негативно впливати на перебіг БА та потребувати перегляду складу контролюючої терапії. Важливим аспектом є і те, що АР порушує сон дитини і знижує якість життя, обмежує соціальну активність, тим самим окреслює важливість даної медико-соціальної проблеми. На даному етапі відсутні профілактичні програми і єдині підходи до визначення факторів ризику АР в дитячому віці.

Ключові слова: алергічний риніт; діти; поширеність; діагностика; лікування; фактори ризику.

Вступ

Клінічна медицина часто розглядає проблеми, вирішення яких потребує міждисциплінарного підходу. Серед таких – алергічні захворювання, передусім бронхіальна астма (БА) та алергічний риніт (АР). Алергічна патологія в полі підвищеної уваги клініцистів (алергологів, імунологів, пульмонологів, педіатрів, сімейних лікарів, оториноларингологів, спеціалістів функціональної діагностики) впродовж останніх 30-40 років. Цьому є певні пояснення: неухильний ріст захворюваності, ранній дебют хвороби, труднощі діагностики у дітей перших п'яти років, недостатня ефективність контролюючої терапії в окремих групах пацієнтів, відсутність державних профілактичних програм. Останнє десятиліття означилося коморбідністю алергічних захворювань. Особливу зацікавленість викликає місце та роль АР, який не лише потребує узгодженості ведення патології, але й суттєво погіршує якість життя пацієнта. Дослідження проблеми АР суттєво активізувалися в багатьох країнах світу, однак стосуються переважно патології у дорослих. Кількість ґрунтовних досліджень з цього приводу в педіатрії не чисельна, але це не зменшує актуальність таких пошуків.

Мета дослідження. На основі сучасних джерел медичної інформації проаналізувати стан вивчення проблеми АР у дітей: поширеність, етіопатогенетичні

механізми, критерії діагностики, принципи лікування, роль коморбідності, засоби профілактики.

Результати аналізу

Поширеність АР в різних куточках світу вивчена з неоднаковою ретельністю, однак усі опубліковані дослідження єдині в одному: АР – важлива проблема громадського здоров'я. Зокрема поширеність АР в світі сягає від 10 до 40%, причому кількість хворих перевищує 500 мільйонів людей [1, 2]. Стосовно педіатричних аспектів, зазначається, що АР – найпоширеніше алергічне захворювання [3, 4], йому притаманне зростання впродовж останніх десятиліть [5], він спроможний впливати на перебіг інших алергічних захворювань (БА, атопічний дерматит, алергічний кон'юнктивіт) у дітей [6, 7, 8, 9].

Статистичні дані щодо поширеності АР в дитячому віці неоднорідні, проте засвідчують актуальність таких досліджень. Метааналіз 14 досліджень щодо поширеності алергічних захворювань з'ясував [10], що у залежності від віку та домашнього оточення (присутність домашніх тварин) захворюваність відмінна. Зокрема, поширеність АР за умов контакту із домашніми тваринами становила: 8,6% (95% ДІ 7,2-10,0%) у підлітків (> 10 років) та 46,3% (95% ДІ 44,0-48,6%) в дитячому віці (0-10 років). Натомість у пацієнтів, які мали контакти з котами та собаками, поширеність АР

була: 24,9% (95% ДІ 2,9-47,0%) серед підлітків і 24,1% (95% ДІ 2,6-45,6%) в дитячому віці. Перехресне дослідження [7], що базувалося на даних анкетування дітей віком 6-7 та 13-14 років та їх батьків засвідчило поширеність АР – 30,9%. Аналіз поширеності АР у дітей шкільного віку, що проживають в Туреччині [5] встановив рівень – 43,2%, а також зазначено, що поширеність зросла під впливом урбанізації. Перехресне описове дослідження за участю дітей віком 6-10 років (n=992), в яких діагноз АР встановлений у відповідності до рекомендацій Європейської Академії алергії та клінічної імунології, Американського коледжу алергії, астми та імунології встановило поширеність АР – 15,7% (95% ДІ 13,4-18,0) [11].

Вивчення проблем АР у дітей із використанням валідних опитувальників, запропонованих професійними асоціаціями – зручний інструмент, однак не є досконалим [1, 11]. Пошуки нових доповнених анкет важливі, особливо з огляду на віковий спектр пацієнтів. Існує обмежена кількість валідних анкет, доступних для проведення клінічного скринінгу АР у дітей віком, молодше 3 років. Група дослідників [12] доповнила існуючу анкету, експерти перевірили її валідність, надалі вона була використана у дітей молодшого віку. Встановлено, що запропонована анкета із шести пунктів може виявляти АР у дітей перших трьох років життя.

Очевидним є те, що дослідження поширеності АР у дітей здебільшого стосується шкільного віку [13, 14]. Останнє зумовлено доступністю діагностики у цьому віковому аспекті. Однак, захворюваність на АР і серед школярів неоднорідна. Зокрема, у дітей молодшого шкільного віку АР діагностовано у 32,5% випадків, а також саме в цій віковій групі він мав найбільшу тяжкість перебігу [10,14]. У педіатричній популяції завжди виникають питання стосовно гендерної структури хворих із АР. Більшість новітніх досліджень вказують на переважання серед хворих – хлопчиків [11,14]. Це узгоджується із аналогічною закономірністю і при інших алергічних захворюваннях, наприклад БА.

Підсумовуючи все вище викладене, слід відмітити загальну тенденцію не лише до високої поширеності АР, але й до зростання кількості хворих. Водночас, звертає на себе увагу неоднорідність досліджень АР з огляду на вікові параметри пацієнтів; використовуються різні інструменти оцінки поширеності АР у дітей. Окрім того, колективи авторів, використовуючи стандартні опитувальники [1, 11, 15], наголошують на необхідності їх вдосконалення з урахуванням віку респондентів [1, 2, 16]. У цілому фіксується висока, зростаюча поширеність АР у дітей протягом останніх 20-30 років, що мотивує подальші дослідження.

АР слід розглядати як алергічне захворювання із складними етіопатогенетичними механізмами. Вплив генетичних факторів, зміненого довкілля (клімату, забрудненості), швидких темпів урбанізації, структура причинних інгалаційних та харчових алергенів залишаються в полі інтенсивних наукових розробок [2, 10, 17, 18]. Однак вплив забруднення повітря на поширеність АР є суперечливим [1,4], що мотивує подальші поглиблені дослідження. Напрацювання останніх років [19]

встановили, що неухильний ріст та висока поширеність АР у дітей пов'язані з генетичними факторами, місцем проживання, структурою причинних алергенів, серед яких домінують інгалаційні. Генетична детермінованість АР має суттєве значення для ранньої маніфестації та спостерігається з високою частотою у дітей дошкільного віку, що хворіють АР, встановлено обтяжену спадковість у 78,1% їх батьків. При цьому наявні алергічні хвороби (БА, atopічний дерматит, харчова алергія) у обох батьків спостерігались в 29,3% випадків, а в одного із батьків – у 48,7% [14]. В цілому це мотивує проведення скринінгових досліджень в родинах з наявними алергічними хворобами.

Вивчення поширеності чутливості до частих інгалаційних та харчових алергенів при АР у дітей завершилися не однотипними результатами. До прикладу, ретроспективне дослідження, проведене серед китайських дітей із АР (n= 1248) віком від 1 до 14 років [20] встановило, що патологія викликана інгалаційними алергенами була у 80,05%, харчовими алергенами – у 66,19% випадків. Важливим є і те, що у 66,35% хворих діагностована сенсibiliзація до декількох алергенів одночасно. Серед інгалаційних алергенів домінували *Dermatophagoides pteronyssinus* (65,38%), суміш грибків (25,56%), домашній пил (20,67%), лупа собаки (13,94%). Серед причинних харчових алергенів переважали алергени коров'ячого молока (30,31%), горіха кеш'ю (27,9%), яйця (22,68%). Дослідники звертають увагу на те, що із віком дітей збільшується роль причинних аероалергенів [11], а зменшується причинний зв'язок із харчовими.

Проспективне дослідження протягом 2 років, до якого залучили дітей перших двох років із наявними atopічними дерматитом та/або харчовою алергією [3], встановило наростання в динаміці симптомів АР. Зокрема, еозинофілія в назальному секреті зросла з 18,5% до 69,9%, підвищений рівень специфічного Ig E – з 30,6% до 74,8% випадків. Ці результати свідчать про зростання рівня сенсibiliзації та тяжкості АР. Вони частково перекликаються з висновками іншого дослідження [10], яке встановило, що діти молодшого віку більш схильні до захворювання АР, а ніж старшого. Водночас, відстежений зв'язок між виникненням АР та контактом дітей із домашніми улюбленицями (кіт, собака). Діагностика АР базується на класичних симптомах (чхання, ринорея, заложеність носа, свербіж), даних риноскопії (набряк, ціанотична або бліда слизова оболонка носа)[6,21], а також результатах додаткових методів дослідження (цитологія назального секрету, визначення загального та специфічних рівнів IgE крові). Проте, дослідники наголошують, що немає чітко визначених критеріїв для діагностики АР у дітей дошкільного віку [16].

Окремо слід обговорити такий фенотип АР, як локальний алергічний риніт (ЛАР). ЛАР реєструється з більшою поширеністю в країнах Середземномор'я, дебют у 36% випадків припадає на дитячий вік [22]. Незважаючи на велику кількість даних про епідеміологію, діагностику та лікування дорослих пацієнтів, інформації про дітей обмаль [23]. Багато дослідників

вказують на необхідність підвищення обізнаності лікарів з проблемою ЛАР у дітей. Систематичний пошук публікацій щодо ЛАР у базах даних PubMed, EMBASE виявив лише 10 статей, що стосуються дитячого віку [24]. Встановлено, що поширеність ЛАР була від 3,7 до 83,3% дітей. Популяційні та регіональні відмінності можуть пояснити неоднорідність поширеності його у східних (3,7-16,6%) та західних (22,3-83,3%) країнах. Однак проблема ЛАР в дитячому віці недостатньо вивчена і рідко є предметом ґрунтовних досліджень.

Повертаючись до питання діагностики АР у дітей, важливим є настороженість не лише педіатра/алерголога, але й лікаря – оториноларинголога (ЛОР). Серед поширених причин звертання до ЛОР-лікаря – носові кровотечі у дітей. Нерідко вони зумовлені ринореєю та свербежем в носі. Ретроспективне описове когортне дослідження, яке тривало 4 роки [25] встановило, що у 26,6% випадків звернення з приводу носової кровотечі був діагностований АР. Крім того, встановлена залежність від пори року: АР із носовою кровотечею спостерігались здебільшого влітку та восени. Ці обставини слід брати до уваги, щоб покращити діагностику АР у дітей.

У клінічній практиці часто виникають труднощі верифікації АР та гіпертрофії аденоїдів. Цій проблемі присвячено дослідження, проведене у дітей віком від 2 до 8 років ($n = 5281$), що тривало 4 роки. В ході якого у пацієнтів оцінювали симптоми алергії, розмір аденоїдів, частоту респіраторних інфекцій; визначали рівень IgE (загального та специфічного) в крові, проводили гнучку назальну ендоскопію [26]. Привертають увагу результати про те, що гіпертрофія аденоїдів спостерігалась частіше у дітей з підвищеною сенсibiliзацією до грибків та рекурентними респіраторними вірусними інфекціями.

АР у дітей, як відстежується в чисельних дослідженнях, є не лише поширеною патологією, а нерідко – коморбідною. Каскад алергічного маршу передбачає трансформацію однієї форми алергії в іншу. При цьому тривалий час АР був «останньою» ланкою, однак еволюція маршу в сучасних умовах визначила його місце серед ранніх проявів системної алергії. Підвищений інтерес викликають поєднання БА і АР або АР з наступним формуванням БА. Обидва фенотипи АР є предметом наукових досліджень, оскільки їх об'єднують спільні патогенетичні механізми, переважання ролі аероалергенів при обох захворюваннях. Серед останніх виділяють *Dermatophagoides pteronyssinus*, грибки, лупу/шерсть домашніх тварин [5, 8, 27]. БА і АР потребують виваженого ведення з метою досягнення належного контролю над перебігом [9]. Вплив супутнього АР на результати лікування БА залишається недостатньо вивченим. Оцінка контролю персистуючої БА у дітей засвідчила, що присутність АР супроводжувалась більшою частотою денних симптомів, частіше використовувалися засоби невідкладної допомоги, спостерігалась більша обмеженість рухової активності через астму [13]. Коморбідність алергічної патології викликає стурбованість не лише з огляду на ефективність

лікування, але й віддалених наслідків, оскільки дитячий організм – це динамічна біологічна система, режим функціонування якої порушити не можна.

На сучасному етапі лікування алергічних захворювань, у тому числі АР, передбачає: освітні заходи; елімінацію причинно-значимих алергенів; алерген специфічну імунотерапію (АСІТ), контролюючу та симптоматичну терапію. Проведення освітньої роботи з батьками та хворими дітьми має надзвичайне значення, оскільки належний інформаційний вплив сприяє кращому контролю за перебігом хвороби [28]. Переконливим доказом цього є практика астма-шкіл [17], які покращили прихильність до лікування, зменшили частоту «стероїдофобії». Диференціація причинних алергенів проводиться кожному пацієнту індивідуально, що надалі лягає в основу рекомендацій лікаря-алерголога щодо можливої їх елімінації або зменшення експозиції.

Контролююча терапія АР може здійснюватися препаратами системної (антигістамінні препарати II покоління чи їх метаболіти, антилейкотрієнові препарати) або місцевої дії (назальні кортикостероїдні спреї, назальні спреї комбінованої дії (кортикостероїд + антигістамінний компонент, назальні спреї з кромоглікатом натрію). Лікар обирає терапію з огляду на тяжкість АР у дитини та превалюючі клінічні симптоми (залежність носа чи ринорея) [19, 29].

Єдиним методом лікування, який модифікує перебіг алергічного захворювання, у т.ч. АР, є АСІТ, яка проводиться парентерально або сублінгвально [2, 22]. Чисельні наукові дослідження доводять, що АСІТ є економічно ефективною в лікуванні алергічних хвороб порівняно зі стандартною терапією. Окрім пошуків ефективного медикаментозного лікування, тривають дослідження щодо запровадження персоналізованого підходу до АР. Останні включають контроль довілля хворого на АСІТ [19] та покликані запровадити нові стратегії ведення, покращити якість життя.

Зважаючи на те, що в патогенезі АР провідну роль відіграють імунні механізми, стають зрозумілими мотиви чисельних наукових досліджень, спрямованих на пошуки впливу на них. Зокрема, Кокранівський огляд [18] проаналізував публікації за період 2015-2025 рр. стосовно значення одного із імунонутрієнтів – цинку при АР. Результати свідчать про те, що при АР діагностовано виснаження рівня цинку в слизовій оболонці носа, пов'язане із підвищеним місцевим запаленням. Відомо, що цинк відіграє вирішальну роль в процесах імуномодуляції, регуляції оксидативного стресу, підтримці епітеліального бар'єру слизової оболонки. Водночас, оприлюднені результати про підвищений вміст цинку в назальному секреті під час загострення АР. Згадані результати акцентують увагу на необхідності проведення рандомізованих, контрольованих досліджень, щоб переконливо окреслити клінічну користь можливої корекції вмісту цинку.

АР залежно від тяжкості клінічного перебігу може істотно погіршувати сон дитини, знижувати успішність в школі, а тим самим погіршувати якість життя пацієнта [6]. АР пов'язаний із збільшенням кількості випадків порушення у дорослих і дітей. При цьому механізми бага-

тофакторні, серед яких домінує закладеність носа. Встановлено, що інтраназальні кортикостероїди, антигістамінні препарати, антилейкотрієнові та АСІТ полегшують симптоми порушення сну при АР [29]. З цих міркувань лікар повинен розглянути можливість обстежити хворого із АР на наявність порушень сну, розладів дихання уві сні.

У полі зору клініцистів та дослідників залишається питання співвідношення АР та БА у дітей. За даними багатьох центрових досліджень з використанням методики Міжнародного дослідження астми та алергії (ISAAC) встановлено, що АР у дітей та підлітків пов'язаний з вищою поширеністю та тяжкістю БА [8]. Проте питання першочерговості їх виникнення має неоднозначні відповіді.

АР може супроводжуватися не лише алергічними, але й неалергічними супутніми захворюваннями. Результати дослідження [9] встановили, що обтяжений сімейний анамнез з приводу алергії, народження дитини шляхом кесарського розтину, вік пацієнта <6 років, типи алергенів – були факторами ризику виникнення різних поліморбідних захворювань, пов'язаних із АР. Стосовно впливу перинатальних факторів на становлення імунної системи та ризику АР ведуться предметні наукові дослідження. Важливі дані наведені у систематичному огляді та метааналізі публікацій [30], що до зв'язку між різними методами кесарського розтину та ризиком АР у дітей. А саме, пологи шляхом кесарського розтину, особливо планового, у поєднанні із обтяженим сімейним анамнезом, збільшують ризик алергічного стану у дітей.

Серед факторів, що обтяжують перебіг АР у дітей, звертають увагу на надмірну масу тіла, часте використання антибіотиків [28]. Застосування антибактеріальних засобів 3 і більше разів протягом року значно пов'язано із маніфестацією АР (відношення шансів =5,810, 95% ДІ=[5,306, 6,363])[1]. Очевидним є те, що сучасні реалії педіатрії (збільшення дітей із надмірною масою тіла, неконтрольоване/нераціональне використання антибіотиків) збільшують ризик розвитку АР, а тому потрібно ретельно диференціювати будь-які варіанти затяжного риніту.

Останніми роками активно вивчаються не лише механізми виникнення, але й можливі фактори профілактики. Важливі дані опубліковані щодо зв'язку між грудним годуванням і виникненням АР. Систематичний огляд та метааналіз з цього приводу [31] констатують, що вигодовування малюка материнським молоком тривалістю більше 6 місяців є ефективним профілактичним заходом АР. Водночас зазначається, що вплив грудного вигодовування на перебіг АР може змінюватися залежно від тривалості та характеру годування. Зважаючи на ці

результати, грудне вигодовування можна віднести до групи профілактичних заходів у малюків. Відсутність єдиних профілактичних програм алергічних хвороб у дітей піднімає ще один аспект даної проблеми – визначення факторів ризику АР. Саме цьому присвячена дослідження міждисциплінарної робочої групи Німеччини [32]. Вони зазначають, що структурованих програм ранньої оцінки ризику та розпізнавання алергії у дітей наразі бракує, але вони можуть забезпечити суттєві клінічні та економічні переваги. Інтеграція в рутинні профілактичні огляди дітей, що підтримується стандартизацією, міждисциплінарною співпрацею та сталим фінансуванням, пропонує перспективну стратегію для покращення довгострокових результатів для дітей, які страждають на алергію, та їхніх сімей.

Висновки

Аналіз публікацій останніх років з приводу АР засвідчує, що це важлива проблема сучасності, у т.ч. серед дітей. Вивчення факторів ризику, поширеності, діагностичних прийомів, підходів до лікування АР з'ясувало, що ці аспекти недостатньо ґрунтовно досліджені в дитячому віці на відміну від дорослих. Визначені обтяжливі обставини виникнення та перебігу АР: особливості довкілля, спектр причинних алергенів (здебільшого інгаляційних), вік пацієнта, спадковість, надмірна маса тіла, часте застосування антибактеріальних препаратів. АР спроможний негативно впливати на перебіг БА та потребувати перегляду складу контролюючої терапії. Важливим аспектом є і те, що АР порушує сон дитини і знижує якість життя, обмежує соціальну активність, тим самим окреслює важливість даної медико-соціальної проблеми. На даному етапі відсутні профілактичні програми і єдині підходи до визначення факторів ризику АР в дитячому віці.

Рекомендації для розвитку наукового напрямку та практичної медицини. Медичні аспекти АР у дітей потребують проведення рандомізованих контрольованих досліджень, спрямованих на виявлення істотних факторів ризику, напрацювання уніфікованих підходів до ранньої діагностики АР, особливо в дітей перших років життя; відстеження ефективності та безпечності медикаментозної терапії з урахуванням коморбідної патології. Доцільним є мультидисциплінарний підхід до проблеми АР, який забезпечить ретельну диференціацію патології. Потребує запровадження персоналізованого підходу до ведення АР, щоб покращити якість життя пацієнта. Висока поширеність АР в дитячому віці та істотний ріст захворюваності є мотивом до розробки і впровадження дієвих профілактичних програм.

Література:

1. Pu X, Zheng M, Ge S, Sima Y, Yu X, Wang Z, et al. Prevalence of Allergic Rhinitis in China Continues to Increase Without Reaching a Plateau: An Analysis of Three Waves of National Surveys From 2005 to 2019. *Allergy*. 2026. DOI: <http://doi.org/10.1111/all.70216> PMID: 41527961.
2. Rodríguez-Otero N, Ramírez-Mateo E, Plana MN, Heffler E, Antolín-Amérigo D. Cost-effectiveness of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2024;24(6):496-503. DOI: <http://doi.org/10.1097/ACI.0000000000001028> PMID: 39364915.
3. Masuda S, Nagao M, Usui S, Nogami K, Tohda Y, Fujisawa T, et al. Development of allergic rhinitis in early life: A prospective cohort study in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(2): e13733. DOI: <http://doi.org/10.1111/pai.13733> PMID: 35212053.
4. Zhang S, Fu Q, Wang S, Jin X, Tan J, Ding K, et al. Association between air pollution and the prevalence of allergic rhinitis in Chinese children: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(5): e47-57. DOI: <http://doi.org/10.2500/aap.2022.43.220044> PMID: 36065105.

5. Yazar B, Meydanlioglu A. The prevalence and associated factors of asthma, allergic rhinitis, and eczema in Turkish children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(10):2491-501. DOI: <http://doi.org/10.1002/ppul.26065> PMID: 35809022.
6. Schuler Iv CF, Montejó JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021;41(4):613-25. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.iac.2021.07.010> PMID: 34602232.
7. Hammoudeh S, Hani Y, Alfaki M, Omar N, El Dimassi D, Nowir K, et al. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and eczema among school-aged children in Qatar: A Global Asthma Network Study. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(6):1440-6. DOI: <http://doi.org/10.1002/ppul.25914> PMID: 35362672.
8. Acevedo-Prado A, Seoane-Pillado T, López-Silvarrey-Varela A, Salgado FJ, Cruz MJ, Faraldo-García A, et al. Association of rhinitis with asthma prevalence and severity. *Sci Rep.* 2022;12(1):6389. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-022-10448-w> PMID: 35430600; PMCID: PMC9013347.
9. Gu Z, Wei P, Kou W, Tang XY, Yao HB, Liu EM. Analysis of Multimorbidity of Moderate to Severe Allergic Rhinitis in Children: A Real-World Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;184(9):882-92. DOI: <http://doi.org/10.1159/000530842> PMID: 37290409.
10. Qiu YY, Tu LQ, Chen M. Prevalence of asthma and allergic rhinitis in children exposed to pets: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024;281(4):1651-7. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00405-023-08351-9> PMID: 38057489.
11. León-Cortés CA, Martínez-Infante E, García-Caballero RF, Galicia-Rodríguez L, Villarreal-Ríos E, Elizarrarás-Rivas J. Prevalence of allergic rhinitis in children aged 6 to 10 years treated in the Allergy service. *Rev Alerg Mex.* 2025;72(1):21-7. DOI: <http://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1426> PMID: 40253632.
12. Xiao X, Feng G, Zhang Y, Liu Y, Xiang L, Yang Y, et al. Young Children Allergic Rhinitis Questionnaire is a novel tool for allergy screening in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(2): e13738. DOI: <http://doi.org/10.1111/pai.13738> PMID: 35212036.
13. Stern J, Chen M, Fagnano M, Halterman JS. Allergic rhinitis co-morbidity on asthma outcomes in city school children. *J Asthma.* 2023;60(2):255-61. DOI: <http://doi.org/10.1080/02770903.2022.2043363> PMID: 35195499; PMCID: PMC9653514.
14. Ihnatko OI, Ihnatko LV, Rudakova SO, Tovt-Korshynska MI, Lizanets NV, Ihnatko VY, et al. Analysis of the prevalence of allergic rhinitis among children in Uzhhorod. *Wiad Lek.* 2024;77(10):1883-7. DOI: <http://doi.org/10.36740/WLek/195136> PMID: 39661878.
15. Bercedo-Sanz A, Martínez-Torres A, Varela AL, Belinchón FJP, Aguinaga-Ontoso I, Díaz CG, et al. Prevalence and time trends of symptoms of allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis in Spanish children: Global Asthma Network (GAN) study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2023;51(5):1-11. DOI: <http://doi.org/10.15586/aei.v51i1.711> PMID: 37695222.
16. Diniz AF, Ribeiro JA, Lira GV, Sarinho ES. Allergic Rhinitis in Preschoolers: A Systematic Review of Diagnostics. *Am J Rhinol Allergy.* 2023;37(3):360-8. DOI: <http://doi.org/10.1177/19458924221149267> PMID: 36740859.
17. Dileep A, Warren C, Bilaver LA, Stephen E, Andy-Nweye AB, Fox S, et al. Assessing Disparities in the Prevalence of Atopic Comorbidities Among Food-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(4):1169-76. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.01.020> PMID: 36720389; PMCID: PMC10085831.
18. Dinardo G, Indolfi C, Klain A, Grella C, Tosca MA, Ruocco E, et al. The Role of Zinc in Pediatric Asthma and Allergic Rhinitis: Mechanisms and Clinical Implications. *Nutrients.* 2025;17(16):2660. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu17162660> PMID: 40871688; PMCID: PMC12389496
19. Cheng M, Dai Q, Liu Z, Wang Y, Zhou C. New progress in pediatric allergic rhinitis. *Front Immunol.* 2024;15:1452410. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1452410> PMID: 39351215; PMCID: PMC11439695.
20. Hu Z, Xue J, Pan M, Bao Y, Zou W, Wang C, et al. Prevalence of allergen sensitization among children with allergic rhinitis in Changzhou, China: a retrospective observational study. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):466. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12887-023-04291-9> PMID: 37716964; PMCID: PMC10504732.
21. Agüero CA, Sarraquigne MP, Parisi CAS, Mariño AI, López K, Menéndez Porfirio B, et al. Allergic rhinitis in pediatrics: recommendations for diagnosis and treatment. *Arch Argent Pediatr.* 2023;121(2): e202202894. DOI: <http://doi.org/10.5546/aap.2022-02894> PMID: 36924507.
22. Campo P, Canonica GW. Local Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(6):1430-3. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.04.021> PMID: 38641133.
23. BoÅ Ek A, Ignasiak B, Krupka M, Miodonska M. Local allergic rhinitis in children. *Rhinology.* 2023;61(3):287-8. DOI: <http://doi.org/10.4193/Rhin22.474> PMID: 36912435.
24. Matsumoto FY, Gonçalves TRT, Solé D, Wandalsen GF. Local allergic rhinitis in children: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2022;50(2):40-7. DOI: <http://doi.org/10.15586/aei.v50i2.560> PMID: 35257544.
25. Hachicha A, Chouchane H, Boussafa H, Turki S, Yangui F, Charfi R. Epistaxis in children with allergic rhinitis: Clinical features and risk factors depending on the allergen profile. *Tunis Med.* 2024;102(11):927-32. DOI: <http://doi.org/10.62438/tunismed.v102i11.5129> PMID: 39564638; PMCID: PMC11668162.
26. Hu L, He W, Li J, Miao Y, Liang H, Li Y. The role of adenoid immune phenotype in polysensitized children with allergic rhinitis and adenoid hypertrophy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(6): e14166. DOI: <http://doi.org/10.1111/pai.14166> PMID: 38822736.
27. Jiang J, Warren CM, Brewer A, Soffer G, Gupta RS. Racial, Ethnic, and Socioeconomic Differences in Food Allergies in the US. *JAMA Netw Open.* 2023;6(6):e2318162. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.18162> PMID: 37314805; PMCID: PMC10267771.
28. Turki S, Jbali S, Hachicha A, Chouchane H, Sifaoui A, Charfi MR. Explanatory factors for the evolution of children's allergic rhinitis. *Tunis Med.* 2024;102(5):303-9. DOI: <http://doi.org/10.62438/tunismed.v102i5.4463> PMID: 38801289; PMCID: PMC11358795.
29. Pagel JML, Mattos JL. Allergic Rhinitis and Its Effect on Sleep. *Otolaryngol Clin North Am.* 2024;57(2):319-28. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.otc.2023.09.003> PMID: 37867109.
30. Liu Z, Xie L, Liu X, Chen J, Zhou Y, Zhang J, et al. Cesarean section and the risk of allergic rhinitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):18361. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-023-44932-8> PMID: 37884557; PMCID: PMC10603136.
31. Ding Y, Zhu C, Li S, Liu N, Liu Q, Li W, et al. Breastfeeding and risk of food allergy and allergic rhinitis in offspring: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Pediatr.* 2024;183(8):3433-43. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00431-024-05580-w> PMID: 38771371; PMCID: PMC11263247.
32. Hamelmann E, Schaub B, Beyer K, Blümchen K, Gerstlauer M, Kopp MV, et al. Early Risk Assessment and Recognition of Allergies in Children: Rationale, Methodology, and Proposed Algorithms. *Allergy.* 2026. DOI: <http://doi.org/10.1111/all.70224> PMID: 41582428.

CURRENT STATUS OF ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

N. Banadyha

**Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine
(Ternopil, Ukraine)**

Summary.

Allergic rhinitis constitutes a significant public health concern that continues to be understudied in the paediatric population. Allergic pathology has attracted increased clinical attention over the past 30-40 years. Several factors account for this focus: steadily rising morbidity, early disease onset, diagnostic challenges in children younger than five years, insufficient effectiveness of control therapy in certain patient groups, and the absence of national preventive programmes. The past decade has been characterised by comorbidity of allergic diseases. Particular interest attaches to the position and role of allergic rhinitis within the structure of allergic pathology in children. At present, diagnosis is not always performed in a timely manner because awareness among physicians is limited and various diagnostic approaches are employed, including questionnaires not validated for children under three years of age, etc. Allergic rhinitis (AR) adversely affects patients' quality of life, which necessitates the implementation of effective treatment principles and dynamic monitoring.

The purpose of the study. To analyse the current state of research on allergic rhinitis in children on the basis of contemporary medical literature with regard to prevalence, aetiopathogenetic mechanisms, diagnostic criteria, treatment principles, the role of comorbidity, and prevention methods.

Analysis results and conclusions. Analysis of recent publications on allergic rhinitis indicates that this condition remains a significant contemporary issue, particularly in children. Investigation of risk factors, prevalence, diagnostic methods, and approaches to the treatment of allergic rhinitis has revealed that these aspects are less thoroughly studied in children than in adults. Aggravating factors for the occurrence and course of allergic rhinitis were identified: environmental factors, the spectrum of causative allergens (primarily inhaled), patient age, heredity, excess body weight, and frequent use of antibacterial agents. Allergic rhinitis may negatively affect the course of asthma and necessitate a review of control therapy regimens. Allergic rhinitis disrupts sleep in children, reduces their quality of life and limits their social activity, thereby underscoring the significance of this medical and social problem. At present, preventive programmes and unified approaches to determining risk factors for allergic rhinitis in pediatric population are absent.

Keywords: Rhinitis; Allergic; Children; Prevalence; Diagnostics; Treatment; Risk Factors.

Контактна інформація:

Банадига Наталія Василівна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)
e-mail: natalia-fpo@tdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204057766>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/O-8983-2016>

Contact Information:

Natalia Banadyha – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, I. Y. Gorbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)
e-mail: natalia-fpo@tdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204057766>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/O-8983-2016>



Поступило до редакції: 12 січня 2026 р.
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
Опубліковано: 27 березня 2026 р.

UDC: 617.76-002.36-07-08-035-053.2

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.32

RATIONALE FOR AN INDIVIDUALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF ORBITAL CELLULITIS IN CHILDREN: A REVIEW

**Ya. Penishkevych¹, S. Rykov²,
K. Hrizhymalska³, S. Karatieieva¹,
I. Shargorodska², N. Didyk³**

Bukovinian State Medical University¹

(Chernivtsi, Ukraine)

Bogomolets National Medical University²

(Kyiv, Ukraine)

Vinnytsia National Medical University named Mykola Pirogov³

(Vinnytsia, Ukraine)

Summary.

Orbital cellulitis represents a significant challenge in ophthalmology, particularly within the pediatric population, given the potential for severe complications, long-term sequelae, and variable treatment outcomes. Management of this condition requires an individualized approach that incorporates established treatment protocols together with evidence from published literature and clinical experience documented in case reports. The aim of this review is to summarize existing evidence and identify current controversies in the treatment of orbital cellulitis in children.

Results and their discussion. Review of the literature, particularly case reports, confirms that antibiotic therapy remains the primary treatment modality for orbital cellulitis. Initiation of antibiotics within the first three days of symptom onset is associated with a shortened disease course and a reduced likelihood of orbital abscess formation. Immediate administration of intravenous antibiotics is mandatory and may obviate the need for surgical intervention, even in cases presenting with early abscesses.

Alternative strategies have been described when antibiotic therapy proves insufficient. One published case report documented successful management of acute orbital cellulitis in a child through the addition of immunoglobulin to a combined surgical and medical regimen. Although the use of immunoglobulin in the context of active infection remains controversial owing to potential immunosuppressive effects, its administration in this case contributed to a favorable outcome despite the lack of response to antibiotic therapy alone.

Several authors advocate routine vaccination to prevent orbital cellulitis, a position supported by clinical evidence. Published data demonstrate that routine immunization programs are associated with a reduced incidence of the disease, fewer associated complications, and a decreased need for surgical intervention.

The use of corticosteroids in the complex treatment of acute orbital cellulitis in children remains controversial. One of the most frequently discussed potential benefits is that adjuvant corticosteroid therapy in pediatric orbital cellulitis is associated with a shorter duration of hospitalization without serious infectious complications. However, reduction in the duration of hospitalization is an imperfect outcome measure, particularly in the absence of standardized discharge criteria. Therefore, published data indicate insufficient evidence to support the use of corticosteroids in the treatment of periorbital and orbital cellulitis. Given the substantial variation in corticosteroid use in clinical practice, additional high-quality evidence from randomized controlled trials is required to guide informed decisions. Further research is needed to separately evaluate the effects of corticosteroids in children and adults and to assess different dosages and durations of therapy.

Orbital cellulitis in children is a relevant problem in pediatric ophthalmological practice. Given the potential for severe complications, disease severity, and long-term sequelae, timely diagnosis, differential diagnosis, and appropriate treatment are particularly important. While therapeutic management can eliminate the infection, careful observation and an individualized approach to the patient are essential.

Conclusions. 1 The management of orbital cellulitis in children must be individualized. 2. The use of immunoglobulin in the complex treatment of acute orbital cellulitis in children is appropriate and contributes significantly to positive clinical dynamics and recovery. 3. Investigation of the mechanism of action of immunoglobulin in the treatment of acute orbital cellulitis in children is relevant and requires further study.

Keywords: Orbit; Skull; Soft Tissue; Optic Nerve; Eye Anatomy; Retinal Ischemia; Inflammation; Child; Immunoglobulin; Orbital Cellulitis; Preseptal Cellulitis; Ophthalmoplegia; Proptosis (Exophthalmos); Eyelid Edema.

Introduction

Orbital cellulitis is an inflammatory process affecting the tissues posterior to the orbital septum within the bony orbit. The term is generally applied to infectious inflammation and is manifested by eyelid erythema and edema, vision loss, fever, headache, exophthalmos, chemosis, and diplopia. Orbital cellulitis commonly arises as a complication of sinus infection, eyelid or facial infection, or hematogenous spread from distant sites [1-6].

Although advances in diagnostic and therapeutic options have reduced the associated morbidity and mortality, orbital cellulitis continues to carry the risk of

serious, vision- and life-threatening complications in the era of modern antibiotics [7-10].

The diagnosis of orbital cellulitis is primarily clinical, based on objective findings in conjunction with presenting signs and symptoms. Proptosis (exophthalmos) is a common presenting feature and is recognized as a key indicator of orbital cellulitis, with severe proptosis serving as an indication for hospitalization. Eyelid edema is frequently one of the earliest signs of periorbital and orbital cellulitis and may progress to chemosis, exophthalmos, and visual impairment [11-16].

Diagnosis can be confirmed by imaging modalities such as computed tomography (CT) and magnetic resonance

imaging (MRI). Due to concerns regarding radiation exposure in children and ongoing controversy over the routine use of imaging, guidelines support its application in the diagnosis of orbital cellulitis [17].

Orbital cellulitis remains a significant problem in ophthalmology, particularly in children, given the potential for complications, long-term sequelae, and variable treatment outcomes. Treatment of this condition requires an individualized approach that accounts for established protocols as well as practical recommendations from published literature and clinical experience documented in case reports.

To summarize existing data on the treatment of this disease, pediatric ophthalmic case reports, scientific observations, and analyses of outcomes in the surgical treatment of acute orbital cellulitis are reviewed.

Aim of the study: is to conduct a literature review summarizing existing evidence and identifying current controversies in the treatment of orbital cellulitis in children.

Results and their discussion

The treatment of orbital cellulitis in children remains relevant and continues to generate controversy. Broad-spectrum antibiotics constitute the cornerstone of therapy. Treatment is initially empirical and is subsequently adjusted according to culture results once they become available.

The causative agents of orbital cellulitis are predominantly bacterial, although polymicrobial infection is common. Pathogens frequently include aerobic and anaerobic bacteria, as well as fungi or mycobacteria. The most common bacterial organisms are *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus* species. Rare cases caused by non-spore-forming anaerobes such as *Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Eikenella corrodens* have also been reported. Fungal pathogens associated with invasive orbital cellulitis include *Mucorales* (causing mucormycosis) and *Aspergillus* (causing invasive aspergillosis). In immunocompromised patients, mucormycosis and invasive aspergillosis should be considered as potential causes of orbital cellulitis. Mucormycosis primarily affects patients with diabetic ketoacidosis or renal acidosis. Orbital aspergillosis occurs in patients with severe neutropenia or other immunodeficiencies, such as HIV infection. Mycobacterial infection, particularly *Mycobacterium tuberculosis*, is another rarely reported cause of orbital cellulitis.

Published reports indicate that treatment of pediatric orbital cellulitis typically involves intravenous antibiotics when appropriate. In the absence of culture results to guide therapy, knowledge of local microbiology is essential for management. A retrospective case series evaluated local microbiology and antibiotic regimens in patients aged 2 months to 17 years hospitalized for orbital cellulitis. Of 95 patients, 69 (73%) received intravenous antibiotics alone, and 26 (27%) received intravenous antibiotics plus surgical intervention. The most commonly cultured organism was *Streptococcus anginosus*, followed by *Staphylococcus aureus* and group A streptococcus. The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

(MRSA) was 9%. Consequently, antibiotics active against MRSA remain the most commonly used agents in pediatric ophthalmology [18].

Hongguang P. et al. (2016) examined the clinical characteristics, diagnosis, and treatment of orbital cellulitis in children in Shenzhen, China. This retrospective study reviewed data from 20 children admitted to Shenzhen Children's Hospital over a 4-year period with a diagnosis of naso-orbital cellulitis severe enough to require hospitalization. Thirteen participants (65%) were boys and 7 (35%) were girls. The median age was 3.5 years (range 2 months to 7.2 years). The relationship between serum C-reactive protein (CRP) levels, white blood cell count, and duration of hospitalization was analyzed. Patients were divided into two groups based on treatment protocol: those receiving cefoperazone and sulbactam sodium combination and those receiving other antibiotic regimens. Serum CRP levels at hospitalization (29.8 ± 22.0 mg/L) were positively correlated with duration of hospitalization (6.3 ± 4.1 days; $r = 0.46$, $P < 0.05$). The time required for CRP levels to return to normal after hospitalization (3.4 ± 1.8 days) was also significantly correlated with duration of hospitalization ((6.3 ± 4.1) days) ($r = 0.81$, $P < 0.01$). Duration of hospitalization was significantly shorter (4.3 ± 1.7 days) in patients whose CRP normalized within 3 days after antibiotic treatment compared with others (9.1 ± 5 days; $t = 2.61$, $P < 0.05$). Duration of hospitalization was significantly shorter (4.3 ± 1.9 days) in patients ($n = 12$) receiving cefoperazone and sulbactam sodium combination compared with those ($n = 8$) receiving other antibiotic regimens alone (9.3 ± 4.7 days; $t = 2.83$, $P < 0.05$). Bacterial pathogens were identified in 4 patients (20%), including 3 cases of *Staphylococcus aureus* and 1 case of *Streptococcus anginosus*. Acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was detected in three purulent cultures. The authors concluded that early and effective antibiotic treatment within the first three days can shorten the course of naso-orbital cellulitis and potentially prevent the formation of orbital abscesses. Clinical factors significantly associated with patient recovery included improvement in clinical signs and normalization of blood C-reactive protein levels. The authors suggest that the combination of cefoperazone and sulbactam sodium is effective and should be recommended for the treatment of pediatric orbital cellulitis [19].

Miranda-Barrios J. et al. (2021) conducted a retrospective review of patients admitted to a tertiary hospital with orbital cellulitis and investigated key differential characteristics of preseptal and orbital cellulitis. Early computed tomography was performed in 75.6% of cases of suspected orbital cellulitis and aided in the detection of complications at an early stage. Abscesses were detected in 70.6% of cases, particularly medial subperiosteal abscesses (58.8%). All patients received intravenous antibiotics, while corticosteroids were preferred in patients with orbital involvement (8.6% vs. 73.3%, $P < 0.001$). Only 26.7% of patients required additional surgery.

The authors concluded that the clinical picture and C-reactive protein level are highly sensitive for the differential diagnosis of preseptal and orbital cellulitis. Immediate initiation of intravenous antibiotics is mandatory

and may prevent surgical intervention even in cases of initial abscesses [20].

Bedwell and Bauman (2011) report that contrast-enhanced computed tomography remains the preferred modality for assessing orbital inflammation. According to the original classification by Chandler, orbital inflammation continues to be categorized as preseptal or postseptal; almost all cases of preseptal cellulitis are managed with oral antibiotics. Most cases of postseptal cellulitis require intravenous antibiotic therapy, although surgical intervention is indicated for certain abscesses, particularly those of significant size. Patients under 9 years of age demonstrate a higher likelihood of responding to medical management than older individuals. However, recent studies suggest that even children over 9 years of age presenting with small-to-moderate abscesses and preserved vision merit a trial of medical therapy prior to surgical intervention. Medial subperiosteal abscesses refractory to medical management are typically drained endoscopically, whereas lateral or intraconal abscesses require open surgical procedures [21].

Burek (2021) states that pediatric orbital cellulitis may result in vision loss, intracranial extension, or cavernous sinus thrombosis if prompt treatment is not initiated. It is noted that generally accepted clinical guidelines for the medical management of this condition remain unavailable. Given that methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* was identified as the most common pathogen (26.3%) among 220 patients, annual vancomycin utilization rates ranged from 40.9% to 84.6%. Surgical intervention was performed in 39.5% of the patient population. Corticosteroids, administered to 70 patients (32.1%), were not associated with treatment failure ($n = 9$), which was defined as persistent clinical signs or initial improvement followed by subsequent deterioration ($P = 0.137$); the duration of antibiotic therapy was 17 days. Consequently, the empirical use of vancomycin was high. Treatment failure was rarely observed in patients treated for 2 weeks, suggesting that a shorter duration of therapy may be adequate for certain individuals [22].

According to Danishyar et al. (2023), the absence of adequate diagnostics and appropriate treatment may facilitate the progression of orbital infection and its dissemination to adjacent anatomical sites, resulting in severe complications. These complications include vision loss, subperiosteal abscess, orbital abscess, and intracranial dissemination of the infection. The antibiotic regimen must include anaerobic coverage if intracranial involvement is suspected. Antifungal agents are indicated only in cases where fungal infection is suspected within appropriate clinical contexts. Orbital complications are reported to account for 74-85% of all complications associated with acute sinusitis in the pediatric population and may be devastating. Although preseptal and postseptal cellulitis are typically managed conservatively, orbital abscess and cavernous sinus thrombosis necessitate surgical intervention.

The literature further indicates that orbital cellulitis, particularly when complicated by subperiosteal abscesses in children, does not constitute an absolute indication for immediate surgical intervention. Conservative management may be both safe and effective if implemented correctly,

depending on the clinical course and diagnostic imaging findings [23].

The experience of treating children with orbital cellulitis was described by Shifman et al. (2022). A retrospective analysis of hospital records of pediatric patients with orbital cellulitis was conducted for the period from 2005 to 2018. Clinical, laboratory, and radiological characteristics, as well as therapeutic and microbiological data, were collected. Painful limitation of ocular motility was observed in 37.2% of 94 patients, and exophthalmos was noted in 34%, while both pathognomonic manifestations were present in only 18% of the children. Patients older than 9 years of age exhibited significantly elevated inflammatory markers, specifically leukocytosis and C-reactive protein (CRP). Functional endoscopic sinus surgery was required in only 12 (12.4%) cases. Consequently, the researchers corroborate the general consensus that orbital cellulitis should initially be managed conservatively with rigorous monitoring, as surgical intervention is necessitated only in a minority of patients [24].

An analysis of 122 cases was performed by Santos et al. (2019), of which 80.3% presented with preseptal cellulitis and 19.7% with orbital cellulitis. The median age of the patients was 5 years. Sinusitis was identified as the most frequent risk factor (40.2%), followed by dental abscess (20.4%) in cases of preseptal cellulitis and external ocular infections (12.5%) in orbital cellulitis. Sinusitis ($p < 0.001$) was significantly associated with orbital cellulitis, whereas patients with dental abscess ($p = 0.007$) and trauma ($p = 0.040$) were more likely to present with preseptal cellulitis. Clinical symptoms, including fever, photophobia, ocular pain, painful ocular motility, exophthalmos, rhinorrhea, and visual disturbances, were associated with orbital cellulitis. Leukocytosis was present in 34.4% of patients and was associated with orbital cellulitis ($p = 0.001$). Computed tomography was performed in nearly half of the patients (49.2%). Systemic corticosteroids were administered in 19.7% of cases. Complications were observed in 13 patients. Follow-up computed tomography scans were performed in 6.6% of cases; no clinical deterioration was observed, and surgical intervention was required in 1.6% of patients. Thus, the presence of orbital involvement is suggestive of orbital cellulitis. The significance of dental abscess as a contributory factor in the development of preseptal cellulitis is emphasized. Repeated examinations did not appear to influence therapeutic management or clinical outcomes. Consequently, a high proportion of patients received corticosteroids, notwithstanding the controversial nature of their administration [25].

An analysis of the literature by Lu (2023) concludes that pediatric orbital cellulitis is primarily managed with antibiotics, a strategy that may leave the inflammatory component unaddressed. Corticosteroid therapy is utilized to expedite recovery and mitigate long-term morbidity in other infectious conditions; its administration has also been proposed for pediatric orbital cellulitis.

In general, previous studies investigating corticosteroid therapy in pediatric orbital cellulitis are constrained by study design and limited sample sizes. A prominently discussed potential benefit is that adjuvant corticosteroid therapy for pediatric orbital cellulitis is associated with a reduced duration of hospitalization without the occurrence

of serious infectious complications. However, the reduction in the duration of hospitalization represents an imperfect metric, particularly in the absence of standardized discharge criteria. Further studies are required to provide better guidance for the administration of adjuvant corticosteroid therapy and to optimize its potential in the management of pediatric orbital cellulitis [26].

Williams (2019) reported that vaccination against *Haemophilus influenzae* resulted in a shift in the prevalent pathogens associated with preseptal and orbital cellulitis. The management of orbital cellulitis was enhanced by adjuvant corticosteroid therapy, and a subperiosteal abscess volume exceeding 1250 mL was identified as a predictor of the potential requirement for surgical intervention [27].

It is contended by Chew (2022) that orbital cellulitis constitutes a rare condition posing a risk to both vision and life. The author reports a potential etiology for the development of orbital cellulitis in a 14-year-old male, occurring in the absence of cutaneous injury or osseous fractures, involving a rare pathogen. The patient developed a facial abscess and progressive orbital cellulitis following blunt facial trauma, necessitating functional endoscopic sinus surgery combined with external aspiration of the facial abscess. Microbiological cultures demonstrated the growth of *Streptococcus constellatus* and *Parvimonas micra*; the patient subsequently received further antibiotic therapy, resulting in a complete recovery. The pathophysiology of orbital cellulitis in this case is attributed to vascular stasis and localized pressure from the maxillofacial fossa and maxillary hemosinus, alongside impaired ventilation of the paranasal sinuses, which facilitates the proliferation of anaerobic bacteria. Further progression resulted in the formation of a facial abscess and intraorbital dissemination, manifesting as orbital cellulitis. Pediatric patients are predisposed to trauma, and the self-reporting of symptoms may be delayed. Consequently, during the management of maxillofacial injuries, it is imperative to maintain a high index of suspicion for complex trauma and orbital cellulitis to facilitate the prompt initiation of therapy [28].

Kornelsen et al. (2021) emphasize that periorbital and orbital cellulitis represent infections of the tissues located anterior and posterior to the orbital septum, respectively, and clinical differentiation between these entities may be challenging. Furthermore, periorbital cellulitis may progress to orbital cellulitis. The latter exhibits a relatively high incidence in both pediatric and adult populations and is associated with potentially severe consequences, including vision loss, meningitis, and mortality. Complications arise, in part, from inflammatory edema secondary to the infection, which induces a compartment syndrome within the bony orbit. This results in increased intraocular pressure and compression of the orbital vasculature and the optic nerve. Although corticosteroids are utilized in other infectious conditions to mitigate inflammation and edema, their potential to suppress the immune response and exacerbate the clinical course of infection remains a concern.

To evaluate the efficacy and safety of adjunctive corticosteroid therapy for periorbital and orbital cellulitis in pediatric and adult populations, a systematic search of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) was conducted. The search identified 7998 records, of

which 13 were selected for full-text screening. The included study compared the administration of corticosteroids in conjunction with antibiotics against antibiotic therapy alone for the treatment of orbital cellulitis. A total of 21 participants aged 10 years and older were enrolled; 14 participants were randomized to the corticosteroid and antibiotic group, and 7 participants received antibiotics alone. Participants in the intervention group received adjunctive corticosteroids following an initial clinical response to antibiotics (mean 5.13 days) at an initial dose of 1.5 mg/kg for 3 days, followed by 1 mg/kg for an additional 3 days, with a subsequent gradual dose tapering over 1 to 2 weeks. Consequently, the authors concluded that there is insufficient evidence to establish definitive conclusions regarding the use of corticosteroids in the management of periorbital and orbital cellulitis. Given the considerable variation in clinical practice, further high-quality randomized controlled trials are necessitated to inform clinical decision-making. Future research should independently investigate the effects of corticosteroids in children and adults, while evaluating various dosages and therapeutic timing [29].

The incidence of pediatric orbital cellulitis associated with *Haemophilus influenzae* following the routine administration of the *H. influenzae* vaccine in Saudi Arabia was evaluated by Alsulaiman and Al-Faky (2022), who also identified prevalent pathogens, risk factors, associated complications, and the requirement for surgical intervention. The findings indicate that the vaccine is effective in eliminating orbital cellulitis potentially associated with *H. influenzae*. The most frequently identified pathogens were Gram-positive staphylococci and streptococci. Sinusitis remains the primary etiology of orbital cellulitis in the pediatric population. In certain instances, pharmacological management may eradicate the infection; however, rigorous clinical observation is mandatory [30].

It is recognized that the acute phase of the disease and long-term outcomes necessitate strict adherence to established treatment protocols. In a documented case study, the adjunctive administration of immunoglobulin was utilized within a complex surgical treatment regimen for acute orbital cellulitis in a child. Although the potential for immunosuppression during active infection remains a subject of debate, the administration of immunoglobulin in this specific pediatric case was deemed appropriate and decisive. A male patient (aged 1 year, 8 months) was hospitalized for 16 days with a diagnosis of acute orbital inflammation. Upon admission, the patient's condition was severe, characterized by both systemic and localized manifestations. The therapeutic regimen included systemic antibiotic therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, analgesics, and symptomatic treatment. However, the general condition remained severe without clinical improvement during the initial 3 days. On the 4th day of hospitalization, orbital drainage was performed, yielding a small volume of serous exudate; microbiological cultures remained sterile. Following a recurrent febrile episode, alternative antibiotics were prescribed, yet the clinical status remained unchanged. Consequently, on the 9th day, immunoglobulin (three consecutive daily doses) was added to the conservative therapy. Positive clinical dynamics – including defervescence, improvement

in systemic and localized status, and normalization of laboratory parameters – were observed on the day following the initial dose. The patient was discharged in satisfactory condition on the 16th day of hospitalization. Thus, it is contended that the use of immunoglobulin in the complex management of acute pediatric orbital cellulitis is appropriate and facilitates recovery. Furthermore, the development of treatment algorithms incorporating immunoglobulin supplementation is promising regarding the clinical prognosis [31].

In summary, orbital cellulitis represents a significant challenge in pediatric ophthalmological practice. Given the associated complications, disease severity, and long-term sequelae, the issues of timely diagnosis, differential diagnosis, and therapeutic adequacy are of paramount importance. Based on the analysis of current scientific literature and clinical cases, it is evident that the management of pediatric orbital cellulitis must be individualized. Particular emphasis must be placed on clinical manifestations, objective status, localized findings, and laboratory and instrumental diagnostic data, with rigorous monitoring of disease dynamics. Systemic antibiotic therapy is mandatory in complex treatment, as substantiated by scientific and practical publications. Based on our observations, the insufficient efficacy of antibiotic therapy necessitates the development of new therapeutic algorithms involving adjunctive immunoglobulin correction, which remains promising in terms of prognosis.

References:

1. Srivatsan S, Kersten R. Periorbital and orbital cellulitis. Straight to the point of care. BMJ. Best practice [Internet]. 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. Klock 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; 101(S12):1-18. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022215100600269>. 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 [update 2025 Feb 6; cited 2025 May 3]. Zeppieri M, Bourget D. Periorbital Cellulitis. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/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>
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.

Conclusions

1. The management of orbital cellulitis in children must be individualized.
2. The administration of immunoglobulin in the complex treatment of acute pediatric orbital cellulitis is appropriate and significantly facilitates positive clinical dynamics and recovery.
3. Investigations into the mechanism of action of immunoglobulin in the treatment of acute pediatric orbital cellulitis are relevant and necessitate further research.

Prospects for further research. Comprehensive literature review is required to evaluate existing evidence regarding immunoglobulin efficacy in pediatric orbital cellulitis management.

Contribution of co-authors to the preparation of materials for the scientific article: Ya. Penishkevych – final approval of the article, S. Rykov – data collection and analysis, K. Hrizhymalska – responsibility for static analysis, S. Karatieieva – writing an article, I. Shargorodska – critical review, N. Didyk – work concept and design.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Sources of funding. The study had no external funding.

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.
18. Tzelnick S, Soudry E, Raveh E, Gilony D. Recurrent periorbital cellulitis associated with rhinosinusitis in children: Characteristics, course of disease, and management paradigm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;121:26-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.02.037>
19. Hongguang P, Lan L, Zebin W, Guowei C. Pediatric nasal orbital cellulitis in Shenzhen (South China): Etiology, management, and outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;87:98-104. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.06.007.
20. Miranda-Barrios J, Bravo-Queipo-de-Llano B, Baquero-Artigao F, Granados-Fernandez M, Noval S, Rabanal I, et al. Preseptal Versus Orbital Cellulitis in Children: An Observational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(11):969-974. doi: 10.1097/INF.0000000000003226.
21. Bedwell J, Bauman NM. Management of pediatric orbital cellulitis and abscess. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;19(6):467-73. doi: 10.1097/MOO.0b013e32834cd54a.
22. Burek AG, Melamed S, Liljestrom T, Qi J, Kelly TG, Suelzer E, Mitchell M, Harris GJ. Evaluation and Medical Management of the Pediatric Patient With Orbital Cellulitis/Abscess: A Systematic Review. *J Hosp Med*. 2021;16(11):680-687. doi: 10.12788/jhm.3707.
23. Mograbi A, Ritter A, Najjar E, Soudry E. Orbital Complications of Rhinosinusitis in the Adult Population: Analysis of Cases Presenting to a Tertiary Medical Center Over a 13-Year Period. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019;128(6):563-8. DOI: <https://doi.org/10.1177/0003489419832624>
24. Shifman NT, Krause I, Dotan G, Gilony D, Bilavsky E. Orbital Cellulitis in a Pediatric Population – Experience From a Tertiary Center. *Indian Pediatr*. 2022;15;59(1):35-37. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34480469.
25. Santos JC, Pinto S, Ferreira S, Maia C, Alves S, da Silva V. Pediatric preseptal and orbital cellulitis: A 10-year experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;120:82-88. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.02.003.
26. Lu JE., Yoon MK. The Role of Steroids for Pediatric Orbital Cellulitis – Review of the Controversy. *Seminars in Ophthalmology*. 2023;38(5):442-445. <https://doi.org/10.1080/08820538.2023.2168487>
27. Williams KJ, Allen RC. Paediatric orbital and periorbital infections. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(5):349-355. doi: 10.1097/ICU.0000000000000589. PMID: 31261188.
28. Chew WCD, Kwek JWM, Anicete R, Low M. Pediatric orbital cellulitis: Case report of an unusual etiology and pathogen. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2022;103(9):559-564. doi:10.1177/01455613211064002
29. Kornelsen E, Mahant S, Parkin P, Ren LY, Reginald YA, Shah SS, Gill PJ. Corticosteroids for periorbital and orbital cellulitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4): CD013535. doi: 10.1002/14651858.CD013535.
30. Alsulaiman HM, Al-Faky Y. Microbiology and outcome of pediatric orbital cellulitis in a Tertiary Eye Care Center in Saudi Arabia after the routine administration of Haemophilus influenzae Type B vaccine. *Saudi J Ophthalmol*. 2022;35(3):239-243. doi: 10.4103/1319-4534.343367.
31. Penishkevych Ya, Shevchuk G, Karatieieva S. Specific aspects of complex treatment for acute orbital cellulitis in children (clinical case). *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2025;15(3):224-8. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.3.57.2025.31>

ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА НЕОБХІДНОСТІ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ У ЛІКУВАННІ ОРБІТАЛЬНОГО ЦЕЛЮЛІТУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Я. Пенішкевич¹, С. Риков², К. Гріжимальська³, С. Каратєєва¹, І. Шаргородська², Н. Дідик³

**Буковинський державний медичний університет¹
(Чернівці, Україна)**

**Національний медичний університет імені О. О. Богомольця²
(Київ, Україна)**

**Вінницький національний медичний університет імені Миколи Пирогова³
(Вінниця, Україна)**

Резюме.

Орбітальний целюліт є актуальною проблемою в офтальмології, особливо в дітей, враховуючи можливі ускладнення та наслідки лікування, а також віддаленні результати лікування. На нашу думку, лікування цієї патології потребує індивідуального підходу щодо конкретного пацієнта, враховуючи протоколи лікування, а також практичні рекомендації науковців та особливо практичних лікарів, беручи до уваги випадки з практики. Метою є проведення огляду літератури, щоб узагальнити існуючі докази та зрозуміти поточні суперечки щодо лікування орбітального целюліту у дітей.

Результати та їх обговорення. Провівши ретельний огляд літературних джерел, особливо випадків з практики, стало очевидно, що антибіотикотерапія є методом вибору і раннє лікування антибіотиками протягом перших трьох днів може скоротити перебіг орбітального целюліту та потенційно запобігти утворенню орбітальних абсцесів. Також негайний початок внутрішньовенного введення антибіотиків є обов'язковим і може запобігти хірургічним втручанням навіть у випадках початкових абсцесів. Але відомо і інший підхід у лікуванні, коли антибіотикотерапія була неефективною. В одному з представлених випадків ми висвітлили 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 даному випадку призначення імуноглобуліну в комплексному лікуванні орбітального целюліту у дитини було доречним і визначальним на фоні відсутності терапевтичного ефекту антибіотикотерапії. Деякі автори стверджують також і доцільність вакцинації в плановому порядку з метою попередження захворювання, що підтверджується на практиці. Лікарі-науковці відмічають позитивну динаміку після планового введення вакцини, а також усунення факторів ризику, пов'язаних з ускладненнями та необхідністю хірургічного втручання. Суперечливим питанням залишається дотепер призначення кортикостероїдів у комплексному лікуванні гострого орбітального целюліту у дітей. Однією з найбільш обговорюваних потенційних переваг є те, що ад'ювантна стероїдна терапія дитячого орбітального целюліту пов'язана з коротшим терміном госпіталізації без серйозних інфекційних ускладнень. Однак скорочення тривалості госпіталізації є недосконалим показником, особливо без стандартизованих критеріїв виписки зі стаціонару. Отже, за висновками авторів, немає достатньої кількості доказів щодо використання кортикостероїдів у лікуванні періорбітального та орбітального целюліту. Оскільки існують значні відмінності у методах використання кортикостероїдів у клінічній практиці, необхідні додаткові високоякісні докази з рандомізованих контрольованих досліджень для прийняття обґрунтованих рішень. Тому стає необхідністю проведення наукових

досліджень з метою детального вивчення впливу кортикостероїдів на дітей та дорослих, а також оцінки різного дозування та тривалості кортикостероїдної терапії. Отже, підсумовуючи очевидно, що орбітальний целюліт у дітей є актуальною проблемою в дитячій офтальмологічній практиці. Враховуючи ускладнення захворювання, їх важкість перебігу та наслідки, особливо важливим постає питання своєчасної діагностики, диференційної діагностики та адекватності лікування. Безумовно, медикаментозне лікування може усунути інфекцію, проте необхідне ретельне спостереження та індивідуальний підхід щодо конкретного пацієнта.

Висновки. 1. Лікуванні орбітального целюліту у дітей має бути індивідуальне щодо конкретного пацієнта. 2. Застосування імуноглобуліну в комплексному лікуванні гострого орбітального целюліту у дітей є доцільним та значно сприяє позитивній динаміці та одужанню. 3. Дослідження механізму впливу імуноглобуліну при лікуванні гострого орбітального целюліту у дітей є актуальним та потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: орбіта; череп; м'які тканини; зоровий нерв; око; анатомія; ішемія сітківки; запалення; дитина; імуноглобулін; орбітальний целюліт; пресептальний целюліт; офтальмоплегія; проптоз (екзофтальм); набряк повік.

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>

Sergiy Rykov – Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: eye-bolit@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3495-7471>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194008666>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-9044-2019>

Kateryna Hrizhymalska – PhD, Associate Professor, head of the department of eye diseases, Vinnytsia National Medical University named Mykola Pirogov (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: gkatyarina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0579-0645>

Scopus Author ID: 57194159178

Researcher ID: KRP-0550-2024

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>

Iryna Shargorodska – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: ishargorodskamd@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8958-1849>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56364574900>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-4740-2019>

Natalia Didyk – PhD, assistant of the department of eye diseases, Vinnytsia National Medical University named Mykola Pirogov (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: nataliadidik1983@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4313-1943>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57211373211>

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>

Риков Сергій – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (Київ, Україна)

e-mail: eye-bolit@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3495-7471>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194008666>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-9044-2019>

Гріжимальська Катерина – к.мед.н., доцент, завідувачка кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені Миколи Пирогова (Вінниця, Україна)

e-mail: gkatyarina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0579-0645>

Scopus Author ID: 57194159178

Researcher ID: KRP-0550-2024

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>

Шаргородська Ірина – доктор медичних наук, професор, професор кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (Київ, Україна)

e-mail: ishargorodskamd@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8958-1849>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56364574900>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-4740-2019>

Дідик Наталія – доктор філософії, асистент кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені Миколи Пирогова (Вінниця, Україна)

e-mail: nataliadidik1983@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4313-1943>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57211373211>

Received by the editorial office: 29 November 2025.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



UDC: 616.12-008.46-06:616.61-008-12-33
DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.33

MODERN IMMUNOLOGICAL AND BIOMOLECULAR FOUNDATIONS OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN

*Sh. Mukhamedova, Sh. Ganiyeva,
O. Boboyeva, D. Hayotova*

Bukhara State Medical Institute
(Bukhara, Republic of Uzbekistan)

Summary.

Metabolic syndrome in children is a multifactorial disorder characterized by obesity, insulin resistance, and other cardiometabolic risk factors, the pathogenesis of which involves complex immunological and biomolecular mechanisms. Chronic low-grade inflammation and immune system dysregulation are hallmarks of the condition, fostering insulin resistance and vascular dysfunction. Among the key molecular signaling pathways implicated in this process, the nuclear factor-kappa B (NF-κB) cascade and the NLRP3 inflammasome are aberrantly activated in adipose tissue, linking nutrient excess to inflammatory responses. Toll-like receptor 4 (TLR4) serves as a critical upstream sensor connecting innate immune signaling with metabolic stress, triggering NF-κB activation and promoting fatty acid-induced insulin resistance. This sustained innate immune activation leads to overproduction of pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF-α, IL-1β) and altered adipokine profiles, whereby leptin levels rise while adiponectin falls – an imbalance that further exacerbates subclinical inflammation and insulin resistance. Genetic predispositions – such as polymorphisms in immunoregulatory genes (e.g., NLRP3, STAT3) – and epigenetic modifications, including diet-induced changes in DNA methylation and gene expression, further shape these immune-metabolic interactions. Emerging evidence in pediatric populations underscores that immunometabolic crosstalk – encompassing adipose tissue macrophage infiltration and adipokine signaling – contributes to the early development of metabolic syndrome. Understanding these mechanisms provides a foundation for identifying biomarkers and developing targeted interventions to prevent or mitigate pediatric metabolic syndrome and its long-term cardiometabolic complications.

Keywords: *Pediatric Metabolic Syndrome; Chronic Inflammation; Immune Dysregulation; Immunometabolism; Epigenetics; Adipokines.*

Introduction

Metabolic syndrome (MetS) in children is characterized by a constellation of cardiometabolic risk factors – typically central obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension – that often co-occur even in youth [1]. Its prevalence has been rising in parallel with pediatric obesity rates [2], and recent data indicate that approximately 10% of adolescents meet pediatric MetS criteria [3] – figure that exceeds even the prevalence of common childhood conditions such as asthma. Children with MetS are at heightened risk of progressing to type 2 diabetes and cardiovascular disease in adulthood [4], a trajectory that underscores the importance of understanding the mechanistic foundations of MetS early in life.

Objective: to investigate the pathogenetic mechanisms and patterns of metabolic syndrome development in children.

Materials and methods: A systematic review of international literature was conducted using the MEDLINE and PubMed databases, covering publications from the past 5 years (2021-2025).

Results. Current research emphasizes that the pathogenesis of MetS extends beyond metabolic derangements to encompass chronic low-grade inflammation and immune dysregulation [5]. Obesity-related MetS is now viewed through the lens of immunometabolism – the interplay between metabolic and immune processes [6] – encompassing evolutionarily conserved interactions between the immune and metabolic systems, the balance

of which is crucial for health. Disruption of this balance through overnutrition, for instance, can trigger a state of persistent inflammation and metabolic stress that is central to MetS pathophysiology [6]. In children, this crosstalk is particularly salient: the developmental windows that pattern metabolic physiology overlap with those guiding immune system maturation. Early-life nutritional and environmental factors can thus exert lasting effects on both metabolic homeostasis and immune function, which helps explain why childhood-onset metabolic syndrome so frequently tracks into adult disease [7].

This literature review synthesizes current findings on the immunological and biomolecular foundations of Met S. The analysis focuses on the role of chronic inflammation, immune system dysregulation, molecular signaling pathways, and genetic and epigenetic factors, as well as metabolism-immune interactions in children. Particular attention is given to studies and reviews published over the last decade, together with landmark discoveries foundational to the field [8].

Metainflammation – a sustained, systemic low-grade inflammatory state – is now recognized as a hallmark of obesity and MetS across all age groups. Even in children and adolescents, excess adiposity provokes a significant inflammatory response. Far from a passive fat depot, adipose tissue functions as an active endocrine and immune organ. In the context of overnutrition, hypertrophic adipocytes in white adipose tissue secrete pro-inflammatory cytokines – including tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) – as well as adipokines, while recruiting immune cells to tissue sites [9]. Clinical studies in obese youth demonstrate

that circulating markers of inflammation – such as C-reactive protein (CRP), IL-6, and TNF- α – are frequently elevated and correlate with insulin resistance and early vascular changes [10]. Notably, high-sensitivity CRP levels correlate directly with the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and carotid intima-media thickness in overweight children, thereby linking inflammation with metabolic and cardiovascular risk. Visceral fat accumulation is particularly associated with a pro-inflammatory milieu in youth [11]. This subclinical inflammation is characterized by a shift in immune cell balance and the chronic release of pro-inflammatory mediators that interfere with normal metabolic signaling [12].

In pediatric obesity, studies have documented elevated circulating levels of TNF- α and IL-6, accompanied by a decrease in the anti-inflammatory adipokine adiponectin. TNF- α and IL-6 are not merely biomarkers; they exert direct pathogenic effects on metabolism. TNF- α binds to its receptors on insulin-sensitive tissues, triggering serine phosphorylation of insulin receptor substrate and reducing GLUT4 glucose transporter translocation, thereby inducing insulin resistance [13]. IL-6, produced in substantial quantities by visceral fat, similarly inhibits insulin receptor expression and suppresses adiponectin levels, further impairing insulin action. Together, these mechanisms create a vicious cycle in which inflammation drives insulin resistance, which in turn promotes compensatory hyperinsulinemia and broader metabolic disturbances – core components of MetS [14].

The inflammatory state in obese children is systemic, affecting multiple organs. The liver may develop steatosis and inflammation (pediatric non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), while the vasculature exhibits early endothelial dysfunction – both linked to inflammatory pathways. Chronic inflammation in adipose tissue can likewise spill over to reduce immune competency. Obese children frequently present with an altered baseline activation state of immune cells and may exhibit impaired responses to certain infections and vaccines [15]. This is evidenced by the higher risk of severe infections – such as complicated influenza or COVID-19 – in youth with obesity [16]. The inflammatory burden of obesity thus compromises normal immune surveillance, underscoring immune dysregulation that extends beyond metabolic control.

Not all obese children exhibit metabolic syndrome – a concept known as metabolically healthy obesity (MHO) – and inflammation appears to be a key differentiator. Obese youth who maintain normal insulin sensitivity tend to have less ectopic fat and lower levels of inflammatory markers than their metabolically unhealthy counterparts. This suggests that early intervention aimed at reducing inflammation – through dietary modification, physical activity, or possibly anti-inflammatory agents – could improve metabolic outcomes even where weight loss is modest. Lifestyle interventions in children have been shown to reduce CRP and IL-6 levels and improve insulin sensitivity concurrently [17], reinforcing the view that mitigating inflammation represents a therapeutic target in pediatric Met S.

Obesity drives broad dysregulation of immune system homeostasis, affecting both innate and adaptive immunity. In adipose tissue, this is accompanied by immune cell infiltration and phenotypic shift. Macrophages are the prototypical mediators: in lean adipose tissue, they are relatively sparse and tend toward an anti-inflammatory M2 phenotype, supporting tissue remodeling and insulin sensitivity. In obesity, however, macrophage content in adipose tissue increases dramatically – macrophages may constitute 40-50% of all cells in obese adipose tissue – and shifts toward a classically activated M1 phenotype [18]. These M1 macrophages secrete TNF- α , IL-1 β , and other cytokines, and form multicellular crown-like structures around dead or stressed adipocytes. The chemokine CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), overproduced by hypertrophic adipocytes, attracts circulating monocytes via CCR2 signaling, thereby perpetuating macrophage recruitment. These findings are supported by pediatric studies of subcutaneous fat biopsies and blood samples: obese children exhibit higher circulating levels of sCD163 – a marker of pro-inflammatory M1 macrophage polarization – compared to lean children [19], indicating increased M1 polarization *in vivo*.

Other innate immune cells are likewise affected. Neutrophils may be elevated and contribute to adipose inflammation through the release of elastase and reactive oxygen species, while mast cells and natural killer (NK) cells in adipose tissue can modulate macrophage activity and insulin sensitivity. Invariant NKT cells, which normally help maintain adipose immune homeostasis, are reduced in obese children. This reduction in anti-inflammatory NKT cells – which characteristically produce IL-4 and IL-10 – further exacerbates the inflammatory imbalance [20].

Adaptive immunity is similarly altered: T lymphocytes infiltrate adipose tissue at the early stages of obesity development. In adults, a shift toward pro-inflammatory Th1 and cytotoxic CD8⁺ T cells – which produce interferon- γ (IFN- γ) and promote M1 macrophage activation – alongside a concurrent decrease in regulatory T cells (Tregs), has been documented in obese adipose tissue. Although pediatric adipose T-cell profiles remain less studied, blood analyses indicate that obese children have higher levels of Th1-associated cytokines and lower IL-10 levels, suggestive of a comparable Th1/Treg imbalance. B lymphocytes may contribute as well, secreting obesity-induced IgG capable of activating macrophages. The net effect is a state of chronic immune activation [21].

This immune dysregulation is reflected in systemic inflammatory indices. The Systemic Immune-Inflammation Index (SII) – a composite of neutrophil, platelet, and lymphocyte counts – is significantly elevated in obese children with MetS compared to those without. A recent study demonstrated that SII has diagnostic value for distinguishing MetS among obese youth, with an area under the curve of 0.84. Such blood-based indices reflect the heightened innate immune activity accompanying metabolic risk. Detailed leukocyte phenotyping has revealed increases in pro-inflammatory monocyte subsets – such as CD14⁺CD16⁺ monocytes – in obese adolescents, with these subsets correlating with insulin resistance. Innate lymphoid cells (ILCs), particularly ILC2s, which

normally help maintain metabolic homeostasis, are altered in obesity as well [22].

Obesity-driven immune changes can impair host defense and tissue repair. Obese children show evidence of chronic inflammatory pre-activation of leukocytes even at baseline. While this baseline activation contributes to insulin resistance, it may paradoxically render the host less capable of mounting robust acute immune responses to true pathogens [23]. During the COVID-19 pandemic, clinical reports identified pediatric obesity as a risk factor for severe infection outcomes, attributable in part to this immune dysfunction. Vaccine studies have similarly found reduced antibody responses in obese populations. These observations underscore that in pediatric MetS, the immune system is not only aberrantly overactive – promoting inflammation in metabolic tissues – but also functionally dysregulated, with a diminished capacity to respond appropriately to external immunological challenges [24].

At the molecular level, several key signaling pathways connect nutrient excess to inflammatory responses. One pivotal mechanism involves innate pattern recognition receptors, notably Toll-like receptor 4 (TLR4) on immune cells. Nutrient-related molecules – such as free fatty acids or bacterial endotoxin (lipopolysaccharide, LPS) translocated from the gut – can engage TLR4 and related receptors on tissue macrophages and adipocytes. This triggers downstream inflammatory cascades, most notably activation of the transcription factor NF- κ B, which induces expression of genes encoding TNF- α , IL-6, and other cytokines. In obesity, adipose tissue and liver exhibit chronic NF- κ B activation, contributing to systemic insulin resistance. The c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway, another stress-responsive signaling mechanism, is similarly overactivated in obesity and phosphorylates insulin signaling intermediates, thereby impairing their function [25]. These pathways were identified in foundational studies demonstrating that deletion of TLR4 or JNK in mice confers protection against high-fat-diet-induced insulin resistance. In children, these molecular events are more difficult to measure directly; however, elevated circulating LPS in obese youth – a phenomenon termed metabolic endotoxemia – provides evidence of TLR4 engagement. A study conducted in adolescents demonstrated that plasma LPS and soluble CD14 (an LPS co-receptor) levels were significantly higher in obese compared to lean individuals, and that both normalized with weight loss. These findings suggest increased gut permeability and endotoxin-driven TLR4 stimulation in pediatric obesity, linking gut microbiome dysbiosis to systemic inflammation [26].

The NLRP3 inflammasome is another molecular complex recognized as a central mediator of obesity-induced inflammation. NLRP3 is a nutrient-sensing inflammasome that, when activated by signals such as excess fatty acids, ceramides, or LPS/TLR4-derived stimuli, triggers the maturation of IL-1 β and IL-18 via caspase-1. Children and adolescents with obesity show evidence of inflammasome activation: gene expression of NLRP3 and its adapter molecules – including ASC and caspase-1 – is upregulated in blood immune cells, and circulating IL-1 β and IL-18 levels are elevated compared

to lean peers [27]. Rainone et al. (2016) demonstrated that obese children had significantly higher LPS-stimulated expression of inflammasome-related genes – including NLRP3, NOD-like receptors, and IL-1 β – alongside higher baseline IL-1 β and IL-18 concentrations, both of which decreased following lifestyle intervention and weight loss. IL-1 β is particularly detrimental from a metabolic standpoint, as it impairs both insulin secretion and action. These findings parallel adult studies in which NLRP3 knockout mice are protected from insulin resistance [28], highlighting the role of the inflammasome as a metabolic trigger of inflammation.

Adipose tissue produces a variety of adipokines that modulate metabolism and immunity. Leptin, an adipocyte-derived hormone, rises with increasing fat mass and signals satiety in the hypothalamus. Beyond its metabolic role, leptin is a potent modulator of the immune system: it promotes Th1 and pro-inflammatory immune responses and enhances neutrophil and NK cell functions. Hyperleptinemia in obesity may thus contribute to the chronic inflammatory tone. Leptin has been characterized as a cytokine-like hormone; it binds to Ob-R receptors on immune cells, activating JAK-STAT and MAPK pathways, which overlap with classical inflammatory signaling. Adiponectin, by contrast, is abundant in lean individuals and exerts anti-inflammatory effects – stimulating IL-10 production and dampening TNF secretion – but its levels are suppressed in obesity [29]. The imbalance of elevated leptin and reduced adiponectin in obese children is strongly associated with components of Met S. Other adipokines of interest include resistin, chemerin, and visfatin, which further influence immune cell recruitment and activation. Chemerin is elevated in pediatric obesity and has been associated with endothelial dysfunction and inflammation, particularly when adiponectin levels are concurrently low [30].

Oxidative stress represents another important molecular mechanism: overnutrition leads to excess substrates in mitochondria, generating reactive oxygen species (ROS). ROS activate NF- κ B and drive NLRP3 inflammasome activation, as ROS are a recognized danger signal for inflammasomes. In obese placentas and adipose tissue, researchers have documented mitochondrial dysfunction and oxidative damage, which correlate with increases in inflammatory markers. This oxidative stress–inflammation axis may be particularly relevant in children born to obese mothers, as discussed below [31].

The gut microbiota has emerged as a key mediator linking diet, immunity, and metabolism. Diet-induced obesity can alter gut microbial composition, favoring microbes that increase energy harvest and LPS production. In children with obesity, studies have documented dysbiosis – including an elevated Firmicutes: Bacteroidetes ratio – alongside increased bacterial metabolites that influence immune responses [32]. Enhanced translocation of LPS from the gut into the circulation, resulting from increased intestinal permeability, stimulates TLR4 on immune cells, as noted above, and perpetuates systemic inflammation – a process termed metabolic endotoxemia. Modulation of the gut microbiota through prebiotics, probiotics, or dietary intervention may therefore reduce

inflammatory signaling and improve metabolic parameters in youth; this remains an area of active investigation [33].

Genetic susceptibility plays a significant role in the development of obesity and metabolic syndrome in children. Family studies and genome-wide analyses indicate that a substantial proportion of variance in pediatric body mass index (BMI) and MetS risk is heritable. The genetics of MetS is, however, complex and polygenic. Over the past decade, hundreds of common genetic variants have been associated with obesity and related traits, each with small effect sizes. The fat-mass and obesity-associated (FTO) gene is one notable example: polymorphisms in FTO are among the strongest genetic contributors to obesity risk. A 2025 meta-analysis by Song et al. examined FTO variants in more than 50,000 children and adolescents and found that carriers of risk alleles – such as the A-allele of rs9939609 – had significantly higher waist circumference, blood pressure, and fasting insulin levels, and were more likely to meet MetS criteria. The A allele of FTO rs9939609 was associated with increased odds of pediatric MetS, with carriers exhibiting greater central adiposity and lower HDL levels. These findings suggest that genetic differences in appetite regulation or adipocyte biology – which FTO is thought to influence via epigenetic mechanisms – may predispose children to the constellation of MetS features [34].

Beyond common variants, monogenic disorders illustrate how genetics can drive metabolic and immune dysregulation. Rare mutations in single genes regulating energy balance can lead to severe early-onset obesity – often with MetS sequelae – in childhood. Congenital leptin deficiency due to biallelic mutations in LEP, for example, causes extreme obesity from infancy, accompanied by immune impairments that render affected children more susceptible to infection, until treated with leptin therapy [35]. These cases highlight the dual role of leptin in metabolism and immunity. Mutations in the melanocortin-4 receptor gene (MC4R) – the most common monogenic cause of obesity – result in hyperphagia and obesity in childhood. Although MC4R mutations primarily affect energy balance, children with MC4R deficiency may exhibit features of MetS, including hyperinsulinemia and hepatic steatosis, at an early age, indicating how a single gene can broadly perturb metabolic homeostasis. Polymorphisms in genes encoding inflammatory cytokines and their receptors have been investigated as well. Certain TNF- α promoter variants and IL-6 gene variants were hypothesized to exacerbate obesity-related inflammation; some studies found that an IL-6 promoter polymorphism (–174G/C) was associated with higher IL-6 levels, C-reactive protein (CRP), and insulin resistance in obese youth, though findings have not been consistent across populations [36].

Large-scale genomics efforts have identified loci related to lipid metabolism, adipogenesis, and insulin signaling that contribute to MetS risk in youth. These include variants in PPARG, ADIPOQ (the adiponectin gene), APOA5, and other loci that modulate triglyceride levels or adipokine production. Genetic factors rarely act in isolation, however; their penetrance is often mediated by environmental exposures. A child with a high genetic

risk score for obesity is substantially more likely to manifest MetS when exposed to a calorically dense diet and sedentary lifestyle than when lean. Notable ethnic differences exist in genetic risk and MetS expression in children, with some ethnic groups exhibiting MetS at lower BMI thresholds, underscoring that genetic background and gene–environment interactions modulate immunometabolic outcomes [37].

In summary, genetics provides a predisposition to MetS by influencing baseline adiposity, fat distribution, and the propensity for inflammatory responses. Given the rapid rise of pediatric MetS in recent decades, however, genetic factors cannot be solely responsible. This has led to growing interest in epigenetic modifications and early-life programming as mediating links between genes, environment, and the development of MetS in children [38].

Epigenetics refers to heritable changes in gene expression that do not involve alterations to the underlying DNA sequence – encompassing DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA regulation. These mechanisms are highly responsive to environmental inputs, particularly during critical developmental periods. Substantial evidence now indicates that the origins of metabolic syndrome can be traced to early life through epigenetic programming. Nutritional and hormonal exposures in utero and in early childhood can establish metabolic and immune trajectories that persist into later childhood and adulthood [39].

Maternal obesity and overnutrition during pregnancy have been linked to a higher risk of obesity and MetS features in the offspring, independent of genetic inheritance. The developing fetus in an obese mother is exposed to excess metabolic substrates – including glucose and free fatty acids – as well as pro-inflammatory cytokines crossing the placenta, which can lead to fetal hyperinsulinemia and an altered developmental milieu. Epigenetic analyses of cord blood and placental tissue from such pregnancies have demonstrated changes in DNA methylation at genes related to insulin signaling, appetite regulation, and inflammation [40]. Genes regulating adipogenesis or the hypothalamic appetite pathway may, for example, be hypomethylated – resulting in higher expression – thereby predisposing the child to adiposity. Maternal obesity is associated with increased inflammation in the placenta as well, including NF- κ B activation and macrophage infiltration, which may induce epigenetic changes in the placenta and fetus that affect immune system development in the offspring. This concept falls under the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) framework, which posits that early environmental conditions can have lasting effects on disease risk. Epigenetic marks established in utero – such as DNA methylation at specific loci – have been correlated with later adiposity and metabolic profile in the child [41].

Beyond the prenatal period, early infancy and childhood nutrition exert epigenetic effects as well. Rapid infant weight gain and high-protein diets in the first years of life have been linked to differential DNA methylation patterns in genes related to energy balance and inflammation – including the pro-opiomelanocortin gene (POMC), which is involved in satiety signaling. Environmental chemicals

such as endocrine disruptors, as well as psychosocial stress, can likewise alter the epigenome of metabolic tissues and immune cells. Multiple studies have identified associations between epigenetic markers and pediatric obesity phenotypes; meta-analyses, in particular, have identified consistent DNA methylation changes at several genomic loci in blood cells of obese compared to lean children. Profiles of circulating microRNAs – small non-coding RNAs that regulate gene expression post-transcriptionally – differ in obese children: Carolan et al. reported that microRNA-33a and microRNA-33b were upregulated 3-4-fold in obese children compared to non-obese peers [42]. These miR-33 molecules are known to target pathways involved in cholesterol and fatty acid metabolism; their elevation may represent either a compensatory response or a pathogenic mechanism linking obesity to disturbed lipid homeostasis. Additional microRNAs – including miR-122 and miR-146b – have been proposed as biomarkers reflecting inflammation and insulin sensitivity in youth [43].

Some epigenetic changes may be reversible with targeted interventions. Weight loss in children has been shown to partially normalize obesity-associated DNA methylation changes and microRNA levels. Exercise in adolescence can beneficially modulate epigenetic marks in muscle and adipose tissue related to insulin signaling. Evidence from animal models and human cohorts suggests that improvements in maternal nutrition and metabolism – such as treatment of gestational diabetes and adequate micronutrient supplementation – can result in healthier epigenetic profiles in offspring. These findings offer hope that breaking the cycle of intergenerational obesity and MetS may be achievable through early preventive measures [44].

Epigenetic mechanisms thus serve as a bridge between early-life environmental exposures and the later development of metabolic syndrome. They help explain why, even among children with similar genetic predispositions, those with adverse early-life environments – characterized by overnutrition, inflammation, and psychosocial stress – have a higher propensity to develop Met S. Ongoing research continues to unravel specific epigenetic markers as both predictors of risk and potential targets for intervention, including pharmacological agents that modify epigenetic enzymes and lifestyle interventions timed to critical developmental windows [45].

The relationship between metabolic regulation and immune function is bidirectional and deeply intertwined – a fact particularly evident in the context of metabolic syndrome. In children, whose immune systems are still developing, the impact of metabolic disturbances on immunity, and vice versa, can shape health trajectories for decades. Obesity and its metabolic sequelae constitute a state of chronic immune activation – sterile inflammation in the absence of infection – that is directed at restoring homeostasis but instead contributes to pathology [46]. The term «immunometabolic setpoint» has been used to describe how the body establishes a new equilibrium in obesity: immune cells adapt to an environment of excess nutrients by altering their energy utilization and

activation state, while metabolic tissues adapt to persistent inflammation by becoming insulin resistant [47]. This aberrant setpoint underlies Met S. Under conditions of energy excess, immune cells such as macrophages shift to glycolytic metabolism – a hallmark of inflammatory activation – thereby producing cytokines that impair insulin signaling. Concurrently, insulin-resistant tissues emit distress signals – including free fatty acids and reactive oxygen species – that further activate immune cells. A feed-forward loop between metabolic stress and immune signaling is thus established.

Pediatric studies illustrate several of these interactions. In one cohort, higher systemic IL-6 levels in obese adolescents were associated with lower expression of insulin receptors on mononuclear cells and adipose tissue, linking an immune mediator to a metabolic effect [48]. Another study found that the degree of glycemic control in obese youth with impaired glucose tolerance correlated with T-cell cytokine profiles, suggesting that hyperglycemia itself can skew immune responses. The presence of metabolic syndrome in children has been correlated with reduced gut microbiome diversity and altered microbial metabolites – such as short-chain fatty acids – that influence both metabolism and immune education [49].

Childhood represents a plastic period for both metabolic and immune systems. Positive interventions – including improved diet quality, physical activity, and adequate sleep – have been shown not only to improve metabolic parameters but also to reduce inflammatory markers and normalize immune cell distributions [50]. A 12-week exercise program in obese adolescents, for example, can increase anti-inflammatory cytokines such as IL-10, reduce pro-inflammatory monocytes, and improve NK cell function, concurrently with reductions in visceral fat. These findings reinforce the concept that targeting immunometabolic inflammation at an early stage can alter disease trajectory. Chronic psychosocial stress in childhood, which activates stress hormone pathways, has been linked to central fat deposition and a higher inflammatory burden, potentially seeding MetS via immune mechanisms [51].

Developmental timing is central to these interactions. As noted, immune system maturation – from the neonatal Th2-skewed profile toward a balanced immune repertoire – overlaps with the period during which a significant proportion of children begin to accumulate excess weight, such as during the adiposity rebound in early childhood. Obesity developing during this critical window may durably shift the patterning of immune responses toward a pro-inflammatory profile. This may partly explain why adolescent-onset type 2 diabetes can follow a more aggressive clinical course than adult-onset disease – the immune-metabolic crosstalk has been perturbed earlier and sustained over a longer proportion of that individual's life. The presence of MetS in childhood may accelerate immunological aging, or inflammaging, as low-grade inflammation drives cellular senescence in the immune system [52].

Several specific immune-metabolic intersections merit consideration. Adipose tissue Tregs normally

restrain inflammation and promote insulin sensitivity; their reduction in childhood obesity removes a critical check on metabolic inflammation. B cells in obesity can produce autoimmune-like antibodies against modified self-antigens – such as oxidized low-density lipoprotein (LDL) – thereby linking dyslipidemia to immune activation. The liver's Kupffer cells, resident macrophages that become activated in insulin-resistant states, contribute to hepatic inflammation; non-alcoholic fatty liver disease in children is now considered the hepatic manifestation of MetS, driven by immune cell recruitment to the liver. Each organ system implicated in MetS – adipose tissue, liver, muscle, pancreas, and vasculature – exhibits an immunometabolic dialog in which immune cells respond to metabolic stress and, in turn, exacerbate or modulate that stress [53,54].

The pediatric immune and metabolic systems do not operate in isolation; they constitute a coupled axis. Current research demonstrates that chronic inflammation and immune dysregulation are not merely byproducts of pediatric MetS but fundamental drivers of its development. Effective interventions may therefore need to be two-pronged, targeting both the improvement of metabolic parameters and the restoration of healthy immune function. As understanding in this area advances, new therapeutic possibilities emerge – including the use of anti-inflammatory agents or nutraceuticals such as omega-3 fatty acids, which exert immune-modulating effects, as adjuncts to lifestyle modification in high-risk obese youth. Identifying immunological and biomolecular markers in childhood – such as cytokine profiles or specific epigenetic signatures – could improve early identification of children at risk of developing severe MetS, enabling more timely and personalized intervention [55].

Conclusion

Metabolic syndrome in children is a multifactorial condition arising from complex interactions among excess nutrition, genetic predisposition, and immune system dysregulation. Contemporary evidence highlights that inflammation and immune dysregulation are central to the pathogenesis of pediatric Met S. In an obese child, adipose tissue becomes an immune organ that secretes cytokines and recruits immune cells, leading to insulin resistance and organ damage. Molecular pathways – ranging from TLR4/NF- κ B activation by lipids to NLRP3 inflammasome-driven IL-1 β release – generate a state of chronic inflammation that underlies every component of MetS, including glucose intolerance, hypertension, and dyslipidemia. Genetic factors such as FTO variants may establish a predisposition by increasing the propensity for adiposity or heightened inflammatory responses, while epigenetic modifications – shaped by maternal and early-life influences – modulate gene expression in ways that can either protect against or predispose a child to Met S. MetS is increasingly characterized as an immunometabolic disorder: an inappropriate inflammatory response to caloric excess and sedentary lifestyle, superimposed on individual genetic and epigenetic backgrounds.

These insights into the immunological and biomolecular foundations of pediatric MetS have practical implications.

They suggest that effective prevention and treatment should incorporate strategies to reduce inflammation – such as improving diet quality to lower gut endotoxemia and provide anti-inflammatory nutrients, encouraging physical activity for its anti-inflammatory effects on adipose tissue and muscle, and potentially using pharmacological agents that target inflammatory pathways – including IL-1 antagonists or inhibitors of NF- κ B activation – in the highest-risk youth. These findings equally highlight the importance of early-life interventions: optimizing maternal health and nutrition, promoting breastfeeding, and avoiding rapid weight gain in infancy may establish an epigenome and microbiome that confer resistance to the development of Met S.

Research is ongoing into pediatric-specific aspects of MetS, including how the maturing immune system may offer unique opportunities for resetting the immunometabolic balance. As the mechanisms by which inflammation and metabolism co-evolve in a child with MetS become better understood, more nuanced approaches to risk prediction emerge – encompassing inflammatory biomarkers and epigenetic testing for early MetS – alongside innovative interventions that extend beyond dietary restriction and increased physical activity to address the inflammatory overdrive of the immune system. Such integrated approaches are essential to mitigating the growing epidemic of pediatric metabolic syndrome and reducing its progression to serious adult disease.

Prospects for Further Research. Further research should prioritize large-scale, multicenter longitudinal studies aimed at identifying early immunological and biomolecular predictors of metabolic syndrome progression in children. Particular attention should be directed toward epigenetic regulation, gut microbiota-immune system interactions, and the role of chronic low-grade inflammation in metabolic programming.

The integration of multi-omics approaches – encompassing genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics – may yield deeper insights into individualized risk stratification and personalized therapeutic strategies. Future investigations should explore targeted immunomodulatory interventions and preventive strategies aimed at modifying inflammatory pathways in pediatric populations at high risk for metabolic syndrome.

Author Contributions: All authors contributed substantially to the conception and design of the study. Conceptualization – Mukhamedova Shakhnoza; Literature review and data analysis – Ganiyeva Shakhzoda; Drafting of the manuscript – Boboyeva Ogiloy; Critical revision of the manuscript for important intellectual content – Hayotova Dilafruz; Final approval of the version to be published – All authors. All authors agree to be accountable for all aspects of the work and have approved the final manuscript.

Conflict of Interest. The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Funding. This research received no external funding.

References:

1. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299-306. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x> PMID: 17850473.
2. 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(55)):126-38. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.20>
3. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(2):71-80. DOI: <http://doi.org/10.1089/met.2012.0122> PMID: 23249214.
4. Magnusson CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010;122(16):1604-11. DOI: <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940809> PMID: 20921439; PMCID: PMC3388503.
5. Jiang Z, Tabuchi C, Gayer SG, Bapat SP. Immune dysregulation in obesity. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2025 Jan 24;20(1):483-509. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051222-015350>
6. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):923-34. DOI: <http://doi.org/10.1038/nri2449> PMID: 19029988; PMCID: PMC2814543.
7. Inoyatova FI, Yusupalieva GA, Begmanov RB, Bekimbetov KN, Akhralov SF. Possibilities of modern echography technologies in the diagnostics of chronic viral hepatitis in children. *International Journal of Pharmaceutical Research (09752366)*. 2020;12(3):4040-3. DOI: <http://doi.org/10.31838/ijpr/2021.13.01.595>
8. Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, Hardy DB. Developmental origins of metabolic diseases. *Physiol Rev*. 2021;101(3):739-95. DOI: <http://doi.org/10.1152/physrev.00002.2020> PMID: 33270534; PMCID: PMC8526339.
9. Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome-a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(1):12-24. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41366-020-00713-1> PMID: 33208861; PMCID: PMC7752760.
10. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*. 2013;2013:139239. DOI: <http://doi.org/10.1155/2013/139239> PMID: 24455420; PMCID: PMC3881510.
11. Accacha S, Barillas-Cerritos J, Srivastava A, Ross F, Drewes W, Gulkarov S, De Leon J, Reiss AB. From childhood obesity to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and hyperlipidemia through oxidative stress during childhood. *Metabolites*. 2025 Apr 24;15(5):287. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo15050287>
12. Bielach-Bazyluk A, Bossowski F, Skorupska M, Mysliwiec H, Bossowski AT, Flisiak I. Psoriasis in Obese Adolescents with Diabetes – From Common Molecular Background to Vicious Circle of Metabolic Syndrome – Case Report and Review of Literature. *Cells*. 2025 Apr 17;14(8):610. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14080610>
13. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347-55. DOI: <http://doi.org/10.1194/jlr.M500294-JLR200> PMID: 16150820.
14. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-84. DOI: <http://doi.org/10.1172/JCI29881> PMID: 17200717; PMCID: PMC1716210.
15. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494-505. DOI: <http://doi.org/10.1172/JCI26498> PMID: 16691291; PMCID: PMC1459069.
16. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.7678183> PMID: 7678183.
17. Mukhamedova S, Ganieva S, Rustamov B, Murtazayeva Z. Features of immunological blood markers in premature newborns. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2025;15(2(56)):73-8. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.2.56.2025.10>
18. Ganieva ShSh, Ergasheva MU, Panoev KhSh. Immuno-inflammatory markers of syntropic cardiovascular diseases. *Medical Immunology*. 2023;25(4):933-8. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IIM-2763> (in Russian)
19. Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Mol Metab*. 2016;6(2):174-84. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.12.001> PMID: 28180059; PMCID: PMC5279903.
20. Zhang B, Shi H, Cai W, Yang B, Xiu W. Metabolic syndrome in children and adolescents: definitions, epidemiology, pathophysiology, interventions, and challenges. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1512642. DOI: <http://doi.org/10.3389/fendo.2025.1512642> PMID: 40568560; PMCID: PMC12187684.
21. Song Y, Li S, Liu H, Liu X, Li J, Wang Y, et al. Higher risk of metabolic syndrome in children and adolescents and polymorphisms in the fat mass and obesity-associated gene: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2025. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41390-025-04020-1> PMID: 40169741.
22. Frăsinariu OE, Lupu VV, Trandafir LM, Streanga V, Jechel E, Bararu-Bojan I, et al. Metabolic syndrome therapy in pediatric age – between classic and modern. From diets to pipeline drugs. *Front Nutr*. 2024;11:1475111. DOI: <http://doi.org/10.3389/fnut.2024.1475111> PMID: 39723164; PMCID: PMC11669255.
23. Nicoară DM, Munteanu AI, Scutca AC, Mang N, Juganaru I, Brad GF, et al Assessing the Relationship between Systemic Immune-Inflammation Index and Metabolic Syndrome in Children with Obesity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8414. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms24098414> PMID: 37176120; PMCID: PMC10179406.
24. Kim KE, Cho YS, Baek KS, Li L, Baek KH, Kim JH, et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels as a biomarker of obesity-related insulin resistance in adolescents. *Korean J Pediatr*. 2016;59(5):231-8. DOI: <http://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.5.231> PMID: 27279888; PMCID: PMC4897159.
25. Rainone V, Schneider L, Saulle I, Ricci C, Biasin M, Al-Daghri NM, et al. Upregulation of inflammasome activity and increased gut permeability are associated with obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(6):1026-33. DOI: <http://doi.org/10.1038/ijo.2016.26> PMID: 26876434.
26. Carolan E, Hogan AE, Corrigan M, Gaotswe G, O'Connell J, Foley N, et al. The impact of childhood obesity on inflammation, innate immune cell frequency, and metabolic microRNA expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):E474-8. DOI: <http://doi.org/10.1210/jc.2013-3529> PMID: 24423308.

27. Koller AM, Săsăran MO, Mărginean CO. The Role of Gut Microbiota in Pediatric Obesity and Metabolic Disorders: Insights from a Comprehensive Review. *Nutrients*. 2025;17(11):1883. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu17111883> PMID: 40507152; PMCID: PMC12158192.
28. Cabiati M, Guiducci L, Randazzo E, Casieri V, Federico G, Del Ry S. Circulating and Exosomal microRNA-33 in Childhood Obesity. *Biomedicines*. 2023;11(8):2295. DOI: <http://doi.org/10.3390/biomedicines11082295> PMID: 37626791; PMCID: PMC10452681.
29. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011;17(2):179-88. DOI: <http://doi.org/10.1038/nm.2279> PMID: 21217695; PMCID: PMC3076025.
30. Wen H, Ting JP, O'Neill LA. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases – did Warburg miss inflammation? *Nat Immunol*. 2012;13(4):352-7. DOI: <http://doi.org/10.1038/ni.2228> PMID: 22430788; PMCID: PMC4090390.
31. Sah AK, Afzal M, Elshaikh RH, Abbas AM, Shalabi MG, Prabhakar PK, et al. Innovative strategies in the diagnosis and treatment of liver cirrhosis and associated syndromes. *Life*. 2025;15(5):779. DOI: <https://doi.org/10.3390/life15050779>
32. Jorquera G, Russell J, Monsalves-Álvarez M, Cruz G, Valladares-Ide D, Basualto-Alarcón C, et al. NLRP3 Inflammasome: Potential Role in Obesity Related Low-Grade Inflammation and Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3254. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms22063254> PMID: 33806797; PMCID: PMC8005007.
33. Romeo M, Silvestrin A, Senese G, Di Nardo F, Napolitano C, Vaia P, Coppola A, Federico P, Dallio M, Federico A. From «Traditional» to «Trained» Immunity: Exploring the Novel Frontiers of Immunopathogenesis in the Progression of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Biomedicines*. 2025 Aug 18;13(8):2004. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13082004>
34. Vukovic R, Dos Santos TJ, Ybarra M, Atar M. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:865. DOI: <http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00865> PMID: 31920976; PMCID: PMC6914809.
35. Luo Y, Luo D, Li M, Tang B. Insulin Resistance in Pediatric Obesity: From Mechanisms to Treatment Strategies. *Pediatr Diabetes*. 2024;2024:2298306. DOI: <http://doi.org/10.1155/2024/2298306> PMID: 40302954; PMCID: PMC12016791.
36. Zhang Q, Kong B, Zhou Z, Liu F, Wen E, Lin B, et al. Association between systemic immune-inflammation index and central obesity in pediatric populations: a cross-sectional and cohort study. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1546612. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1546612>
37. Zaki ME, ElGebaly H, Hassan M, Elbatrawy SR, Yousef W, Ismail AS, et al. Serum Chemerin and Apelin Levels in Obese Children: Relation to Endothelial Function and Inflammation from a Cross-sectional Case–Control Study. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10(B):1547-54. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9935>
38. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalet V. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5887. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms21165887> PMID: 32824322; PMCID: PMC7460646.
39. Misch M, Puthanveetil P. The Head-to-Toe Hormone: Leptin as an Extensive Modulator of Physiologic Systems. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5439. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms23105439>
40. Öner-İyidoğan Y, Koçak H. Interaction of fetuin-A with obesity related insulin resistance and diabetes mellitus. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2025 Apr 30;50(2):170-82. DOI: <https://doi.org/10.1515/tjb-2024-0235>
41. Martí A, Martínez I, Ojeda-Rodríguez A, Azcona-Sanjulian MC. Higher Lipopolysaccharide Binding Protein and Chemerin Concentrations Were Associated with Metabolic Syndrome Features in Pediatric Subjects with Abdominal Obesity during a Lifestyle Intervention. *Nutrients*. 2021;13(2):289. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu13020289> PMID: 33498461; PMCID: PMC7909441.
42. Nier A, Brandt A, Baumann A, Conzelmann IB, Özel Y, Bergheim I. Metabolic Abnormalities in Normal Weight Children Are Associated with Increased Visceral Fat Accumulation, Elevated Plasma Endotoxin Levels and a Higher Monosaccharide Intake. *Nutrients*. 2019;11(3):652. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu11030652> PMID: 30889844; PMCID: PMC6470572.
43. Cho KY. Association of gut microbiota with obesity in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr*. 2023;66(4):148-54. DOI: <http://doi.org/10.3345/cep.2021.01837> PMID: 36397257; PMCID: PMC10080385.
44. Luo Y, Li M, Luo D, Tang B. Gut Microbiota: An Important Participant in Childhood Obesity. *Adv Nutr*. 2025;16(2):100362. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100362> PMID: 39733798; PMCID: PMC11786877.
45. Goyal D, Limesand SW, Goyal R. Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease. *J Endocrinol*. 2019;242(1):T105-19. DOI: <http://doi.org/10.1530/JOE-19-0009> PMID: 31091503.
46. Denizli M, Capitano ML, Kua KL. Maternal obesity and the impact of associated early-life inflammation on long-term health of offspring. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:940937. DOI: <http://doi.org/10.3389/fcimb.2022.940937> PMID: 36189369; PMCID: PMC9523142.
47. Sureshchandra S, Wilson RM, Rais M, Marshall NE, Purnell JQ, Thornburg KL, et al. Maternal Pregravid Obesity Remodels the DNA Methylation Landscape of Cord Blood Monocytes Disrupting Their Inflammatory Program. *J Immunol*. 2017;199(8):2729-44. DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.1700434> PMID: 28887432; PMCID: PMC7384891.
48. Iwata H, Miyashita C, Yamaguchi T, Ikeda A, Miura R, Minatoya M, et al. Childhood obesity and DNA methylation in an epigenome-wide association study: findings from the Hokkaido Birth Cohort. *Clin Epigenetics*. 2025;18(1):7. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13148-025-02022-8> PMID: 41327469; PMCID: PMC12777100.
49. Llauradó-Pont J, Stratakis N, Fiorito G, Handakas E, Neumann A, Barros H, et al. A meta-analysis of epigenome-wide association studies of ultra-processed food consumption with DNA methylation in European children. *Clin Epigenetics*. 2025;17(1):3. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13148-024-01782-z> PMID: 39773758; PMCID: PMC11706074.
50. Maguolo A, Jönsson J, Perfilyev A, Vaag A, Malchau Carlsen E, Nørgaard K, et al. Insulin levels at 18-20 gestational weeks in pregnant women with obesity are associated with newborn abdominal fat deposition and DNA methylation in cord blood. *Clin Epigenetics*. 2025;17(1):123. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13148-025-01923-y> PMID: 40646607; PMCID: PMC12255083.
51. Louise J, Deussen AR, Koletzko B, Owens J, Saffery R, Dodd JM. Effect of an antenatal diet and lifestyle intervention and maternal BMI on cord blood DNA methylation in infants of overweight and obese women: The LIMIT Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269723. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0269723> PMID: 35749371; PMCID: PMC9231808.
52. Lacagnina S. The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Am J Lifestyle Med*. 2019;14(1):47-50. DOI: <http://doi.org/10.1177/1559827619879694> PMID: 31903081; PMCID: PMC6933571.
53. Clarke M, Mathew SM, Giles LC, Pena AS, Barr IG, Richmond PC, et al. A Prospective Study Investigating the Impact of Obesity on the Immune Response to the Quadrivalent Influenza Vaccine in Children and Adolescents. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(5):699. DOI: <http://doi.org/10.3390/vaccines10050699> PMID: 35632458; PMCID: PMC9142924.

54. Huang JY, Kaur BP, Seth D, Pansare MV, Kamat D, McGrath E, et al. 908 Can obesity alter the immune response to childhood vaccines? J Allergy Clin Immunol. 2019;143(2):AB299.
55. Vitoratou DI, Milas GP, Korovessi P, Kostaridou S, Koletsis P. Obesity as a risk factor for severe influenza infection in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr. 2023;182(1):363-74. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00431-022-04689-0> PMID: 36369400; PMCID: PMC9652042.

СУЧАСНІ ІМУНОЛОГІЧНІ ТА БІОМОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ

Ш. Мухамедова, Ш. Ганієва, О. Бобоєва, Д. Хайотова

**Бухарський державний медичний інститут
(м. Бухара, Республіка Узбекистан)**

Резюме.

Метаболічний синдром у дітей – це багатофакторне захворювання, що характеризується ожирінням, резистентністю до інсуліну та іншими кардіометаболічними факторами ризику. У патогенезі метаболічного синдрому задіяні складні імунологічні та біомолекулярні механізми. Хронічне, слабо виражене запалення та порушення регуляції імунної системи є основними факторами, що сприяють резистентності до інсуліну та судинній дисфункції. Ключові молекулярні сигнальні шляхи, зокрема каскад ядерного фактору-каппа В (NF-κB) та інфламасому NLRP3, аномально активуються в жировій тканині, пов'язуючи надлишок поживних речовин із запальними реакціями. Toll – подібний рецептор 4 (TLR4) служить найважливішим висхідним датчиком, який пов'язує сигналізацію вродженого імунітету з метаболічним стресом, запускаючи активацію NF-κB і сприяючи резистентності до інсуліну, викликаній жирними кислотами. Ця стійка активація вродженого імунітету призводить до підвищеної продукції прозапальних цитокінів (наприклад, TNF-α, IL-1β) і змінює профіль адипокінів. Рівень лептину підвищується, а адипонектину знижується, що спричиняє дисбаланс та посилює субклінічне запалення та резистентність до інсуліну. Генетична схильність, така як поліморфізм в імунорегуляторних генах (наприклад, NLRP3, STAT3), і епігенетичні модифікації (індуковані дією зміни метилювання ДНК і експресії генів) також впливають на ці імунно-метаболічні взаємодії. Нові дані, отримані в педіатричній популяції, підкреслюють, що перехресні імунометаболічні перешкоди, включаючи інфільтрацію макрофагами жирової тканини і передачу сигналів адипокінів, сприяють ранньому розвитку метаболічного синдрому. Розуміння цих механізмів забезпечує основу для виявлення біомаркерів та розробки цілеспрямованих заходів для запобігання або пом'якшення наслідків метаболічного синдрому в дітей та його довгострокових кардіометаболічних ускладнень.

Ключові слова: метаболічний синдром у дітей; хронічне запалення; порушення імунної регуляції; імунометаболізм; епігенетика; адипокіни.

Contact Information:

Shakhnoza Mukhamedova – Doctor of Medical Sciences (DSc), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 2, Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Republic of Uzbekistan)
e-mail: 1986neonatalog@gmail.com; shaxnoza_mukhamedova@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7874-4275>

Shakhzoda Ganiyeva – Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor of the Department of Pediatrics No. 2, Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Republic of Uzbekistan)

e-mail: doctor.ganiyeva@gmail.com; shaxzoda_ganiyeva@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6090-1394>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58532974400>

Ogiloy Boboyeva – Assistant of the Department of Pediatrics No. 2, Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Republic of Uzbekistan)

e-mail: boboyeva.ogiloy@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9535-152X>

Dilafroz Hayotova – PhD, Senior Lecturer at the Department of German Philology, Bukhara State University (Bukhara, Republic of Uzbekistan)

e-mail: d.z.hayotova@buxdu.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4975-9179>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/LZI-0011-2025>

Контактна інформація:

Мухамедова Шахноза – доктор медичних наук (DSc), доцент, завідувач кафедри педіатрії № 2, Бухарський державний медичний інститут (м. Бухара, Республіка Узбекистан)

e-mail: 1986neonatalog@gmail.com; shaxnoza_mukhamedova@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7874-4275>

Ганієва Шахзода – доктор медичних наук (DSc), професор кафедри педіатрії № 2, Бухарський державний медичний інститут (м. Бухара, Республіка Узбекистан)

e-mail: doctor.ganiyeva@gmail.com; shaxzoda_ganiyeva@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6090-1394>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58532974400>

Бобоєва Огілой – асистент кафедри педіатрії № 2, Бухарський державний медичний інститут (м. Бухара, Республіка Узбекистан)

e-mail: boboyeva.ogiloy@bsmi.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9535-152X>

Хайотова Ділафруз – кандидат філологічних наук, старший викладач кафедри німецької філології Бухарського державного університету (м. Бухара, Республіка Узбекистан)

e-mail: d.z.hayotova@buxdu.uz

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4975-9179>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/LZI-0011-2025>

Received by the editorial office: 04 November 2025.

Approved for publication: 23 February 2026.

Published: 27 March 2026.



ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК:616-008.9:577.124]-053.31-056.7

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.34

ВРОДЖЕНА ГАЛАКТОЗЕМІЯ В ПРАКТИЦІ НЕОНАТОЛОГА (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

І. І. Редько¹, А. Ю. Лобанов², Ю. Б. Токарєва²

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет¹,
КНП «Територіальне медичне об'єднання «Здорова родина»»
Запорізької обласної ради²
(м. Запоріжжя, Україна)

Резюме.

Актуальність проблеми полягає у високому ступені можливого летального наслідку та інвалідизації немовлят з вродженою галактоземією, незважаючи на впровадження в Україні розширеного неонатального скринінгу.

Мета роботи – на власному клінічному досвіді продемонструвати сучасний стан даної проблеми в умовах обмеженого досвіду роботи лікарів-неонатологів з рідкісною патологією у новонароджених.

Матеріал та методи дослідження. В основу дослідження покладено обстеження та лікування новонародженого з класичною формою вродженої галактоземії. Комплекс діагностичних заходів включав: клінічні, біохімічні, бактеріологічні дослідження, інструментальні: рентгенографія органів грудної клітки, ультразвукові дослідження, доплерографія, обстеження очного дна, патогістологічні дослідження. Всі обстеження проведено з дотриманням принципів біоетики.

Результати дослідження. У статті представлено випадок вродженої галактоземії I типу (класична форма) з тяжким перебігом та летальним виходом. Дитина народилася доношеною у жінки 38 років з обтяженим соматичним та акушерським анамнезом, шляхом кесаревого розтину. Особливістю клінічного перебігу вродженої галактоземії в даному клінічному випадку є це задовільний стан дитини від народження, впродовж перших 6 днів життя перебувала у відділенні сумісно з матір'ю. Серед клінічних симптомів спостерігали жовтяницю з 4-ї доби життя на фоні вільного грудного вигодовування. На 4-у добу проведений розширений неонатальний скринінг (21 спадкова хвороба). Жовтяниця (з непрямою гіпербілірубінемією) в динаміці зростала, незважаючи на проведення фототерапії. З 7-ї доби життя спостерігали негативну динаміку загального стану новонародженого за рахунок інтоксикації зі зростанням гіпербілірубінемії, гепатомегалією, значними неврологічними порушеннями (гіпотонія, гіпорексія), у зв'язку з чим дитина була переведена у відділення інтенсивного догляду та другого етапу виходжування новонароджених. На 9-у добу життя у зв'язку з появою геморагічного синдрому, погіршенням біохімічних показників крові (підвищені рівні кон'югованого білірубіну та печінкових трансаміназ) дитина переведена у відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, де проводилося відповідне лікування. Клінічний діагноз: Геморагічна хвороба, рання форма. Перинатальна інфекція. Гемолітична жовтяниця. На 13-у добу при огляді очного дна було виявлено крововиливи у склоподібне тіло лівого ока. На 14-у добу життя отримано позитивний результат неонатального скринінгу на галактоземію I типу, проведений повторний скринінг. Незважаючи на комплексну терапію, негативна динаміка зростала за рахунок прогресування проявів інтоксикації, дихальних розладів, неврологічної симптоматики, ознак ДВЗ-синдрому та на 14-у добу життя була констатована біологічна смерть дитини. Вроджена галактоземія у даному випадку підтверджена патологоанатомічним дослідженням та повторним позитивним результатом скринінгу.

Висновки. Враховуючи неспецифічність дебютних симптомів класичної форми вродженої галактоземії та десятиденний термін отримання результатів обстеження на галактоземію при неонатальному скринінгу, практичні неонатологи мають можливість запідозрити хворобу на підставі наявності прогресуючої жовтяниці (з високою гіпербілірубінемією), гепатомегалії з високим рівнем печінкових трансаміназ, порушень згортання крові, крововиливів у склоподібне тіло та негайно перевести дитину на безгалактозну/безлактозну суміш до отримання результатів скринінгу.

Ключові слова: вроджена галактоземія; новонароджені; неонатальний скринінг; клінічні прояви.

Вступ

Галактоземія – це спадкове захворювання обміну вуглеводів, в основі якого лежать мутації генів ферментів, які беруть участь у метаболізмі галактози. Під терміном «галактоземія» розуміють групу з трьох спадкових аутосомно-рецесивних захворювань, при яких спостерігається вроджена недостатність одного з 3-х ферментів: галактозо-1-фосфатуридинтрансфери (GALT), галактокінази (GALK), уридиндифосфатгалактозо-4-епімерази (GALE), які в нормі беруть участь у ланцюгу реакцій перетворення галактози на глюкозу. Внаслідок мутацій у генах ферментів в організмі хворого накопичуються надлишки галактози та її метаболітів, що призводить до тяжкого ураження

печінки, нервової системи, катаракти, порушень згортання крові, септичних ускладнень [1, 2, 3].

Найбільш тяжкою та найпоширенішою формою вродженої галактоземії є класична галактоземія (КГ), яка виникає внаслідок дефіциту ферменту GALT. Ген, який кодує фермент GALT, розташований на хромосомі 9p13, включає близько 4,3 кБ ДНК, складається з 11 екзонів. На сучасному етапі визначено 336 мутацій у гені GALT. Характер мутацій та їх поєднання в гені впливають на резидуальну активність ферменту GALT [2, 3, 4].

Клінічно описані форми КГ: у вигляді дуже тяжкого перебігу (з дефіцитом GALT < 1%), яка без своєчасної діагностики та лікування закінчується летально, та

м'яка форма (варіант Дуарте) з легким або безсимптомним перебігом (дефіцит GALT 10-25%). Частота виявлення КГ у населення різних етнічних популяцій варіабельна, в середньому – 1:40000-60000 новонароджених [4, 5, 6].

Захворювання зазвичай маніфестує в перші дні або тижні життя дитини та за відсутності лікування швидко прогресує з фатальним кінцем. На тлі грудного вигодовування у новонародженого виникають блювання, діарея, м'язова гіпотонія, млявість. У динаміці захворювання виникає і прогресує ураження печінки, що супроводжується жовтяницею, гепатомегалією, нерідко кровоточивістю внаслідок гіпокоагуляції. У перші дні після народження виявляють крововиливи у склоподібне тіло або катаракту. За результатами лабораторних досліджень виявляють підвищення активності печінкових трансаминаз, фракцій білірубину (некон'югована гіпербілірубінемія, що на пізніх стадіях трансформується у кон'юговану), гіпоглікемію, гіпоальбумінемію, знижений синтез VIII фактора згортання крові, нерідко виявляють гіперхлоремічний метаболічний ацидоз, гіпофосфатемію, генералізовану гіпераміноацидурию, що свідчить про вторинну дисфункцію каналців нирок. Загальні зміни у периферичній крові на тлі підвищення рівня С-реактивного білка та позитивного рівня прокальцитоніну є критерієм приєднання сепсису (частіше спричинений грам-позитивними мікроорганізмами). У дітей, які виживають, виникає хронічна печінкова недостатність, тяжке ураження нервової системи, виражена затримка психомоторного розвитку, що призводить до глибокої інвалідизації та зменшення тривалості життя [1, 4, 5, 7].

Галактоземія – друге орфанне метаболічне захворювання після фенілкетонурії, яке почали виявляти під час масового неонатального скринінгу у 60-ті роки ХХ ст. у США та багатьох країнах Європи. Золотий стандарт лабораторної діагностики при КГ – визначення активності ферменту GALT в еритроцитах крові хворого [8, 9].

В Україні з жовтня 2022 року галактоземія І типу (КГ) включена в програму розширеного неонатального скринінгу (РНС) з отриманням результатів скринінгу тільки через 10 днів, тому на сучасному етапі питання ранньої діагностики та лікування КГ залишаються актуальними через неспецифічність дебютних симптомів. Діагноз захворювання не завжди виставляється своєчасно. Діти лікуються у відділеннях з помилковими діагнозами: сепсис, міліарний цироз печінки, гострі розлади харчування, затяжна жовтяниця новонароджених. Диференціальну діагностику галактоземії необхідно проводити також із гемолітичною хворобою новонароджених, цитомегалією, вродженим токсоплазмозом, спадковими гіпербілірубінеміями (наприклад, Кріглера-Найяра), гангліозидами.

Єдиним методом етіопатогенетичного лікування КГ є лікувальна дієта з виключенням галактози та лактози з раціону харчування дитини. Своєчасно призначена безгалактозна/безлактозна суміш новонародженому запобігає виникненню небезпечних для життя станів у неонатальному періоді, запобігає смерті дитини,

зменшує ймовірність виникнення віддалених наслідків у вигляді ураження нервової системи [2, 8].

У статті представлено власний випадок спостереження за дитиною з КГ, який закінчився летальним виходом. Новонароджена дитина (хлопчик) від 3-ї бажаної вагітності, других пологів. Перша вагітність – штучний аборт; 2-а – самовільні пологи живою доношеною дитиною. Батьки дитини у зареєстрованому шлюбі. Вік матері 38 років. Шкідливі звички заперечує. Спадковість не обтяжена. В анамнезі у жінки: хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, ожиріння, гіпотиреоз, хронічна артеріальна гіпертензія (з 2022 р. – гіпотензивну терапію на постійній основі до вагітності не приймала); операції – флеботомія, апендектомія; у дитинстві – менінгіт.

Обтяжений перебіг даної вагітності: в терміні 4-5 тижнів перебувала на лікуванні та обстеженні у гінекологічному відділенні з діагнозом хронічна артеріальна гіпертензія. Діагнози під час вагітності: гіпертонічна хвороба з переважним ураженням серця без застійної СН; хронічна обструктивна хвороба легень II ст; аутоімунний тиреоїдит, гіпертрофічна форма. Гіпотиреоз, субкомпенсація. Ожиріння III ст.

У терміні 35 тижнів вагітності госпіталізована у відділення анестезіології та інтенсивної терапії з гіпертензивною кризою. У терміні 37 тижнів при УЗД з доплерометрією визначено поперечне положення плоду; високорезистентний кровообіг в артеріях пуповини з наявністю нульових кровотоків, БФП 4 бали. Проведений консилиум дав заключення щодо розродження шляхом кесаревого розтину, враховуючи розвиток дистресу плоду у вагітної з важкою екстрагенітальною патологією, поперечне положення плоду.

В умовах операційної (обладнаної для прийняття передчасних пологів) шляхом кесарева розтину з приводу косого положення плоду народився живий доношений (37 тиж.) хлопчик вагою 2940 г, зріст 50 см, обвід голови 34 см, обвід грудей 33 см. Дитина оцінена на 8/8 балів за шкалою Апгар. Первинні реанімаційні заходи не проводилися.

Стан від народження розцінювався як задовільний, дитина перебувала у відділенні сумісного перебування з матір'ю протягом 6 днів. Дитина знаходилася на вільному грудному вигодовуванні з додаванням стандартної суміші за потребою. На 3-ю добу життя проведений РНС (21 хвороба).

З 4-ї доби життя спостерігали появу жовтяниці з гіпербілірубінемією за рахунок непрямого білірубину (загальний білірубін 323,4 мкмоль/л, непрямий 309 мкмоль/л, прямий 13,7 мкмоль/л), проводилася фототерапія. Неврологічний статус відповідав гестаційному віку. В динаміці рівень білірубину знизився незначно, загальний аналіз крові у межах вікової норми, С-реактивний білок – 2,8 мг/л. Звертає на себе увагу відсутність таких клінічних симптомів як блювання та діарея.

На 7-у добу життя стан дитини з негативною динамікою, важкий за рахунок інтоксикації зі збереженням значної гіпербілірубінемії (підвищення прямої фракції білірубину – 79,2 мкмоль/л), гепатомегалії, зростання

неврологічних порушень (гіпотонія, гіпорексія, у зв'язку з чим дитина переведена до відділення постінтенсивного догляду та другого етапу виходження новонароджених для подальшого дообстеження та лікування.

При поступленні у відділення постінтенсивного догляду стан дитини стабільно важкий, без суттєвих змін. Гемодинаміка була компенсована. Ентеральне навантаження дитина засвоювала, годувалася через зонд. У неврологічному статусі спостерігалися явища помірного церебрального пригнічення. Продовжена фототерапія, призначена антибактеріальна терапія. В динаміці рівень білірубіну залишався досить високим з поступовим зростанням прямої фракції; визначалося підвищення рівня печінкових трансаміназ. Звертав на себе увагу незвичний колір сироватки крові при біохімічному дослідженні – яскраво-зелений. У загальному аналізі крові – зростання запальних змін. За даними коагулограми: показники знижені, АЧТЧ не визначався. Бактеріальні висіви негативні.

Клінічний стан залишався важким, без динаміки. Шкіра субіктерична, бліда з сірим відтінком, незначно виражений акроціаноз, визначаються тривалі кровотечі з місць ін'єкцій. В неврологічному статусі визначалося виражене церебральне пригнічення. На 9-у добу життя дитина переведена у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) з діагнозом: рання форма геморагічної хвороби. За результатами коагулограми – виражена гіпокоагуляція, клінічно у дитини значно підвищилася кровоточивість з місць ін'єкцій, проведена трансфузія свіжозамороженої плазми. У динаміці прояви гіпокоагуляції регресували. За даними коагулограми більшість показників покращились. На 13-у добу при обстеженні очного дна виявлено крововиливи у склоподібне тіло лівого ока.

На 14-ту добу було отримано позитивний результат скринінгу на галактоземію, проведений повторний скринінг. У цей же час у дитини відмічена негативна динаміка за рахунок прогресування неврологічної симптоматики (дистонія, пригнічення свідомості, зригування в невеликому обсязі), наростання дихальних

розладів у вигляді роздування крил носа, диспное, участі допоміжної мускулатури в акті дихання. Стан вкрай важкий, загрозливий для життя за рахунок наростання явищ інтоксикації, прогресування дихальних розладів, ознак дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові (гіпокоагуляція) – легенева кровотеча, дитина переведена на штучну вентиляцію легень (ШВЛ) з високою дотацією кисню, до терапії додані інотропні препарати. Незважаючи на проведення розширених реанімаційних заходів, констатована біологічна смерть. На даному етапі смерть дитини була визнана незворотньою.

Основний клінічний діагноз: Масивна легенева кровотеча, що виникає у перинатальному періоді. Порушення обміну галактози.

Ускладнення: Дихальна недостатність III ст. Серцева недостатність. Печінкова недостатність, неуточнена.

Супутний діагноз: Токсична енцефалопатія, синдром пригнічення центральної нервової системи (ЦНС). Геморагічна хвороба у плода та новонародженого. Рання форма. Інфекція, специфічна для перинатального періоду, неуточнена.

Патологоанатомічний діагноз: Основний: Вроджена галактоземія I типу (класична). Прижиттєвий скринінг дослідження на галактоземію позитивний: субтотальна великоклітинна жирова дистрофія печінки, переважно у центролобулярних та медіальних зонах, вогнищевий некроз гепатоцитів, внутрішньодольковий та каналцевий холестаз, синусоїдальна дилатація, помірна портальна лімфо-макрофагальна інфільтрація.

Ускладнення: Вогнищева двостороння бактеріальна пневмонія (результати бактеріального висіву посмертно – *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*), серозно-геморагічний набряк легень. У лівій нирці дрібне вогнище гнійного запалення. Геморагічний синдром: крововиливи в шкіру, альвеолярно – міжальвеолярні крововиливи. Крововиливи у склоподібне тіло обох очей. Токсична енцефалопатія головного мозку з гіпоксично-ішемічним ураженням. Інволюція тимусу 4 ступеня (рис 1).



Рис. 1. Макропрепарат печінки

При обговоренні представленого клінічного випадку необхідно акцентувати увагу на психологічну підтримку батьків після смерті дитини з тяжкою формою спадкового захворювання та спрямувати в подальшому батьків на медико-генетичне консультування при плануванні вагітності.

Висновки

1. Рання діагностика класичної форми вродженої галактоземії утруднена за рахунок неспецифічних симптомів до отримання результатів розширеного неонатального скринінгу.

2. Запідозрити класичну галактоземію в неонатальному періоді можна на підставі наявності жовтяниці з високою гіпербілірубінемією, без позитивного ефекту при проведенні фототерапії; гепатомегалії з високим рівнем печінкових трансаміназ; порушень згортання крові (гіпокоагуляція) та наявності крововиливів у склоподібне тіло при обстеженні очного дна.

Література:

1. Quelhas D, Kingma SDK, Jonckheere AI, Smeets-Peels CS, Gomes DC, Duro J, et al. Natural history of three late-diagnosed classic Galactosemia patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2024;38:101057. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101057> PMID: 38469096; PMCID: PMC10926220.
2. Scafuri B, Piscosquito S, Giliberti G, Facchiano A, Miner J, Balakrishnan B, et al. Improvement of Mutant Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase (GALT) Activity by FDA-Approved Pharmacochaperones: A Preliminary Study. *Int J Mol Sci.* 2025;26(3):888. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26030888> PMID: 39940658; PMCID: PMC11816840.
3. Katler QS, Stepien KM, Paull N, Patel S, Adams M, Balci MC, et al. A multinational study of acute and long-term outcomes of Type 1 galactosemia patients who carry the S135L (c.404C>T) variant of GALT. *J Inher Metab Dis.* 2022;45(6):1106-17. DOI: <https://doi.org/10.1002/jimd.12556> PMID: 36093991; PMCID: PMC9643640.
4. Almenabawy N, Bahl S, Ostlund AL, Ghai-Jain S, Sosova I, Chan A, et al. Clinical and biochemical phenotypes, genotypes, and long-term outcomes of individuals with galactosemia type I from a single metabolic genetics center in Alberta. *Mol Genet Metab Rep.* 2024;38:101055. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101055> PMID: 38469090; PMCID: PMC10926219.
5. Panis B, Vos EN, Barić I, Bosch AM, Brouwers MCGJ, Burlina A, et al. Brain function in classic galactosemia, a galactosemia network (GalNet) members review. *Front Genet.* 2024;15:1355962. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1355962> PMID: 38425716; PMCID: PMC10902464.
6. Wang YC, Lan LC, Yang X, Xiao J, Liu HX, Shan QW. A case report of classic galactosemia with a GALT gene variant and a literature review. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):352. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04769-0> . PMID: 38778342; PMCID: PMC11110268.
7. Forte G, Buonadonna AL, Pantaleo A, Fasano C, Capodiferro D, Grossi V, et al. Classic Galactosemia: Clinical and Computational Characterization of a Novel GALT Missense Variant (p.A303D) and a Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(24):17388. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242417388> PMID: 38139222; PMCID: PMC10744227.
8. Bailey E, Phan H, Ahmad A, Thomas J, Ames EG, Pritchard AB, et al. Results of the ACTION-Galactosemia Kids Study to Evaluate the Effects of Govorestat in Pediatric Patients with Classic Galactosemia. *J Clin Pharmacol.* 2025;65(5):575-87. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.6170> PMID: 39569553; PMCID: PMC12034909.
9. Міністерство охорони здоров'я. Про впровадження розширеного неонатального скринінгу в Україні. Наказ МОЗ України від 29.03.2023 № 588[Інтернет]. Київ: МОЗ; 2023[цитовано 2026 Лют 26]. Цитовано: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-29032023--588-pro-vprovadzhennja-rozshirenogo-neonatalnogo-skriningu-v-ukraini>

CONGENITAL GALACTOSEMIA IN NEONATAL PRACTICE: A CLINICAL CASE REPORT

I. Redko¹, A. Lobanov², Yu. Tokareva²

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University¹,
KNP «Territorial Medical Association 'Healthy Family'», Zaporizhzhia Regional Council²
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Summary.

Classical congenital galactosaemia continues to be associated with high mortality and long-term disability in affected infants, even with expanded neonatal screening in Ukraine.

The purpose of the work is to highlight the diagnostic and management challenges associated with this rare inborn error of metabolism in neonates, particularly in settings with limited clinical experience among neonatologists, based on a single-centre observation.

Material and methods of the study. The report describes the clinical course, diagnostic evaluation, and management of a newborn diagnosed with classical (type I) congenital galactosaemia. Diagnostic investigations comprised clinical examination, serial biochemical analyses (including serum bilirubin fractions and liver enzymes), chest radiography, abdominal ultrasonography with Doppler assessment, ophthalmoscopic fundus examination, and postmortem histopathological analysis.

3. Враховуючи вищенаведені клінічні та лабораторні дані, необхідно негайно перевести дитину на безгалактозну/безлактозну суміш до отримання результатів розширеного неонатального скринінгу.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті. Співавтори даної статті як лікуючі лікарі даної дитини, провели аналіз особливостей клінічного перебігу галактоземії, результатів лабораторного обстеження та обґрунтували практичний підхід щодо ведення новонароджених при підозрі на дану патологію.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Використання штучного інтелекту. При підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

Джерела фінансування: самофінансування.

Results of the study. A full-term male infant with classical congenital galactosaemia presented with a severe clinical course culminating in death. The infant was delivered by caesarean section to a 38-year-old mother with a significant somatic and obstetric history. At birth, the newborn was in satisfactory condition and remained with the mother for the first 6 days of life while receiving exclusive breastfeeding. Jaundice developed on day 4 of life as the sole initial clinical manifestation. Expanded neonatal screening for 21 inherited metabolic disorders was performed on day 3. Progressive indirect hyperbilirubinaemia ensued despite intensive phototherapy. From day 7, clinical deterioration became evident, characterised by systemic intoxication, persistent hyperbilirubinaemia, hepatomegaly, and neurological abnormalities (hypotonia and hyporeflexia). The infant was transferred to a second-level neonatal care unit. On day 9, haemorrhagic syndrome developed in association with worsening biochemical parameters (rising conjugated bilirubin and hepatic transaminases), necessitating transfer to the neonatal intensive care unit with a provisional diagnosis of early-onset haemorrhagic disease, perinatal infection, and haemolytic jaundice. Ophthalmoscopic examination on day 13 revealed vitreous haemorrhages in the left eye. On day 14, the initial neonatal screening result was reported as positive for galactosaemia type I and was confirmed by repeat testing. Despite maximal supportive care, progressive multiorgan failure ensued, including severe intoxication, respiratory insufficiency, worsening neurological status, and disseminated intravascular coagulation, leading to death on day 14 of life. The diagnosis was confirmed postmortem by histopathological examination and the repeated positive screening result.

Conclusions. Classical congenital galactosaemia typically presents with nonspecific early symptoms, and the current turnaround time for expanded neonatal screening results in Ukraine is approximately 10 days. Neonatologists should maintain a high index of suspicion in the presence of progressive jaundice with significant hyperbilirubinaemia, hepatomegaly with elevated transaminases, coagulopathy, and vitreous haemorrhages. Immediate initiation of a galactose-free and lactose-free formula is warranted pending confirmatory screening results.

Keywords: Congenital Galactosemia; Newborns; Neonatal Screening; Clinical Manifestations.

Контактна інформація:

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 ID: <https://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

Лобанов Андрій Юрійович – лікар анестезіолог дитячий вищої категорії, завідувач відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії новонароджених, КНП «Територіальне Медичне Об'єднання «Здорова Родина»» Запорізької Обласної Ради (м. Запоріжжя, Україна)
e-mail: andreyllobanov1986@gmail.com

Токарєва Юлія Борисівна – лікар неонатолог вищої категорії, завідувач відділення постінтенсивного виходжування для новонароджених та постнатального догляду, КНП «Територіальне Медичне Об'єднання «Здорова Родина»» Запорізької Обласної Ради (м. Запоріжжя, Україна)
e-mail: tocareva.jb@gmail.com

Contact information:

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 ID: <https://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

Andrii Lobanov – Pediatric Anesthesiologist of the Highest Qualification Category, Head of the Department of Anesthesiology with Neonatal Intensive Care Beds, Municipal Non-Profit Enterprise «Territorial Medical Association 'Healthy Family'» of the Zaporizhzhia Regional Council (Zaporizhia, Ukraine).
e-mail: andreyllobanov1986@gmail.com

Yuliia Tokarieva – Neonatologist of the Highest Qualification Category, Head of the Department of Post-Intensive Care and Postnatal Care for Newborns, Municipal Non-Profit Enterprise «Territorial Medical Association 'Healthy Family'» of the Zaporizhzhia Regional Council (Zaporizhia, Ukraine).
e-mail: tocareva.jb@gmail.com

Поступило до редакції: 25 грудня 2025 р.

Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.

Опубліковано: 27 березня 2026 р.



УДК: 616-056.7-053.31

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.35

**Н. І. Токарчук¹, Т. В. Чеботун¹,
О. А. Моравська², Г. С. Гумінська²,
Л. П. Станіславчук², Л. С. Старинець²**

Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова¹,
КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР»²
(м. Вінниця, Україна)

СИНДРОМ ІМУНОДИСРЕГУЛЯЦІЇ, ПОЛІЕНДОКРИНОПАТІЇ ТА ЕНТЕРОПАТІЇ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З Х-ХРОМОСОМОЮ (IPEX-СИНДРОМ): ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНЕ КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Резюме.

Імунна дисрегуляція, поліендокринопатія та ентеропатія, пов'язані з Х-хромосомою (IPEX-синдром), – це рідкісне моногенне захворювання, що характеризується мультисистемним аутоімунним ураженням органів і тканин та виникає внаслідок мутацій із втратою функції в гені FOXP3, який кодує транскрипційний фактор forkhead box P3, необхідний для розвитку, диференціації та підтримки CD4⁺ регуляторних Т-клітин (Treg). На сьогодні у світі описано 383 пацієнти з IPEX-синдромом, а його поширеність становить менше ніж 1 випадок на 1 000 000 населення. У представленій статті наведено огляд літератури та опис власного клінічного спостереження 15-місячної дитини, госпіталізованої до відділення інтенсивної терапії з приводу рефрактерної діареї, що виникла з 5-го дня життя, та нефротичного синдрому, перебіг яких залишався резистентним до симптоматичного лікування. За результатами молекулярно-генетичного дослідження підтверджено діагноз IPEX-синдрому з виявленням патогенного варіанта FOXP3 (c.816+7G>C). Унікальна варіабельність ураження органів та термінів клінічної маніфестації у дитини є показовою, особливо з огляду на моноалельну експресію гена FOXP3 у чоловіків. У статті також підкреслюється широкий спектр кореляцій між генотипом і фенотипом при IPEX-синдромі. Представлений клінічний випадок є другим задокументованим випадком IPEX-синдрому в Україні. Наведений огляд літератури також висвітлює актуальні проблеми діагностики та лікування цього рідкісного генетичного захворювання.

Висновки. Випадок демонструє клінічну гетерогенність синдрому IPEX та складні генотип–фенотипові зв'язки. Результати підкреслюють потребу подальших досліджень для покращення діагностики та лікування.

Ключові слова: IPEX-синдром; діарея; дерматит, нефротичний синдром; діти раннього віку; кореляція генотип–фенотип.

Вступ

У представленому огляді нами проведений аналіз найновіших клінічних, імунологічних та терапевтичних знань про синдром IPEX, захворювання, яке через 40 років після його відкриття залишається небезпечним для життя та значно знижує його якість.

IPEX (імунна дисрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений) – це рідкісний синдром, що характеризується імунною дисрегуляцією, зазвичай починаючи з першого року життя, а той з перших днів життя дитини. Найчастіше проявляється клінічною тріадою: водяниста діарея, ендокринопатія (найчастіше інсулінозалежний цукровий діабет) та екзематозний дерматит. У світі виявлено 383 уражених осіб. Частота виникнення IPEX – синдрому становить менше 1:1 000 000 [1, 2].

Тим не менш, випадки, зареєстровані за останні 20 років, показали, що клінічний спектр IPEX – синдрому охоплює більше, ніж класичну тріаду: невідатливу лікуванню діарею з раннім початком, діабет 1 типу та екзему. Атипові випадки IPEX включають пацієнтів із пізніми симптомами, ураженням одного органу, легкими фенотипами захворювання або рідкісними клінічними ознаками [3]. Фетальна картина IPEX включає водянку плода, ехогенний кишечник плода, десквамацію шкіри, затримку внутрішньоутробного розвитку та акінезію плода. У більшості дітей спостерігаються інші аутоімунні клінічні прояви, включаючи

цитопенії, аутоімунний гепатит або нефропатію; опісані також лімфаденопатія, спленомегалія, алопеція, артрит та захворювання легень, пов'язані з імунною дисрегуляцією [4].

На початку 2003 року фундаментальні дослідження продемонстрували, що мутації в білку Forkhead box 3 мишей (FoxP3) спричиняють лімфопроліферацію CD4⁺ Т-клітин, лущення волосся та виснаження, що призводить до ранньої летальності [5]. Також мутації гена FOXP3, що кодує ключовий транскрипційний фактор розвитку Treg-клітин, асоціюються з порушенням розвитку CD4⁺ Т-клітин і підвищенням кількості CD4⁺ та CD8⁺ клітин із супресивними властивостями [6]. Отримані відкриття забезпечили формування базового патогенетичного принципу раніше ідентифікованого захворювання людини – синдрому поліендокринопатії з Х-зв'язаною ентеропатією (IPEX) [7].

Патогенним варіантом гена FOXP3 обумовлений IPEX – синдром, що уражає немовлят і характеризується раннім початком рефрактерної діареї, генералізованого екзему та неонатальним цукровим діабетом 1 типу (ЦД1) [5].

Уперше синдром IPEX був ідентифікований у 1982 році під час аналізу одного родинного родо-воду, який налічував 19 осіб чоловічої статі [8]. Наразі, до 2002 року було зареєстровано ще 14 випадків даного синдрому. В останніх когортних дослідженнях стала очевидною поліорганна патологія, що виходить за межі

кишечника, підшлункової залози та шкіри, включаючи нирки, кров та печінку [9].

Незважаючи на те, що в ранніх публікаціях вже відзначалася певна клінічна гетерогенність, нині загальноновизнано, що IPEx – синдром характеризується широким спектром клінічних проявів, які відрізняються локалізацією уражень, ступенем тяжкості та особливостями перебігу [10]. Хоча дисфункція Treg-клітин є центральною в патофізіології IPEx – синдрому, сучасні дослідження вказують на залучення додаткових імунологічних порушень і складних епігенетичних та транскрипційних модифікацій, які, ймовірно, визначають гетерогенність та динаміку перебігу захворювання [11, 12].

Для встановлення діагнозу рекомендовано генетичне тестування із застосуванням як моногенних підходів, так і мультигенних панелей, що включають FOXP3 та інші гени, важливі для проведення диференційної діагностики захворювання [5].

Рефрактерна діарея у немовлят є діагностичною проблемою через різноманітні етіологічні чинники, такі як харчово-чутлива ентеропатія, анатомічні дефекти, порушення моторики, транспортні та ферментативні дефекти, панкреатична мальабсорбція, така як муковісцидоз, первинні епітеліальні причини, хвороба включення мікрворсинок (Microvillus Inclusion Disease, MVID), туфтингова ентеропатія та дефіцит гепарансульфату, імунodefіцити, метаболічні захворювання та аутоімунні ентеропатії. Однак, імунна дисрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, X-зв'язаний IPEx – синдром є однією з найрідкісніших причин невиліковної діареї [13].

Протягом останніх двох десятиліть було опубліковано значну кількість досліджень, що описують молекулярні та клінічні аспекти синдрому імунної дисрегуляції, поліендокринопатії, ентеропатії, пов'язаної з X-хромосомою (IPEx – синдром). Проведені дослідження дозволили уточнити уявлення про рідкісне, але прототипне генетичне аутоімунне захворювання, розширити його діагностичні критерії та клінічний спектр, а також поглибити розуміння ключових імунологічних механізмів. Незважаючи на досягнення у вивченні даного синдрому, мутації P3 гена Forkhead box мають руйнівні наслідки, і лікування пацієнтів із IPEx – синдромом залишається проблемою, навіть за умови, що безпечніші стратегії трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та генна терапія стають багатообіцяючою реальністю [14, 15].

Клінічні прояви. Згідно даних літератури, захворювання має широкий спектр клінічного перебігу. Через рецесивне X-зчеплене успадкування, IPEx – синдром проявляється виключно у чоловіків; однак та сама мутація FOXP3 може проявлятися з різними ознаками та тяжкістю захворювання у різних пацієнтів. Між 2018 і 2020 роками було опубліковано 2 систематичні огляди та 3 великі незалежні когортні дослідження, які надали повне уявлення про клінічні аспекти захворювання, включаючи деякі асоціації генотип-фенотип, та оцінку результатів лікування. Згідно проведених досліджень, до найбільш поширених органів-мішеней належать кишечник, підшлункова залоза і шкіра [16, 17].

За даними кількох когортних досліджень, клінічний фенотип IPEx-синдрому найчастіше включає тяжку ентеропатію з ураженням тонкого кишечника, атрофією ворсинок і лімфоцитарно-еозинофільними інфільтраціями, що зумовлює розвиток рефрактерної діареї. Також може бути уражена товста кишка або шлунок, переважно в поєднанні з тонким кишечником [18]. Крім того, екзокринна недостатність підшлункової залози нерідко залишається несвоєчасно виявленою, особливо у пацієнтів старшого віку [19]. Другою за частотою ендокринопатією є тиреоїдит. Патологія шкіри доповнює добре відому триаду симптомів синдрому IPEx, включаючи екзему та дерматит, а також псоріатичні ураження, алопецію та збільшення кількості шкірних інфекцій [20].

Менш поширеними органами-мішенями є кров та нирки. Цитопенія крові та особливо аутоімунна гемолітична анемія спостерігалися з порівнянною частотою в різних когортах пацієнтів. За останні роки ниркові прояви дедалі частіше описуються як перший ізолюований клінічний симптом у дітей раннього віку із IPEx – синдромом, випереджаючи розвиток уражень інших органів [21, 22].

Раніше вважалося, що ураження нирок характерно лише для пацієнтів із IPEx – синдромом із тяжким перебігом захворювання, які отримували імуносупресію протягом кількох років. Водночас трактування ниркового ураження як вторинного наслідку імуносупресії було переглянуто, оскільки нирки можуть виступати безпосередньою мішенню аутоімунного процесу при IPEx-синдромі. Патологія нирок при IPEx – синдромі найчастіше характеризується мембранозною нефропатією, тубулоінтерстиціальним нефритом, нефротичним синдромом мінімальних змін та мембранопроліферативним гломерулонефритом [23]. Вважають, що мембранозна нефропатія є результатом аутоімунного процесу проти антигенів подоцитів, включаючи рецептор фосфоліпази A2 M-типу (PLA2R) [24].

Проведені дослідження також виявили, що мембранозна нефропатія була пов'язана з високим рівнем IgG4 та відкладенням комплекменту. Нещодавній огляд, присвячений неонатальному IPEx – синдрому, виявив прояви ураження нирок у значної частини пацієнтів. Дослідники також вказують на можливість розвитку ниркової недостатності як першого прояву синдрому IPEx у підлітковому віці [25, 26].

До додаткових уражень органів при IPEx – синдромі належать ураження печінки, пов'язані з погіршенням перебігу захворювання, легеневі ураження з рідкісними описами інтерстиціального захворювання легень та нервово-м'язові прояви. Останні були зареєстровані у 2 великих когортах з проявами, що включали судому, вентрикуломегалію, затримку розвитку та гіпотонію, гемідіафрагмальний параліч, периферичну нейропатію та м'язову слабкість, фасцикуляцію [27].

Інфекційні процеси, які можуть виникати при IPEx – синдромі, найімовірніше, пов'язані з наслідками імуносупресії та/або пошкодження органів (наприклад, кишечника та шкіри), хоча відносно висока частота інфекцій стафілококом, цитомегаловірусом та

Candida також може бути пов'язана із наявністю антицитокінових антитіл. Антитіла до IFN типу 1, IL-17 та IL-12 виявляються в сироватці крові багатьох пацієнтів із IPEX – синдромом, хоча й у значно нижчих титрах порівняно з пацієнтами з іншими генетичними аутоімунними захворюваннями, такими як аутоімунна поліендокринопатія, кандидоз, ектодермальна дистрофія [28].

Загалом, нещодавні клінічні дослідження підтвердили характерні прояви захворювання при IPEX – синдромі із залученням широкого спектру органів. Крім того, існує значна різноманітність у часі початку захворювання та його тяжкості, що визначається прогресуванням захворювання та його прогнозом. Міжнародне ретроспективне дослідження, яке було проведено з 2001 по 2015 рік про 96 пацієнтів із IPEX – синдромом із різних центрів, включаючи Консорціум з лікування первинного імунodefіциту та Робочу групу з вроджених помилок Європейського товариства імунodefіцитів, виявило, що у 95% цих пацієнтів захворювання почалося протягом першого року життя, а у 50% – протягом першого місяця життя [29].

Пацієнти, у яких захворювання починається після першого року життя, зазвичай мають менш тяжкий перебіг або атипові прояви. Також стає зрозумілим, що існує окрема, більш помірна, але хронічна форма IPEX – синдрому, яка виникає через частково контрольоване спочатку гостре захворювання або через початок у дитинстві з прогресивно новими проявами з часом. На основі різних аспектів захворювання запропонована класифікація, згідно з якою всіх пацієнтів із IPEX – синдромом, у яких відсутній ранній початок класичної тріади симптомів, слід визначати як атипових. Таким чином, атиповий IPEX – синдром може включати один або декілька з наступних симптомів: пізній початок, легкий перебіг захворювання, відсутність тяжкої ентеропатії або повне збереження кишкових проявів та прояв клінічних патологій поза тріадою. У таких пацієнтів ентеропатія може мати рецидивуючий перебіг і не проявлятися гострою, рефрактерною до лікування діареєю, а також може супроводжуватися чергуванням діареї із закрепамі. Крім того, її можна помилково прийняти за харчову непереносимість, що призводить до тривалого недоїдання, погіршення якості життя та відсутності розвитку дитини [30, 31].

Довгостроковий прогноз для пацієнтів із атиповим IPEX – синдромом залишається нечітким, і оптимальна стратегія лікування, зокрема питання щодо доцільності трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT), ще не визначена, що потребує зваження потенційних переваг і ризиків. Слід зазначити, що як важкий гострий типовий IPEX – синдром з раннім початком, так і атиповий суттєво впливають на якість життя дитини [27].

Фактичну захворюваність та поширеність IPEX – синдрому важко виміряти через високий рівень смертності від тяжкого перебігу захворювання із раннім початком (тобто може передувати діагнозу) та гетерогенні атипові фенотипи у багатьох пацієнтів. Літературний пошук, який охопив 383 пацієнтів із діагнозом IPEX – синдрому у всьому світі з віком встанов-

лення діагнозу до 18 років, показав рівень смертності 40,44%. У систематичних оглядах повідомлялося про рівень смертності 53% для нелікованих пацієнтів та із загальним рівнем смертності 37% [32]. Разом із тим, серед пацієнтів, які отримували або імуносупресію, або трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT), або і те, й інше, рівень смертності становив лише 20% [33].

Патогенні мутації гена FOXP3 ідентифіковано по всій довжині локусу. Незважаючи на варіабельність у повідомленнях щодо частоти мутацій, які уражають окремі функціональні домени, більшість дослідників погоджуються, що близько 40% мутацій локалізуються в послідовності, що кодує С-кінцевий ДНК-зв'язуючий домен FKH, 23% – у N-кінцевому домені PRR, 14% – у ділянці петлі між лейциновою блискавкою та FKH (LZ-FKH), 9% – у домені LZ, а 6% – або в 5'-нетрансльованій області вище старт-кодону ATG, або в С-кінцевій частині ORF10. Окрім того, близько 12% мутацій локалізуються в регіоні сигналу поліаденілювання FOXP3, що має важливе діагностичне значення, оскільки не завжди охоплюється стандартними клінічними діагностичними панелями. Мутації, що призводять до втрати експресії білка внаслідок утворення передчасних стоп-кодонів, а також зміни в домені FKH, критичному для ДНК-зв'язувальної функції FOXP3, або в області поліаденілювання, зазвичай асоціюються з тяжким класичним перебігом IPEX – синдрому [16, 34].

Експериментальні та клінічні дослідження підтвердили, що відсутність білка FOXP3 спричиняє дуже тяжкий фенотип з раннім початком або навіть внутрішньоутробною летальністю. Наслідки мутацій у кожному домені білка FOXP3 різняться, що ускладнює встановлення чіткої кореляції генотип–фенотип. Ситуацію додатково ускладнюють відмінності між людським FOXP3 і мишачим FoxP3 та обмежена здатність мишачих моделей відтворювати ефект людських мутацій [35, 36].

Нездатність послідовно ідентифікувати або передбачити фенотип з генотипу чітко демонструється наявністю різних проявів та тяжкості у братів з однаковими мутаціями FOXP3, включаючи тих, у кого є мутації домену FKH12. Загалом, виникають 2 можливі інтерпретації: перша полягає в тому, що інші гени можуть впливати на фенотип. Інша можливість полягає в тому, що зовнішні тригери (різні патогени або непатогенні антигени) можуть викликати різну відповідь у різних людей. У наукових дослідженнях були також спроби згрупувати пацієнтів із атиповим IPEX – синдромом за мутацією та фенотипом FOXP3 [33].

Досягнення в традиційних методах лікування. Для кращого контролю IPEX – синдрому та підвищення рівня одужання пацієнтів потрібні не лише покращена діагностика з точним прогнозуванням прогресування, а й також цілеспрямоване лікування. Підходи до лікування покращилися завдяки ранній діагностиці синдрому IPEX та більш ранньому втручанню, що дозволяє краще реагувати на фармакологічну імуносупресію. Без лікування IPEX – синдром у своїй класичній типо-

вій формі швидко призводить до летального результату. Більшість пацієнтів із IPEX – синдромом потребують негайного терапевтичного втручання на початку захворювання, яке зазвичай відбувається протягом першого року життя. Окрім нутритивної підтримки, контролю дегідратації та електролітного дисбалансу, а також замісної терапії ендокринної недостатності, лікування IPEX – синдрому наразі базується на фармакологічній імуносупресії та проведенні алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ало-HSCT). Обидва терапевтичні підходи мають специфічні показання, переваги та обмеження. Імуносупресія, яка завжди використовується як терапія першої лінії, застосовувалася з різними перевагами, часто вимагаючи комбінації препаратів. Стероїди зазвичай були першим вибором імуносупресії, з подальшим додаванням інгібіторів кальциневрину, особливо такролімусу, або, як альтернатива, інгібітора mTOR рапаміцину [37, 38].

Пацієнти з IPEX-синдромом, особливо з помірними кишковими проявами, демонструють ефективну відповідь на анти-TNF- α терапію, що обумовлено блокадою TNF- α – прозапального цитокіну, рівень якого значно підвищений у плазмі крові. Крім того, використовувалися інгібітори Янус-кінази, абатацепт CTLA4-Ig, мікофенолат, метотрексат та азатіоприн, хоча зазвичай у поєднанні з іншими препаратами, що ускладнювало аналіз користі кожного окремого препарату [39]. Загалом, тривале застосування імуносупресії має значні негативні побічні ефекти, включаючи збільшення кількості інфекцій, реактивацію вірусів та погіршення функції органів [40].

Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT) (алло-HSCT) має доказову лікувальну ефективність, а гаплоїдентичні донорські трансплантати з маніпуляціями з трансплантатами, які виснажують α/β Т-клітини та В-клітини, успішно використовуються для пацієнтів із IPEX – синдромом [33]. Дані літературного огляду показали, що загальна виживаність пацієнтів з синдромом IPEX після ало-HSCT становить 73%, причому найбільша кількість смертей настає на ранніх стадіях після трансплантації [29]. Подібні незалежні дослідження загальної виживаності після ало-HSCT у пацієнтів із IPEX та іншими первинними імунорегуляторними порушеннями показали подібні результати [41].

Згідно з даними літератури, існують вагомі докази того, що сучасні методи лікування IPEX-синдрому є лише частково ефективними, і що як імуносупресивна терапія, так і алоHSCT, що застосовується як стандартне лікування, часто призводять до неоптимальних результатів [42, 43]. За даними деяких спостережень, алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ало-HSCT) має не лише низький рівень успішності, а й високий рівень рецидивів захворювання [44].

IPEX – синдром є перспективним об'єктом для генної терапії, зокрема шляхом перенесення гена FOXP3 в аутологічні Т-клітини з метою відновлення їх регуляторної функції. Однак, порівняно з іншими моногенними захворюваннями, відновлення FOXP3 при IPEX – синдромі створює певні труднощі [42]. FOXP3

є транскрипційним фактором із численними внутрішньоклітинними взаємодіями, що регулюють експресію інших генів. Його регуляція різниться залежно від типу клітин: тимчасово експресується при активації ефекторних Т-клітин (Teff) та постійно високий рівень експресії спостерігається у регуляторних Т-клітинах (Treg) [45]. Крім того, FOXP3 існує у вигляді кількох альтернативно сплайсованих ізоформ [46, 47].

Отже, IPEX – синдром демонструє різноманітність клінічних проявів та тяжкості перебігу захворювання із суперечливим прогнозуванням. Рання діагностика залишається ключовою для попередження порушення функції органів, запобігання ускладненням та вибору найкращого доступного лікування.

Мета дослідження. Огляд літератури та клінічний випадок представлено для узагальнення особливостей IPEX-синдрому та підвищення обізнаності та оптимізації підходів до його діагностики та лікування.

Клінічний випадок

Представлений клінічний випадок є унікальним через свою рідкість, клінічну картину як ентеропатія без діабету та тиреоїдиту, та унікальну мутацію, яка була описана ще у 2010 році [48].

Представлений нами випадок вважається другим задокументованим випадком IPEX – синдрому в Україні [49].

Клінічний випадок опубліковано за згодою матері з дотриманням принципів біоетики. Хлопчик, віком 15 місяців, госпіталізований у відділення інтенсивної терапії із хронічною діареєю, нефротичним синдромом та затримкою розвитку, що було підтверджено як імунна дисрегуляція, ентеропатія, Х-зв'язаний (IPEX – синдром) на основі секвенування всього екзому, яке показало гемізиготну мутацію FOXP3 (с.816+7G>C).

Хлопчик народжений здоровим у термін гестації 38 тижнів, з масою тіла 2870 г. Дитина від 1-ої вагітності, яка перебігала на фоні гіпоплазії плаценти, вірусної інфекції на 29 тижні та ЗВУР на 36 тижні вагітності. Дитина перенесла неонатальну жовтяницю. З народження турбувала водяниста діарея до 15-20 разів на день без патологічних домішок та неприємного запаху. Протягом першого року життя дитина перенесла кишкові інфекції, які вимагали неодноразової госпіталізації (у віці 4 міс., 7 міс. та 14 міс.).

У хлопчика з 4-х місячного віку було виявлено підвищення рівня Ig E до 3000 Од/мл та діагностовано непереносимість казеїну коров'ячого молока. Крім того, з 2-х місячного віку у дитини спостерігалися рецидивуючі епізоди шкірного висипу, що вражав як тулуб, так і кінцівки, що спонукало до діагнозу тяжкої форми atopічного дерматиту, а в подальшому проведення диференційної діагностики із первинним імунodefіцитом. Шкірний висип проявлявся еритематозними екзематозними плямами та бляшками з періодичною появою везикул і кірочок. Ураження шкіри супроводжувалися вираженим свербіжем і були симетрично розташовані на розгинальних поверхнях верхніх і нижніх кінцівок, а також на тулубі (рис. 1-3).



Рис. 1-3. Прояви дерматиту у дитини із IPEX-синдромом

Скринінг імунологічного дослідження виявив нормальний рівень імуноглобулінів, за винятком незначного зниження рівня Ig A.

Згодом, у віці 15 місяців, через посилення діарейного синдрому до 20 разів на добу, втрати маси тіла, ексикозу, нефротичного синдрому дитину було госпі-

талізовано до відділення інтенсивної терапії. Оцінка фізичного розвитку дитини виявила малу масу тіла 8,2 кг і зріст 75 см, що відповідало $-2,5$ SD для обох параметрів, тобто недостатній вазі та затримці росту. Співвідношення маси до довжини тіла відповідало виснаженню (рис. 4).



Рис. 4. Фенотип дитини із IPEX – синдромом

Нервово-психічний розвиток дитини відповідав його віку з незначною затримкою рухового розвитку. Неврологічне обстеження виявило гіпотонію. При огляді дитина млява, з набряками навколо очей, особливо повік. При обстеженні дихальних шляхів виявлено помірне тахіпноє. Аускультация легень не виявила додаткових шумів. Серцево-судинне обстеження засвідчило регулярний серцевий ритм без шумів. Під час обстеження органів черевної порожнини патологічних відхилень не виявлено, за винятком збільшення об'єму та здуття живота.

У пацієнта спостерігалася електролітні порушення (гіпокаліємія, гіпонатріємія) гіпопротеїнемія – 40 г/л, протеїнурія – 10 г/л, гіпоальбумінемія (37,1%), альбумінурія (АУ), співвідношення альбумін/креатинін (САК), гіперхолестеринемія (5,97 ммоль/л), анемія, стійке підвищення лейкоцитів в периферичній крові з ней-

трофічним зсувом ($35-45 \times 10^9$ /л), тромбоцитоз, що спонукало до проведення диференціального діагнозу із запальними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. При додатковому обстеженні було виявлено, що рівень панкреатичної еластази, кальпротектину, С-реактивного білку (СРБ), прокальцитоніну (ПКТ) не виходили за межі норми. Бактеріологічне дослідження випорожнень, проведене з метою виключення інфекційного захворювання, дало негативний результат.

Дитині проведено обстеження на наявність анти-тіл, пов'язаних із целиакією, включно з антитілами до тканинної трансглутамінази IgG та IgA, антитілами до гліадину IgA та антитілами до дезамідованих епітопів гліадину Ig A. Усі результати були негативними.

При інструментальному дослідженні, а саме ультрасонографія головного мозку, Ехо КГ патологічних відхилень не було виявлено. Однак, при УЗД сечови-

відної системи виявлено збільшення та підвищення ехогенності нирок. УЗД органів черевної порожнини виявило явища метеоризму в петлях кишківника, посилення перистальтики.

У динаміці захворювання було відмічено погіршення лабораторних показників, а саме ознаки гіпокоагуляції. Для виключення лімфопроліферативного процесу проведена стерильна пункція, яка виявила нормобласний тип кровотворення. З метою диференціальної діагностики також проведено спіральну комп'ютерну томографію (СКТ) органів черевної порожнини з контрастуванням, яке виявило ознаки ентеїтиту, термінального ілеїту та незначної лімфаденопатії мезентеріальних лімфатичних вузлів.

Під час перебування у відділенні інтенсивної терапії, педіатричному відділенні пацієнт отримував комбіновану антибактеріальну терапію для лікування супутніх бактеріальних інфекцій; біовен, переливання свіжозамороженої плазми (СЗП), альбуміну; преднізолон; симптоматичну терапію. Водночас проведене лікування не мало впливу на подальший перебіг хвороби.

У результаті проведеного обстеження було рекомендовано та проведено генетичне тестування для дослідження потенційних генетичних мутацій, зокрема підтипу FOXP3. Генетичне тестування виявило гемізиготну мутацію FOXP3 (с.816+7G>C), підтверджуючи наявність у пацієнта патогенного варіанту цього гена.

Патогенні варіанти гена FOXP3 визнаються причинними факторами Х-зв'язаного асоційованими аутоімунними ознаками, що зрештою підтверджує діагноз Х-зв'язаного IPEX – синдрому імунодисрегуляції, поліендокринопатії, ентеропатії [50].

Аналіз сімейного анамнезу виявив значні медичні складнощі серед близьких родичів. У мами хлопчика, яка є носієм патологічного гена FOXP3 (с.816+7G>C), відзначалися репродуктивні втрати, а саме повторні самовільні викидні, що в поєднанні з Х-зв'язаним типом успадкування IPEX може мати клінічне значення. Так, IPEX – синдром спричинений мутаціями FOXP3, ключового гена для функції Treg-клітин. Treg відіграють критичну роль у формуванні імунної толерантності під час вагітності. Отже, порушення їх функції асоційоване з імунологічним відторгненням плода, повторними ранніми втратами вагітності, ускладненнями імплантації. Тому жінки-носії мутацій FOXP3 (матері, тітки, бабусі) теоретично можуть мати підвищений ризик репродуктивних втрат. Невиношування вагітності може розглядатися як елемент обтяженого сімейного анамнезу при IPEX-синдромі, але лише як допоміжний, непрямий фактор, особливо у поєднанні з народженням хворих хлопчиків. У бабусі хлопчика по материнській лінії також мали місце репродуктивні втрати. Така спільна генетична аномалія може прояснити основну етіологію та спільність спостережуваних захворювань у родині. Більше того, тітка пацієнта також мала в анамнезі звичні викидні, що ще більше посилює сімейний спектр порушень. Складна взаємодія генетичних факторів, про що свідчить виявлена мутація FOXP3, підкреслює важливість генетичного скринінгу для розуміння спадкової основи цих різноманітних захворювань у родині.

Після стабілізації та лікування симптомів пацієнта у віці 17 місяців було переведено у інший лікувальний заклад з метою пошуку донора та підготовки дитини до трансплантації кісткового мозку. Батькам було надано комплексний план догляду, який включав регулярні подальші візити до дитячого нефролога, дієтолога та інших відповідних спеціалістів для контролю його стану та лікування будь-яких потенційних ускладнень. Додатково батьків було проінструктовано щодо оптимального догляду за дитиною.

Обговорення

Імунна дисрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зв'язаний синдром, рідкісне Х-зв'язане рецесивне захворювання, було вперше описано в 1982 році. Імунна дисрегуляція відбувається через мутації в гені білка форкхед-боксу 3 (FOXP3). Ген FOXP3 діє як ключовий транскрипційний регулятор формування та активності регуляторних Т-клітин CD4⁺ CD25⁺ (Tregs) CD4⁺. Дисфункція Tregs спочатку призводить до аутоімунних проявів у багатьох системах, таких як важкий ентеїт та/або цукровий діабет 1 типу [51].

Можуть бути уражені різні домени FOXP3, мутації яких можна визначити за допомогою аналізу послідовностей, а їхній вплив на експресію білка оцінюється за допомогою номенклатури, рекомендованої HGVS (Human Genome Variation Society).

Захворювання діагностується у пацієнта чоловічої статі з відповідними клінічними симптомами та позитивним сімейним анамнезом, що мало місце у випадку, представлено у дослідженні.

Проявами в цьому конкретному випадку були діарея, висип. Класичною тріадою синдрому IPEX є імунна дисрегуляція, поліендокринопатія та ентеропатія. Близько 50% пацієнтів із синдромом IPEX мають діабет, який починається вже на першому році життя. Наш пацієнт на час поступлення не мав цукрового діабету (ЦД) 1 типу, хоча цукор крові мав стабільні коливання в межах 5,2-5,6 ммоль/л. Однак, прояви ентеропатії у дитини мали місце з періоду новонародженості з періодами погіршення стану протягом усього життя.

Шкірні прояви завершують відомий комплекс симптомів IPEX – синдрому. Нефротичний синдром є рідкісним проявом при IPEX, але у нашого пацієнта він проявився у віці 15 місяців життя, який потребував патогенетичного лікування.

Літературні джерела не повідомляють про випадки захворювання у жінок. Гетерозиготні жінки загалом здорові, але спостерігалися деякі винятки у вигляді моногенного діабету та звичного невиношування вагітності. Однак, негативний сімейний анамнез не включає діагнозу.

Для встановлення діагнозу необхідне генетичне тестування шляхом тестування одного гена або кількох генних моделей, що включають FOXP3 та інші гени в диференціальній діагностиці захворювання. Генетичне тестування було проведено у нашого пацієнта та виявило мутацію у варіанті (с.816+7G>C) гена FOXP3. Випадки, згадані в літературі, описують пацієнтів з мутаціями в різних доменах FOXP3. Так,

у літературі описано клінічний випадок дитини з мутацією IVS7 + 5G>A у гені FOXP3, у якої вже наприкінці першого місяця життя маніфестували цукровий діабет 1 типу та хронічна діарея, що згодом призвели до зневоднення і затримки фізичного розвитку. Пізніше у пацієнта з'явилися екзема обличчя та лабораторні ознаки тиреоїдиту. В іншому клінічному випадку у дитини, в якій у віці 21 дня було діагностовано неонатальний діабет, виявлено мутацію в екзоні 10 гена FOXP3 – с.1040G>A (р. R347H). Водночас інших клінічних проявів, окрім неонатального діабету, у цього пацієнта не спостерігалось. Необхідно зазначити, що при IPEX – синдромі важлива диференційна діагностика. Так, якщо у пацієнта спостерігається імунodefіцит та гіпер-IgE-синдром без класичних клінічних ознак, а саме водянистої діареї, дерматиту, цукрового діабету 1 типу/аутоімунного тиреоїдиту в перші місяці життя, педіатри повинні враховувати кілька первинних імунodefіцитних захворювань із гіпер-IgE-синдромом: гіпер-IgE-синдром (HIES) або синдром Джоба, синдром Віскотта-Олдріча, синдром Оменна та атипичний повний синдром Ді Джорджі [52].

Для підтримки імунної толерантності та запобігання розвитку аутоімунітету необхідні CD4 + CD25 + FOXP3 + регуляторні Т-клітини (Treg). Дані спеціалізовані Т-клітини пригнічують активацію та ефекторні функції інших імунних клітин за допомогою таких механізмів, як міжклітинний контакт, опосередкований CTLA-4 та PD-1, секреція протизапальних цитокінів, таких як IL-10 та TGF-β, та модуляція метаболічних шляхів [53].

Порушення регуляції або дефіцит функції Treg, часто через мутації в гені FOXP3, що спостерігається при IPEX – синдромі, призводить до аутоімунних захворювань, що характеризуються неконтрольованою імунною активацією проти власних антигенів. З терапевтичної точки зору, посилення функції Treg або індукція антиген-специфічної толерантності є перспективним засобом для лікування аутоімунних захворювань та покращення результатів трансплантації. Інші лабораторні дослідження, які необхідно провести, включають базові аналізи крові, рентген ОГК, аналізи функції щитовидної залози, аналіз сечі, визначення рівня глюкози в крові, аналіз імуноглобулінів, рівень комплементу, скринінг на целиацію та інші аутоімунні захворювання, субпопуляції Т-клітин, рівень білка Treg [54, 55].

Початкове лікування зазвичай підтримує, включає додаткове харчування, замісну терапію (за потреби), імуносупресанти, місцеву терапію (мазі, стероїди та імуносупресивні зволожуючі засоби). Діти із IPEX – синдромом, які не отримують лікування, зазвичай мають негативні результати. Протягом перших двох років життя порушена функція органів, тяжке порушення всмоктування або інфекція є поширеними причинами смерті немовлят. Тривале застосування імуносупресивних препаратів не запобігає зниженню смертності, однак продовжує тривалість життя хворих. Рання трансплантація кісткового мозку спроможна вилікувати IPEX. Шанси пацієнта з IPEX – синдромом на

виживання та довгострокові результати зростають, чим раніше він отримає трансплантацію, особливо якщо це зроблено до того, як відбудеться пошкодження органів [54].

Для запобігання розвитку IPEX – синдрому рекомендується генетичне консультування. Генне консультування було рекомендовано для всієї родини представлено пацієнта, результатом якого виявлено, що мама хлопчика є носієм патологічного гена FOXP3 (с.816+7G>C). Унікальна варіабельність, що спостерігається в ураженні органів та часі виникнення клінічної картини серед осіб в одній родині, є відмінним аспектом, особливо враховуючи моноалельну експресію гена FOXP3 у чоловіків. Це явище переконливо свідчить про наявність модифікуючих генів, які відіграють значну роль у патогенезі IPEX – синдрому [56].

Виникають підстави вважати, що проведення секвенування гена FOXP3 у хлопчиків із анамнезом неонатального діабету, ентеропатії, навіть за відсутності аутоімунних захворювань на момент обстеження, є виправданим. Такий проактивний підхід є важливим для раннього виявлення та втручання, враховуючи потенціал для подальшого розвитку аутоімунних ускладнень, пов'язаних із мутаціями FOXP3 [57].

Більше того, необхідні додаткові комплексні дослідження для з'ясування генетичних та інших модифікаторів гена FOXP3, які сприяють змінній клінічній тяжкості [58]. Такі дослідження ще більше поглиблюють наше розуміння складних механізмів, що лежать в основі різноманітних проявів IPEX – синдрому, прокладаючи шлях для більш цілеспрямованих терапевтичних стратегій та персоналізованих медичних втручань.

Даний клінічний випадок підкреслює критичну роль клінічної підозри та своєчасного генетичного тестування, що призвело до раннього виявлення IPEX – синдрому у дитини. Він також висвітлює проблеми, пов'язані з лікуванням рідкісних генетичних захворювань у дітей [59].

Висновки

Неконтрольована діарея у дітей, що супроводжується затримкою фізичного розвитку, є рідкісним, але клінічно значущим проявом IPEX – синдрому. У зв'язку з цим проведення ретельної, поетапної та ґрунтовної діагностики є надзвичайно важливим для своєчасної диференціації цього стану від інших причин хронічної діареї та затримки росту в дитячому віці.

Представлений клінічний випадок є другим задокументованим випадком синдрому імунодисрегуляції, поліендокринопатії та ентеропатії, пов'язаного з Х-хромосомою (IPEX), в Україні. Пацієнт мав нетипову клінічну картину, що включала дерматит, хронічну діарею та нефротичний синдром. Привертає увагу наявність спектра клінічних проявів у кількох членів родини, зокрема повторних випадків невиношування вагітності, що підкреслює можливий спадковий характер патології. Даний випадок ілюструє широку клінічну варіабельність та складні кореляції між генотипом і фенотипом при IPEX – синдромі. Подальші до-

слідження, а також міждисциплінарна та міжцентрова співпраця є необхідними для поглиблення розуміння патогенезу цього рідкісного захворювання та оптимізації терапевтичних підходів з метою покращення прогнозу і якості життя пацієнтів.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті. Токарчук Н. І. – організація, адміністрування проекту, написано основний текст статті; Чекогун Т. В. – аналіз літературних джерел, написання фрагментів тексту статті; Моравська О. А. – приймала участь у обстеженні хворого; Гумінська Г. С. – про-

вела збір матеріалів дослідження, проаналізовано їх результати; Станіславчук Л. П. – безпосередньо виконаний підбір клінічного матеріалу; Старинець Л. С. – написання та оформлення фрагментів тексту статті виконано у співавторстві.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Використання штучного інтелекту. При підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

Фінансування: самофінансування.

Література:

1. Mailer RK. IPEX as a Consequence of Alternatively Spliced FOXP3. *Front Pediatr.* 2020;8:594375. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.594375>. PMID: 33194927; PMCID: PMC7609600.
2. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1508–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01352-z>. PMID: 36198931.
3. Bekis Bozkurt H, Bayram Catak F, Sahin A, Yalcin Gungoren E, Gemici Karaarslan B, Yakici N, Yorgun Altunbas M, Catak MC, et al. Diverse Clinical and Immunological Profiles in Patients with IPEX Syndrome: a Multicenter Analysis from Turkey. *J Clin Immunol.* 2024;45(1):9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01791-w>. PMID: 39283523.
4. Lorenzini T, Malmström L, Sabet O, Milanese S, Tintor D, Walser S, et al. Case report: anti-IL-6 autoantibodies in a patient with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Front Immunol.* 2025;16:1660161. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1660161>. PMID: 40977713.
5. Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1417(1):5–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.13011>. PMID: 26918796.
6. Sato Y, Liu J, Lee E, Perriman R, Roncarolo MG, Bacchetta R. Co-Expression of FOXP3FL and FOXP3Δ2 Isoforms Is Required for Optimal Treg-Like Cell Phenotypes and Suppressive Function. *Front Immunol.* 2021;12:752394. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.752394>. PMID: 34737751.
7. Song-Guo Zheng, editors. *T Regulatory Cells in Human Health and Diseases*. 1th ed. Singapore: Springer; 2021;1278. 302p. Chapter 10. Liu Y, Tran DQ, Lindsey JW, Rhoads JM. The association of gut microbiota and treg dysfunction in autoimmune diseases. *Adv Exp Med Biol.* 191–203. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-15-6407-9_10. PMID: 33523449; PMCID: PMC9290759.
8. Doğruel D, Gürbüz F, Turan İ, Altıntaş DU, Yılmaz M, Yüksel B. Unusual and early onset IPEX syndrome: a case report. *Turk J Pediatr.* 2019;61(4):580–4. DOI: <https://doi.org/10.24953/turkjpeds.2019.04.015>. PMID: 31990476.
9. Savova R, Arshinkova M, Houghton J, Konstantinova M, Gaydarova M, Georgieva E, et al. Clinical case of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome with severe immune deficiency and late onset of endocrinopathy and enteropathy. *Case Rep Med.* 2014;2014:564926. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/564926>. PMID: 24982679; PMCID: PMC4058591.
10. Yamauchi T, Takasawa K, Kamiya T, Kirino S, Gau M, Inoue K, et al. Hematopoietic stem cell transplantation recovers insulin deficiency in type 1 diabetes mellitus associated with IPEX syndrome. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(7):1035–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/pedi.12895>. PMID: 31322807.
11. Magg T, Wiebking V, Conca R, Krebs S, Arens S, Schmid I, et al. IPEX due to an exon 7 skipping FOXP3 mutation with autoimmune diabetes mellitus cured by selective TReg cell engraftment. *Clin Immunol.* 2018;191:52–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.03.008>. PMID: 29567430.
12. Chamseddine S, M Harris E, Chou J. T follicular helper cells in primary immune regulatory disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;156(6):1465–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.06.005>. PMID: 40553897; PMCID: PMC12351493 (available on 2026-06-17).
13. Su N, Chen C, Zhou X, Ma GD, Chen RL, Tian C. Early-onset refractory diarrhea due to immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome associated with a novel mutation in the FOXP3 gene: A case report. *World J Clin Cases.* 2020;8(10):1988–94. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i10.1988>. PMID: 32518791; PMCID: PMC7262694.
14. Malhis L, AbdalSalam Z, Njoum Y, Abdelhaq A, Sharaf M. A case report of IPEX syndrome in Palestine: detailed family identification and breadth of disorders with the same defect. *Front Pediatr.* 2024;12:1438816. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1438816>. PMID: 39372653; PMCID: PMC11449736
15. Weinstein KN, Domeier PP, Ziegler SF. A splice of life: the discovery, function, and clinical implications of FOXP3 isoforms in autoimmune disease. *Int Immunol.* 2025;37(2):83–90. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxae049>. PMID: 39136284.
16. Park JH, Lee KH, Jeon B, Ochs HD, Lee JS, Gee HY, et al. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102526. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00020>. PMID: 30805323; PMCID: PMC6370736.
17. Seghezzo S, Bleesing JJ, Kucuk ZY. Persistent Enteropathy in a Toddler with a Novel FOXP3 Mutation and Normal FOXP3 Protein Expression. *J Pediatr.* 2017;186:183–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.051>. PMID: 28457527.
18. Ruemmele FM, Moes N, de Serre NP, Rieux-Laucat F, Goulet O. Clinical and molecular aspects of autoimmune enteropathy and immune dysregulation, polyendocrinopathy autoimmune enteropathy X-linked syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(6):742–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.39.8.537>. PMID: 12161590; PMCID: PMC1735203
19. Horikawa Y, Hosomichi K, Yabe D. Monogenic diabetes. *Diabetol Int.* 2024;15(4):679–87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13340-024-00698-6>. PMID: 39469542; PMCID: PMC11512936

20. Szczawińska-Popłonyk A. Atopic dermatitis in inborn errors of immunity: at the interface of immunodeficiency and immune dysregulation. *Immunol Res.* 2025;73(1):147. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12026-025-09708-4> . PMID: 41111099; PMCID: PMC12535942.
21. Gentile M, Miano M, Terranova P, Giardino S, Faraci M, Pierri F, et al. Case Report: Atypical Manifestations Associated With FOXP3 Mutations. The «Fil Rouge» of Treg Between IPEX Features and Other Clinical Entities? *Front Immunol.* 2022;13:854749. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.854749>. PMID: 35479070; PMCID: PMC9035826.
22. Miller P, Lei L, Charu V, Higgins J, Troxell M, Kambham N. Clinicopathologic features of non-lupus membranous nephropathy in a pediatric population. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(12):3127-37. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05503-7>. PMID: 35333973.
23. Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D, Vignoli M, Anover-Sombke S, DeBoer S, et al. Clinical, immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:2411. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02411>. PMID: 30443250; PMCID: PMC6223101.
24. Huang G, Liu F, Yu L, Wang J, Chen J, Mao J. Pediatric membranous nephropathy: In the novel antigens era. *Front Immunol.* 2022;13:962502. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.962502>. PMID: 36016931; PMCID: PMC9396344.
25. Hou AN, Wang Y, Pan YQ. A case report of IPEX syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism as the initial presentation, and a systematic review of neonatal IPEX. *J Clin Immunol.* 2023;43:979-88. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01456-0>. PMID: 36867340.
26. Kirchner A, Sanchez IM, Zalan A, Bhat G, Bain M. Identification of a novel variant of FOXP3 resulting in severe immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome highlights potential pitfalls of molecular testing. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(3):483-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/pde.14936>. PMID: 35191551.
27. Consonni F, Ciullini Mannurita S, Gambineri E. Atypical presentations of IPEX: expect the unexpected. *Front Pediatr.* 2021;9:643094. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.643094>. PMID: 33614561; PMCID: PMC7892580.
28. Rosenberg JM, Maccari ME, Barzaghi F, Allenspach EJ, Pignata C, Weber G, et al. Neutralizing anti-cytokine autoantibodies against interferon-alpha in immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked. *Front Immunol.* 2018;9:544. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00544>. PMID: 29651287; PMCID: PMC5885158
29. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, Ricci S, Kucuk ZY, Bleesing JJ, et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1036-49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.041>. PMID: 29241729; PMCID: PMC6050203.
30. Karagüzel G, Polat R, Abul MH, Cebi AH, Orhan F. Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome in Two Siblings: Same Mutation But Different Clinical Manifestations at Onset. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2022;14(3):361-5. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0005> . PMID: 34044499; PMCID: PMC9422912.
31. Yaz I, Oskay Halacli S, Ipsir C, Ulum B, Soyak Aytekin E, et al. Beyond the Classical Triad: Atypical Presentations and Regulatory T Cell Phenotyping in a Cohort of IPEX Patients. *J Clin Immunol.* 2025;45(1):148. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-025-01934-7>. PMID: 41117878; PMCID: PMC12540517.
32. Nesterowicz M, Anikiej K, Borysewicz-Sańczyk H, Zasim A, Trzebuchowski S, Bąbol-Pokora K, et al. Case Report: Autoimmune polyglandular syndrome type 4 involving diabetes mellitus type 1, autoimmune hepatitis, immune thrombocytopenia, and celiac disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1655483. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1655483>. PMID: 41169469; PMCID: PMC12568398
33. Bacchetta R, Roncarolo MG. IPEX syndrome from diagnosis to cure, learning along the way. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(3):595-605. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.021>. PMID: 38040040
34. Mertowska P, Mertowski S, Podgajna M, Grywalska E. The Importance of the Transcription Factor Foxp3 in the Development of Primary Immunodeficiencies. *J Clin Med.* 2022;11(4):947. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11040947> . PMID: 35207219; PMCID: PMC8874698
35. Zemmour D, Charbonnier LM, Leon J, Six E, Keles S, Delville M, et al. Single-cell analysis of FOXP3 deficiencies in humans and mice unmasks intrinsic and extrinsic CD4+ T cell perturbations. *Nat Immunol.* 2021;22(5):607-19. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00910-8>. PMID: 33833438; PMCID: PMC8173714.
36. Leon J, Chowdhary K, Zhang W, Ramirez RN, André I, Hur S, et al. Mutations from patients with IPEX ported to mice reveal different patterns of FoxP3 and Treg dysfunction. *Cell Rep.* 2023;42:113018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113018>. PMID: 37605532; PMCID: PMC10565790
37. Caruso C, Laterza L, Settanni CR, Colantuono S, Di Mario C, Toluoso B, et al. Case report: Dupilumab treatment improved type 2 disorders in a patient with IPEX syndrome diagnosis. *Front Immunol.* 2023;13:995304. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.995304>. PMID: 36713411; PMCID: PMC9875030.
38. Fattahi F, Ellis JS, Vallance L, Bahleda K, Holden J, Socha S, et al. HuR ablation destabilizes Foxp3 mRNA and impairs regulatory T cell function, contributing to an autoimmune phenotype. *Front Immunol.* 2025;16:1618677. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1618677>. PMID: 41080546; PMCID: PMC12511036.
39. Passerini L, Barzaghi F, Curto R, Sartirana C, Barera G, Tucci F, et al. Treatment with rapamycin can restore regulatory T-cell function in IPEX patients. *Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1262-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.043>. PMID: 31874182.
40. Liu JQ, Jabbari A, Lin CH, Akkanapally V, Frankel WL, Basu S, et al. IL-27 Gene Therapy Ameliorates IPEX Syndrome Caused by Germline Mutation of Foxp3 Gene: A Major Role for Induction of IL-10. *J Immunol.* 2024;213(5):559-66. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2400056>. PMID: 38975727.
41. Moraes-Fontes MF, Demengeot J, Coutinho A. The Targets of Immune Adverse Events in Cancer Immunotherapy by Combined Check-point Inhibitors Resemble those Seen in IPEX Patients. *J Clin Immunol.* 2025;45(1):141. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-025-01929-4>. PMID: 41032161; PMCID: PMC12488737.
42. Ben-skowronek I. IPEX syndrome: genetics and treatment options. *Genes (Basel).* 2021;12:1–13. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12030323> . PMID: 33668198; PMCID: PMC7995986.
43. de Sainte Agathe JM, Filser M, Isidor B, Besnard T, Gueguen P, Perrin A, et al. SpliceAI-visual: a free online tool to improve SpliceAI splicing variant interpretation. *Hum Genomics.* 2023;17(1):7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00451-1> . PMID: 36765386; PMCID: PMC9912651.

44. Narula M, Lakshmanan U, Borna S, Schulze JJ, Holmes TH, Harre N. et al. Epigenetic and immunological indicators of IPEX disease in subjects with FOXP3 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):233-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.013>. PMID: 36152823.
45. Plata García C, Martín-Marín L, Soler-Ramírez A, Rojas JA, Salazar MP. New mutation in FOXP3 gene identified in an infant with chronic diarrhea as manifestation of autoimmune enteropathy - IPEX syndrome. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(4):584-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v91i4.1467>. PMID: 33399737.
46. Iyengar VV, Gowri V, Chougule AS, Taur P, Madkaikar MR, Bodhanwala M, Desai MM. Tregopathy in focus. *Front Immunol.* 2025;16:1658140. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1658140>. PMID: 41142805
47. Kennedy-Batalla R, Acevedo D, Luo Y, Esteve-Solé A, Vlasea A, Correa-Rocha R, et al. Treg in inborn errors of immunity: gaps, knowns and future perspectives. *Front Immunol.* 2024;14:1278759. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1278759>. PMID: 38259469; PMCID: PMC10800401.
48. Harbuz R, Lespinasse J, Boulet S, Francannet C, Creveaux I, Benkhelifa M, et al. Identification of new FOXP3 mutations and prenatal diagnosis of IPEX syndrome. *Prenat Diagn.* 2010;30:1072–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.2613>. PMID: 20842625.
49. Shadrin OG, Marushko TL, Volokha AP, Marushko RV. Primary immunodeficiency: IPEX-syndrome. Literature review and clinical case. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022;2(122):63–71. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2022.122.63>.
50. Voarino M, Consonni F, Gambineri E. Expanding the spectrum of IPEX: from new clinical findings to novel treatments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2024;24(6):457-63. DOI: <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000001033>
51. Niederlova V, Neuwirth A, Neuman V, Michalik J, Charvatova B, Modrak M, et al. Imbalance of stem-like and effector T cell states in children with early type 1 diabetes across conventional and regulatory subsets. *Nat Commun.* 2025;16(1):11301. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-66459-4>. PMID: 41381478; PMCID: PMC12722300.
52. Buch A, Dhaliwal S, Londhe M, Pramila Menon P. Diagnostic dilemma in infantile refractory diarrhea: a rare case of IPEX syndrome. *Medical Journal Armed Forces India.* 2024;80(6):731-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2022.11.006>. PMID: 39990538; PMCID: PMC11842919.
53. Suri P, Badalov A, Ruggiu M. Alternative Splicing as a Modulator of the Interferon-Gamma Pathway. *Cancers (Basel).* 2025;17(4):594. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers17040594>. PMID: 40002189.
54. Huang Q, Liu X, Zhang Y, Huang J, Li D, Li B. Molecular feature and therapeutic perspectives of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Genet Genomics.* 2020;47(1):17-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2019.11.011>. PMID: 32081609
55. Nelson CS, Baloh CH. Immunodeficiency: overview of primary immune regulatory disorders (PIRDs). *Allergy Asthma Proc.* 2024;45(5):332-9. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2024.45.240070>. PMID: 39294916; PMCID: PMC11425798.
56. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The Middle East and North Africa Diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(1):158-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.10.003>. PMID: 36265766.
57. Barzaghi F, Passerini L. IPEX syndrome: improved knowledge of immune pathogenesis empowers diagnosis. *Front Pediatr.* 2021;9:612760. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.612760>. PMID: 33692972; PMCID: PMC7937806.
58. Oktelik FB, Luo Y, Benamar M, Chatila TA. Inborn errors of regulatory T-cell differentiation and function. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;156(6):1441-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.07.001>. PMID: 40633593; PMCID: PMC12320740
59. Токарчук Н, Чекотун Т, Старинець Л. Рідкісне генетичне порушення, зумовлене мутацією КАТ6В: фенотипові прояви на прикладі клінічного випадку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2025;15(4):228-33. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.4.58.2025.32>

IMMUNE DYSREGULATION, POLYENDOCRINOPATHY, AND ENTEROPATHY, X-LINKED (IPEX SYNDROME): A REVIEW OF THE LITERATURE AND AN ORIGINAL CLINICAL OBSERVATION

N. Tokarchuk¹, T. Chekotun¹, O. Moravska², G. Guminska², L. Stanislavchuk², L. Starynets²

National Pirogov Memorial Medical University¹
Vinnitsia Regional Children's Clinical Hospital²
(Vinnitsia, Ukraine)

Summary.

Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome is a rare monogenic disorder characterized by multisystem autoimmune involvement of organs and tissues caused by loss-of-function mutations in the FOXP3 gene, which encodes the forkhead box P3 transcription factor essential for CD4⁺ regulatory T-cell (Tregs) development and function. 383 cases of IPEX syndrome have been reported worldwide, with prevalence estimated at less than 1 per 1, 000, 000 individuals. This article reviews the literature and describes a 15-month-old boy admitted to intensive care with refractory diarrhea from day 5 of life and nephrotic syndrome, both unresponsive to symptomatic therapy. Molecular genetic testing identified a pathogenic FOXP3 variant (c.816+7G>C), confirming IPEX syndrome. The unique variability in organ involvement and timing of clinical manifestations observed in this patient illustrates marked phenotypic heterogeneity, particularly given monoallelic FOXP3 expression in males, and contributes to understanding genotype–phenotype correlations. This represents the second reported case of IPEX syndrome in Ukraine. Current diagnostic and therapeutic challenges are also discussed.

Conclusion. The present case illustrates the clinical heterogeneity and complex genotype–phenotype correlations of IPEX syndrome. These findings emphasize the need for further research to improve the diagnosis and management of the condition.

Keywords: IPEX Syndrome; Diarrhea; Dermatitis; Nephrotic Syndrome; Infants; Genotype–Phenotype Correlation.

Контактна інформація:

Токарчук Надія Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії N1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Чекотун Тетяна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії N1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: tchecotun@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7659>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABE-5777-2020>

Моравська Оксана Аркадіївна – медичний директор Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної (м. Вінниця, Україна)
e-mail: dr.koxana@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2487-5051>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZK-9856-2022>

Гумінська Галина Станіславівна – дитячий нефролог, завідувач педіатричного відділення № 1 Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної (м. Вінниця, Україна)
e-mail: guminskayag2@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1307-9358>
Researcher ID: <https://researchid.co/rid136887>

Станіславчук Лариса Петрівна – педіатр, лікар ІБВ Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної (м. Вінниця, Україна)
e-mail: loris.p1978@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2028-6627>
Researcher ID: <https://ResearchID.co/rid65798>

Старинець Людмила Сергіївна – педіатр, завідувач ІБВ Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради (м. Вінниця, Україна)
e-mail: starlyuda32@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0784-0277>
Researcher ID: <https://researchid.co/rid65797>

Contact Information:

Nadiia Tokarchuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics N1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Tetiana Chekotun – Md, PhD, Ass. Prof. of the Department of Pediatrics N1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: tchecotun@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7659>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABE-5777-2020>

Moravska Oksana Arkadiivna – Medical Director Municipal Non-Commercial Enterprise «Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital of Vinnytsia Regional Council» (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: dr.koxana@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2487-5051>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZK-9856-2022>

Galyna Guminska – Pediatric nephrologist, Head of Pediatric Department No 1, Municipal Non-Commercial Enterprise «Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital of Vinnytsia Regional Council» (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: guminskayag2@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1307-9358>
Researcher ID: <https://researchid.co/rid136887>

Larysa Stanislavchuk – Pediatricist of Infectious Diseases Box Department, Municipal Non-Commercial Enterprise «Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital of Vinnytsia Regional Council» (Vinnytsia, Ukraine)
e-mail: loris.p1978@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2028-6627>
Researcher ID: <https://ResearchID.co/rid65798>

Liudmila Starynets – Pediatricist, Head of Infectious Diseases Box Department, Municipal Non-Commercial Enterprise «Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital of Vinnytsia Regional Council» (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: starlyuda32@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0784-0277>
Researcher ID: <https://researchid.co/rid65797>

Поступило до редакції: 12 січня 2026 р.
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
Опубліковано: 27 березня 2026 р.



УДК: 616.34-06-02:616.153.96-053.2

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.36

**І. М. Несіна, І. В. Ксьонз, О. Я. Ткаченко,
О. А. Пода, Л. М. Бубир, Т. О. Крючко**

Полтавський державний медичний університет
(м. Полтава, Україна)

КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД МАНІФЕСТАЦІЇ ЕНТЕРОПАТІЇ З ВТРАТОЮ БІЛКУ У ДИТИНИ З БЕЗОАРОМ ШЛУНКУ ТА КИШЕЧНИКУ

Резюме.

Ексудативна ентеропатія або білок-втратна ентеропатія є досить рідкісним клінічним синдромом, при якому відбувається втрата білка через шлунково-кишковий тракт. Відомо багато набутих і вроджених захворювань, які характеризуються надмірною втратою сироваткових білків або порушенням засвоєння їжі через шлунково-кишковий тракт. Як правило, ці розлади або пошкоджують слизову оболонку кишечника, або блокують шлунково-кишковий лімфатичний потік через обструкцію та лімфангіектазії.

Метою нашого дослідження став аналіз маніфестації ексудативної ентеропатії у дитини з безоаром шлунку та кишечника.

Представлений клінічний випадок демонструє, що розвиток ексудативної ентеропатії при безоарі шлунку і кишечника у 7-річної дівчинки значно погіршував перебіг захворювання і дебютував з розвитку генералізованих набряків (анасарки). При зверненні до педіатра скарги дівчинки були досить неспецифічними – блювання після їжі, болі в нижніх кінцівках, збільшення живота, швидка втомлюваність, головний біль, задишка при ході. Із анамнезу відомо, що за тиждень до появи вище вказаних скарг дівчинка знаходилась на стаціонарному лікуванні з діагнозом гострого гастроентероколіту з симптомами блювання та рідкими випорожненнями. Стан дитини стрімко погіршувався – з'явилися набряки на ногах та обличчі, тулубі, олігоурія і дівчинка була госпіталізована до відділення інтенсивної терапії. При обстеженні було діагностовано гіпопротеїнемію, гіпоальбумінемію, анемію, зниження кальцію, дефіцит заліза і вітаміну Д3. Також у дівчинки діагностовано порушення білково-синтетичної функції печінки на тлі реактивного гепатиту. Комплексне застосування сучасних методів обстеження (МРТ, КТ, ендоскопія) дозволило встановити діагноз трихобезоару шлунку і кишечника. Дівчинка була прооперована і в задовільному стані виписана під нагляд педіатра. Даний випадок демонструє вибір оптимальної тактики при діагностиці та хірургічному лікуванні дитини з трихобезоаром великого розміру. Дякуючи зусиллям міждисциплінарної команди із залученням до лікувального протоколу ендоскопістів, лікарів функціональної діагностики та дитячих хірургів вдалося знизити ризик ускладнень даної патології, пов'язаних із втратою білка та мікроелементів. Незважаючи на рідкість подібних випадків, лікарі повинні мати насторогу у веденні даних пацієнтів. При аналізі клінічного випадку були збережені основні принципи біоетики та персональна інформація хворого.

Ключові слова: ексудативна ентеропатія; білок втратна ентеропатія; анасарка; гіпоальбумінемія; трихобезоар; синдром Рапунцель; діти.

Ентеропатія із втратою білка – це рідкісний стан, який спричинений втратою білка через шлунково-кишковий тракт і характеризується зниженням рівня білка у сироватці крові [1, 2]. Захворюваність і поширеність невідомі. Найбільш поширеними причинами ексудативної ентеропатії у дітей є алергія на білок коров'ячого молока, целіакія, запальні захворювання кишечника, гіпертрофічний гастрит, кишкова лімфангіектазія та правостороння серцева дисфункція [3, 4, 5].

Гіпопротеїнемія може ускладнюватися набряком, асцитом, плевральним і серцевим випотом. Це може бути викликано різними порушеннями, наприклад, при запальних захворюваннях кишечника і новоутвореннях або через аномалії лімфатичної системи, як при первинній кишковій лімфангіектазії, застійній серцевій недостатності, гострих гастроентеритах та ін. [1, 3, 5, 6]. Таким чином, необхідно докласти багато зусиль, щоб встановити діагноз у пацієнта з білок-втратною ентеропатією. Низький рівень білку в сироватці крові має багато різноманітних причин і в першу чергу включаються захворювання печінки, при яких можливе порушення білково-синтетичної функції, яке призводить до білкового дефіциту. Важливе значення у патогенезі ексудативної ентеропатії має гіпоальбумінемія, яка внаслідок зниження онкотичного тиску сироватки

крові призводить до виникнення набряків та появи трансудатів у порожнинах тіла. Безоари – це сторонні тіла, які формуються і накопичуються у шлунково-кишковому тракті і не можуть бути перетравлені. На сьогодні відомо досить багато сполук, які складаються із різноманітних рештків харчових продуктів або речовин іншої природи. Основні типи безоарів, які найчастіше зустрічаються у дітей – це фітобезоари (містять рослинні компоненти, фруктові волокна, оболонки та насіння); трихобезоари (основний компонент волосся); фармакобезоари (ліки) та лактобезоари (білки молока). Оскільки безоари шлунку та кишечника досить рідко зустрічаються в дитячому віці, то практикуючі лікарі стикаються з труднощами клінічного перебігу та методів діагностики даної патології [2, 7, 8].

Метою роботи став аналіз маніфестації ексудативної ентеропатії у дитини з безоаром шлунку та кишечника.

Клінічний випадок

Дівчинка 7 років, із вагою 23 кг, зріст 123 см (ІМТ=41,5 перцентилів) звернулася до педіатра зі скаргами на блювання після їжі, болі в нижніх кінцівках, збільшення живота, швидку втомлюваність, голо-

вний біль, задишку при ході. Зі слів матері дівчинка хворіє протягом 10 днів, коли почала скаржитись на болі у ногах, відчуття тісноти взуття, тоді ж з'явилися набряки на ногах. У школі відмітили, що дитина стала менш активною, тяжко спускається по сходах, швидко втомлюється. За тиждень до появи вище вказаних скарг дівчинка знаходилась на стаціонарному лікуванні з діагнозом гострий гастроентероколіт із симптомами блювання та рідкими випорожненнями. За останній місяць мама відмітила збільшення маси тіла (вага дівчинки до звернення становила 18 кг при зрості 123 см (ІМТ=1,0 перцентилів, що свідчить про надмірну худорлявість).

Лікар педіатр відмітив тяжкість стану дитини за рахунок вираженого набрякового синдрому (набряки на ногах та обличчі, тулубі), зменшення частоти та об'єму сечовиділень і направив на госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії.

Загальний стан дівчинки при огляді був тяжким за рахунок генералізованого набрякового синдрому (значні набряки на повіках, відмічається припухлість обличчя, збільшені в об'ємі частини тіла, значне збільшення живота, при натисканні великим пальцем на шкіру і підшкірну клітковину з утворенням характерних «ямочок» різної глибини, які характеризують щільний набряк). На огляд реагує адекватно; шкіра бліда, на руках та ногах садна та синці різного ступеня зрілості. Слизові оболонки блідо-рожевого кольору, чисті, помірно вологі. Привертає увагу волоссяний покрив голови з рідкуватим волоссям і незвичний запах від тіла дівчинки. Периферичні лімфовузли дрібні, безболісні. Серцевий ритм правильний. Тони серця приглушені. При аускультатії легень – везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Періодично продуктивний кашель. При пальпації живота відмічається його збільшення в розмірах за рахунок скупчення асцитичної рідини, виступаючий пупок за рахунок підвищення внутрішньочеревного тиску, при перкусії живота в різних положеннях хворого визначається наявність вільної рідини в черевній порожнині. Печінка та селезінка не пальпуються. Випорожнення не було, сечовипускання не було.

Лабораторне дослідження виявило: гемоглобін 89 г/л (норма 121-161 г/л), гематокрит 23,4% (норма 33-43%), еритроцити – $2,90 \times 10^{12}$ /л г/л, середній об'єм еритроцитів 80,7 fL (76-94 fL); у біохімічному аналізі крові: загальний білок – 35 г/л (норма 60-80 г/л), альбумін – 15 г/л (норма 38-54 г/л), сечовина – 3,4 ммоль/л (норма $\leq 8,3$ ммоль/л), кальцій – 3,1 ммоль/л (норма 3,4-5,3 ммоль/л), кальцій – 1,69 ммоль/л (норма 2,15-2,57 ммоль/л), магній – 0,67 ммоль/л (норма 0,7-0,9 ммоль/л), фосфор – 0,89 ммоль/л (норма 1,03-1,857 ммоль/л), залізо – 8,7 мкмоль/л, (норма 10-28 мкмоль/л), АлАТ – 82 МО/л (норма до 41 МО/л), АсАТ – 61 МО/л (норма до 40 МО/л), ЛДГ – 901 МО/л (норма 250-450 МО/л), ГГТП – 36 МО/л (норма 7-32 МО/л), КФК – 26 МО/л (норма до 225 МО/л), лужна фосфатаза – 100 МО/л (норма 54-369 МО/л), альфа-амілаза – 35 МО/л (норма 20-104 МО/л), тимолова проба – 2,9 од (норма до 4 до), глюкоза крові – 3,1 ммоль/л (норма 3,3-5,5 ммоль/л),

церулоплазмін – 0,04 г/л (норма 0,16-0,450 г/л), трансферин – 0,22 г/л (норма 2,0-3,0 г/л), а феритин становив 9 нг/мл (10-300 нг/мл), що відповідає дефіциту заліза. Рівень 25(ОН)D3 – 17,9 нг/мл (30-100 нг/мл). Коагулограма: протромбіновий індекс – 48,9%, протромбіновий час – 16,3 сек., АЧТЧ – 47 сек., РФМК – негативний (–), фібрин – 1,33 г/л, МНВ – 1,41 од. (норма 0,8-1,24 од.). Ревмопроби негативні. Аналіз сечі на білок негативний. У копрограмі виявлені м'язові волокна – рідко (перетравлені), жир нейтральний – багато, жирні кислоти – багато.

Пацієнтці у відділенні інтенсивної терапії були проведені інфузії 20% альбуміну 0,5 г/кг з наступною дозою фуросеміду. Відмічена позитивна динаміка у вигляді зменшення об'єму живота, зникнення периферичних набряків. І хоча при лабораторному обстеженні зберігалась тенденція до гіпопротеїнемії (52 г/л) та гіпоальбумінемії (41 г/л), стан дитини вдалося стабілізувати.

Після покращення стану дитина продовжила обстеження і лікування у педіатричному відділенні обласної лікарні (гастроентерологічні ліжка). При госпіталізації зріст дівчинки 123 см, вага 19 кг (ІМТ=4,7 перцентилів, що вказує на недостатню масу тіла).

Ультразвукове дослідження черевної порожнини показало збільшені розміри та дифузні зміни печінки, дифузні зміни підшлункової залози. Ультразвукові дані нефриту, асцит, рідину в плевральних синусах – полісерозит. При ехокардіоскопії даних за вроджену патологію не виявлено. Ультразвукові дані плевриту.

Магніто-резонансна томографія (МРТ) черевної порожнини показала заповнений вмістом шлунок та ознаки потовщення стінки 12-палої кишки до 15-19 мм на рівні нисхідної частини. Мультиспіральна комп'ютерна томографія (КТ) черевної порожнини виявила розширення просвіту шлунку та тонкого кишківника, потовщення стінок шлунку та тонкого кишківника на всьому проміжку, помірну лімфаденопатію. Неоднорідний вміст шлунку (пацієнтка була натще). Асцит. Гепатомегалія. Стеатогепатоз (рис. 1).

При езофагогастродуоденоскопії: вхід у стравохід вільний, слизова рожевого кольору, кардіальний сфінктер змикає, прохідний; у просвіті шлунку – трихобезоар, який займає весь його об'єм і проходить у дванадцятипалу кишку.

Пацієнтка переведена в дитяче хірургічне відділення, де була проведена верхньосерединна лапаротомія, ревізія органів черевної порожнини, гастротомія, шлунок був заповнений безоаром, який складався з волосся і проникав в тонкий кишечник (рис. 2).

Шлункова частина трихобезоару мала розміри 100 × 55 × 70 см і зберігала форму шлунку. Довжина хвостатої частини, тонкої кишки безоара становила 65 см. У післяопераційному періоді дитина отримувала антибактеріальну та симптоматичну терапію, була виписана зі стаціонару в задовільному стані зі стабільними клініко-лабораторними показниками. Лікарі хірурги, які оперували пацієнтку, відмічають, що оперативні втручання з приводу даної патології дещо почастишали і рекомендують у післяопераційному періоді обов'язково консультацію психіатра для попередження рецидивів [9, 10].

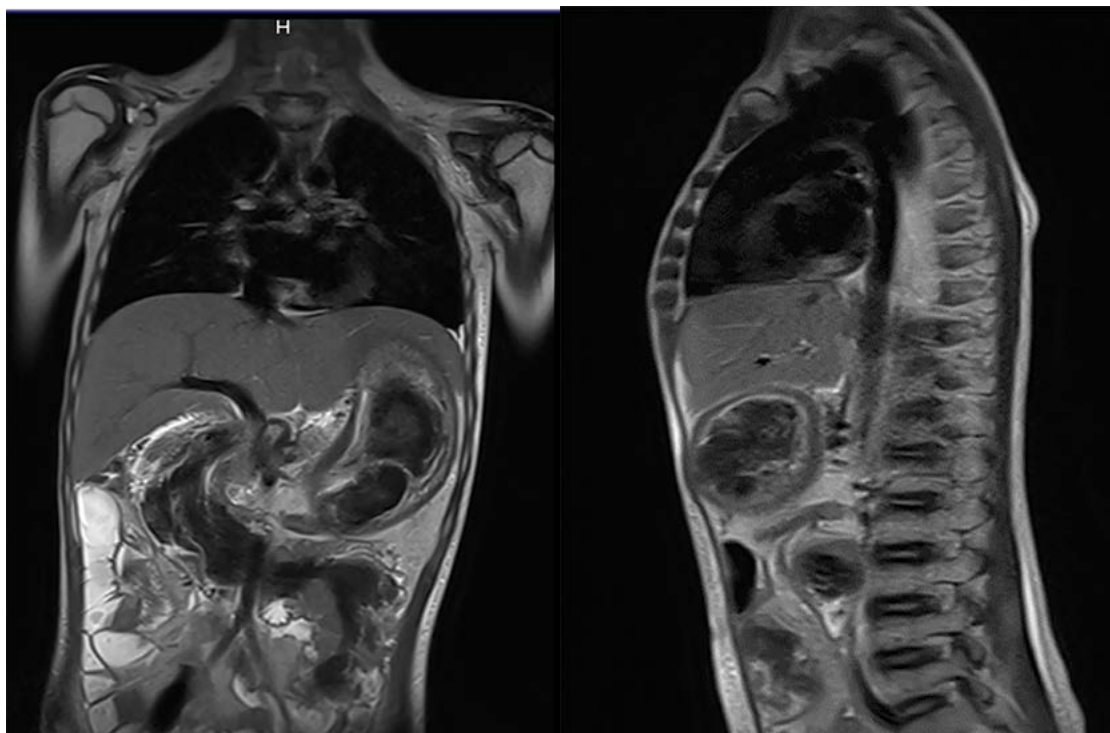


Рис. 1. Стороннє тіло (безоар) в шлунку та дванадцятипалій кишці.



Рис. 2. Гігантський трихобезоар шлунку та кишечника.

Обговорення

Представлений клінічний випадок не є типовим, оскільки гіпоальбумінемія та набряки, пов'язані з трихобезоаром, зустрічаються у клінічній практиці досить рідко. Тому метою нашої роботи стала демонстрація клінічних фактів щодо особливостей перебігу ексудативної ентеропатії у дитини з безоаром шлунку та ки-

шечнику, який зумовив виникнення «псевдонефротичного синдрому» [11]. Шлунковий трихобезоар, який поширювався через пілорус, що мало місце в нашої пацієнтки, у науковій літературі називають «синдром Рапунцель» [12, 13, 14]. «Хвостаті» утворення, які поширюються у кишківнику, можуть викликати ентерити з розвитком виразок або навіть некрозу слизової обо-

лонки, що призводить до анемії та мелени. Серед рідкісних ускладнень відмічається перфорація шлунку або кишечника, обструкції вихідного отвору шлунку та інвагінації [15]. Найчастіше трихобезоари маніфестують у пацієнтів симптомами, які включають нудоту, блювання, втрату ваги, анорексію, біль та дискомфорт у животі, здуття кишківника та утруднене ковтання. Патогномонічних для трихобезоару ознак і симптомів немає [16, 17]. У нашому випадку тривалий час дівчинка не виказувала скарг і вперше симптоми блювання з'явилися за місяць до виникнення ургентного стану, при зверненні до лікаря діагностовано гострий гастроентероколіт. Перебіг захворювання у пацієнтки ще раз підтвердив, що запідозрити анамнез трихофагії досить тяжко, якщо не акцентувати на цьому увагу батьків і дитини.

При зборі анамнезу відомо, що дівчинка з двійні і при цьому значно відстає в рості і масі від сестри. Даний факт став підставою пошуку аномалій лімфатичної системи, якими можливо пояснити розвиток реактивного гепатиту з порушенням білково-синтетичної функції у пацієнтки, хоча підозра на наявність білковтратної ентропатії зазвичай підтверджується вираженою гіпоальбумінемією, яка не пов'язана із захворюваннями печінки [17,18]. Тривалий перебіг ексудативної ентропатії підтверджується надмірною худорлявістю дівчинки (ІМТ=1,0 перцентилів), що обумовило тяжкість стану при госпіталізації та складність діагностичного пошуку.

Аналізуючи скарги дівчинки, хочеться відмітити болі в ногах, тяжкість при вдяганні взуття, натирання від одягу і взуття до садін та синців, які почали турбувати дівчинку після перенесеного гострого гастроентериту. І тільки тяжке зі значним вмістом блювання, яке передувало набряку обличчя, стало причиною невідкладної госпіталізації дитини до реанімаційного відділення. У дівчинки, крім гіпопротеїнемії, були діагностовані множинні метаболічні порушення, які свідчили про залізодефіцит, зниження рівня вітаміну Д3, глюкози, електролітів (кальцію, калію, магнію, фосфору), а також критичне зниження креатинфосфокінази (26 МО/л), що може свідчити про зниження м'язової маси і пояснює труднощі з ходою. Варто зазначити, що зміни біохімічних показників, а саме підвищення активності трансаміназ, зниження показників коагуляційного профілю, підвищення рівня міжнародного нормалізованого відношення у дівчинки свідчать про порушення функції печінки, яке скоріш за все обумовлене синдромом недостатності харчування (мальнутрицією).

У літературі описані випадки пошкодження клітин печінки внаслідок недоїдання, які призводять до тромботичних станів, оскільки знижується рівень антикоагулянтних білків [19, 20]. Характерною особливістю перебігу ексудативної ентропатії у дівчинки стала висока лабільність метаболічних та електролітних змін, що взаємопов'язані та мають тісний зв'язок із патологічними процесами, які обумовлені зниженням надходженням мікронутрієнтів через кишківник.

Звичайно запідозрити безоар шлунку і кишківника у даної дитини було досить складно, так як більшість дослідників описує втрати білка через шлунково-кишковий тракт в легких формах з незначними набря-

ками, а генералізовані набряки по типу анасарки перш за все асоціюються з іншими причинами ексудативної ентропатії [17,18].

Ексудативна ентропатія залишається складним, відносно поширеним синдромом, який виникає при різноманітних шлунково-кишкових захворюваннях, а також супроводжує достатньо багато патологічних станів. У представленому клінічному випадку діагноз ексудативної ентропатії був встановлений на основі даних анамнезу про перенесений гострий гастроентерит, який супроводжувався діареєю і блюванням. Кишкові інфекції досить часто є причиною пошкодження ентероцитів і, як наслідок, супроводжуються втратою білка через слизову оболонку кишківника. Варто зазначити, що більшість практикуючих лікарів, стикаючись з проблемою білковтратних ентропатій, повинні пам'ятати про сучасні можливості лабораторної діагностики, які підтверджують підвищену проникність слизової оболонки кишківника для білків – це кількісне визначення альфа-1-антитрипсину в калі [2,3,5]. У нашому випадку дане дослідження не проводили, оскільки після проведення інструментальних методів дослідження у дівчинки було виявлено трихобезоар шлунку і кишківника та відповідно встановлено причину втрати білка.

Висновки

Даний клінічний випадок демонструє актуальність проблеми безоарів у педіатричних пацієнтів, оскільки не дивлячись на широкі можливості сучасної лабораторно-інструментальної діагностики, дана патологія залишається діагнозом «виключення». Лікар повинен пам'ятати, що поширеність даної проблеми серед дітей сьогодні є значно ширшою, ніж вважалося раніше, коли цей діагноз виставляли переважно у пацієнтів із психічними розладами. Тривалий стрес, який відчувають сьогодні діти під час війни, може негативно впливати на їх фізичне і психологічне здоров'я та стати причиною різних захворювань.

Однією з причин тяжкості представленого клінічного випадку, який ускладнився генералізованим набряком, метаболічною і електролітною дисфункцією, є тривалий період захворювання, відсутність обізнаності батьків про проблему, а також відповідної настороженості лікарів щодо даної проблеми. Діагностичний алгоритм у пацієнтів з відставанням в масі тіла, анемією, гіпопротеїнемією повинен включати підозру на утворення безоару, що може бути ключовим для запобігання запізнілій діагностиці патології.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті. Усі заявлені автори мали відношення до супроводу представленого клінічного випадку та безпосередньої підготовки матеріалів статті.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Використання штучного інтелекту. При підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

Фінансова підтримка. Самофінансування.

Література:

1. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025[updated 2023 Jun 12; cited 2025 May 10]. Nagra N, Dang S. Protein-Losing Enteropathy. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542283/>. PMID: 31194423; Bookshelf ID: NBK542283.
2. Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1179-85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1235-2>. PMID: 20571826; PMCID: PMC2926439.
3. Paschos KA, Chatzigeorgiadis A. Pathophysiological and clinical aspects of the diagnosis and treatment of bezoars. *Ann Gastroenterol*. 2019;32:224-32. DOI: <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0370>. PMID: 31040619; PMCID: PMC6479654.
4. Шадрін ОГ, Слепова ЛФ, Гладішко ОП, Фисун ВМ, Арчакова ТМ, Бондаренко МВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування ексудативної ентеропатії у дітей. *Здоров'я дитини*. 2025;20(1):64-9. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.1.2025.1791>
5. Dorterler ME, Gunendi T, Cakmak M, Shermatova S. Bezoar types in children and aetiological factors affecting bezoar formation: A single-centre retrospective study. *Afr J Paediatr Surg*. 2023;20(1):8-11. DOI: https://doi.org/10.4103/ajps.ajps_70_21. PMID: 36722563; PMCID: PMC10117012.
6. Shaprynskiy V, Nazarchuk O, Faustova M, Mitiuk B, Dmitriyev D, Dobrovanov O, et al. Some aspects of infectious complications in patients with surgical diseases. *Multicentr trials. Lekarsky Obzor*. 2020;69:257-60.
7. Kaufman JR, Solomon M, Khan S. Association of pediatric rapunzel syndrome with protein-losing enteropathy. *Ann Clin Case Rep*. 2020;5:1853.
8. Stinco M, Montemaggi A, Nocchioli B, Resti M, Grosso S, Trapani S. An Unusual Case of Hypoproteinemia in Childhood: Keep in Mind Trichobezoar. *Front Pediatr*. 2020;8:82. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00082>. PMID: 32195212; PMCID: PMC7065258.
9. Ксьонз ІВ, Скрипніков АМ, Васильєва ГЮ, Гриценко СМ, Пилипчук СВ, Овчар ОВ. Трихобезоари як прояв порушень психічного здоров'я дітей: погляд хірурга та психіатра. *Хірургія дитячого віку*. 2024;3:107-12. DOI: [https://doi.org/10.15574/PS.2024.3\(84\).107112](https://doi.org/10.15574/PS.2024.3(84).107112)
10. Похилько ВІ, Гриценко СМ, Адамчук НМ, Чернявська ЮІ, Бодулев ОЮ. Трихобезоари у дітей на прикладі клінічних випадків. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2021;11(2):60-3. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.9>
11. Bashir A, Tejada AG, Oldham KT, Thakrar PD, Lerner DG. Trichobezoar: A Rare Cause of Protein-losing Enteropathy. *JPGN Rep*. 2023;4(2): e310. DOI: <https://doi.org/10.1097/pg9.0000000000000310>. PMID: 37200722; PMCID: PMC10187844.
12. Nour I, Abd Alatef M, Megahed A, Yahia S, Wahba Y, Shabaan AE. Rapunzel syndrome (gastric trichobezoar), a rare presentation with generalised oedema: case report and review of the literature. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(1):76-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1389809>. PMID: 29057712.
13. Madhusudhan KS, Vaishnav M, Joy D. Rapunzel Syndrome. *J Gastrointest Surg*. 2022;26(5):1111-2. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-021-05239-z>. PMID: 34997470.
14. Riveros-Vega JH, Gomez-Zuleta MA, Estarita J. Rapunzel syndrome: myth or reality. *Rev colomb Gastroenterol*. 2020;35(2):207-11.
15. Sivasubramanian BP, Ashokkumar M, Afzal M, Samala Venkata V, Dhanasekaran UD, et al. Rapunzel Syndrome in a Teenage Girl: A Case Report. *Cureus*. 2022;14(10): e29975. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.29975>. PMID: 36381855; PMCID: PMC9636590.
16. Kawoosa NUN, Zargar BR. A giant trichobezoar causing Rapunzel syndrome in a 12-year-old female. *Indian J Psychol Med*. 2011;33(1):77-9. DOI: <https://doi.org/10.4103/0253-7176.85401>. PMID: 22021959; PMCID: PMC3195161.
17. Shende P, Vadivel S, Nandha Kishore S, Sanghani D. Anasarca Secondary to Protein-Losing Enteropathy Leading to the Diagnosis of a Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor in a Young Female: A Case Report From an Indian Suburb. *Cureus*. 2024;16(7): e65745. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.65745>. PMID: 39211694; PMCID: PMC11361621.
18. Nesina IM, Kryuchko TO, Poda OA, Tkachenko OY, Kuzmenko NV, Buby LM. A Current Management Strategy for Children with Chronic Viral Hepatitis B, Based on International and National Guidelines. *J Mother Child*. 2023;27(1):134-41. DOI: <https://doi.org/10.34763/jmotherandchild.20232701.d-23-00006>. PMID: 37668440; PMCID: PMC10478681.
19. Karajibani M, Montazerifar F, Hosseini R, Suni F, Dashipour AR, Fadaeimekhtarkanlo M. The relationship between malnutrition and liver enzymes in hospitalized children in Zahedan: a case-control study. *J Res Med Sci*. 2021;23(1): e102994. DOI: <https://doi.org/10.5812/zjrms.102994>
20. Flores B, Trivedi HD, Robson SC, Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *J Transl Sci*. 2017;3(3):10.15761/JTS.1000182. DOI: <https://doi.org/10.15761/jts.1000182>. PMID: 30221012; PMCID: PMC6136435.

CLINICAL EXAMPLE OF MANIFESTATION OF PROTEIN-LOSING ENTEROPATHY IN A CHILD WITH GASTRIC AND INTESTINAL BEZOAR

I. Nesina, I. Ksenz, O. Tkachenko, O. Poda, L. Buby, T. Kryuchko.

**Poltava State Medical University
(Poltava, Ukraine)**

Summary.

Exudative enteropathy or protein-losing enteropathy (PLE) is a rather rare clinical syndrome in which protein is lost through the gastrointestinal tract. Many acquired and congenital diseases are known that are characterized by excessive loss of serum proteins or impaired absorption of food through the gastrointestinal tract. As a rule, these disorders either damage the intestinal mucosa or block the gastrointestinal lymphatic flow due to obstruction and lymphangiectasia. The aim of our study was to analyse the manifestation of exudative enteropathy in a child with gastric and intestinal bezoar. The presented clinical case demonstrates that the development of exudative enteropathy with bezoar of the stomach and intestines in a 7-year-old girl significantly worsened the course of the disease and debuted with the development of generalized edema (anasarca). When the girl visited the paediatrician, her complaints were rather nonspecific: vomiting after eating, pain in the lower extremities, abdominal enlargement, fatigue, headache, shortness of breath when walking. It is known from the anamnesis that 7 days before the appearance of the above complaints, the girl was inpatient with a diagnosis of acute gastroenterocolitis with symptoms of vomiting and loose stools. The child's condition rapidly deteriorated: edema appeared on the legs, face and trunk, oliguria developed and the girl was hospitalized in the intensive care unit. The examination revealed hypoproteinemia, hypoalbuminemia, anemia, decreased calcium, iron and vitamin D3 deficiency. The girl was also diagnosed with impaired protein-synthetic liver function on the background of

reactive hepatitis. The complex application of modern examination methods (MRI, CT, endoscopy) allowed us to establish the diagnosis of trichobezoar of the stomach and intestines. The girl underwent surgery and was discharged in a satisfactory condition under the supervision of a paediatrician. This case demonstrates the choice of optimal tactics in the diagnosis and surgical treatment of a child with a large trichobezoar. Due to the efforts of an interdisciplinary team involving endoscopists, functional diagnostics doctors, and pediatric surgeons in the treatment protocol, the risk of complications of this pathology associated with protein and micronutrient loss was reduced. Despite the rarity of such cases, doctors should be alert to the management of these patients. When analyzing the clinical case, the basic principles of bioethics and the patient's personal information were preserved.

Keywords: Exudative Enteropathy; Protein-Losing Enteropathy; Anasarca; Hypoalbuminemia; Trichobezoar; Rapunzel Syndrome; Children.

Контактна інформація:

Несіна Інна Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна);

e-mail: i.nesina@pdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1514-2434>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57203509964>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/MVW-4771-2025>

Ксьонз Ігор Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 2, проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та лікувальної роботи Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).

e-mail: i.ksonz@pdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7703-1759>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=19635258500>

Пода Ольга Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2, Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: olha.poda@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2314-8628>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/MVW-5894-2025>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57203510555>

Бубир Людмила Миколаївна – доктор філософії, доцент кафедри педіатрії № 2, Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: lyudmila.bubyr@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9736-3593>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221124422>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JEP-4315-2023>

Ткаченко Ольга Ярославівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)

e-mail: tkolga5@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-6430>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194855368>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/MVW-5959-2025>

Крючко Тетяна Олександрівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії № 2, Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).

e-mail: drkryuchko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194855000>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/W-4506-2017>

Contact Information:

Inna Nesina – PhD, Associate professor of the Department of Pediatrics No. 2 of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: i.nesina@pdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1514-2434>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57203509964>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/MVW-4771-2025>

Ihor Ksenz – Dr., Professor, Vice-rector of the higher education institution for scientific and pedagogical work and medical work, Professor Department of Surgery No. 2 No. 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail: i.ksonz@pdmu.edu.ua;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7703-1759>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=19635258500>

Olha Poda – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 2 of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail address: olha.poda@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2314-8628>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57203510555>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/MVW-5894-2025>

Lyudmyla Bubyr – PhD, Assistant of the Department of Pediatrics No. 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail address: lyudmila.bubyr@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9736-3593>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221124422>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JEP-4315-2023>

Olha Tkachenko – Ph.D., Associate professor of the Department of Pediatrics No. 2 of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail address: tkolga5@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-6430>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194855368>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/MVW-5959-2025>

Tetyana O. Kryuchko – Dr, Professor, Head of Department of Pediatrics No. 2, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

e-mail address: drkryuchko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57194855000>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/W-4506-2017>

Поступило до редакції: 01 жовтня 2025 р.
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
Опубліковано: 27 березня 2026 р.



**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ У ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА» ISSN**

на 2026 рік

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), Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (ICMJE) та Всесвітньої асоціації медичних редакторів (WAME).

Місія та візія журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»:

Журнал пропонує авторам міждисциплінарну платформу, основним напрямком якої є обговорення основ формування здоров'я населення майбутніх поколінь. На відміну від традиційних спеціалізованих журналів, ми зменшуємо розрив між перинатальною медициною (акушерством, неонатологією та педіатрією) та іншими дисциплінами, з особливим акцентом на основи формування здоров'я та причини розвитку хвороб (Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)). Основним передбаченим напрямком наукових публікацій є аналіз значення фізіологічних та патофізіологічних процесів антенатального, перинатального та постнатального періодів, що впливають на довгострокові результати здоров'я та розвитку патологій у дітей та дорослих у майбутніх поколіннях. З іншого боку, розглядаються питання сприятливого внутрішньоутробного розвитку плода за умов відповідного здоров'я у батьків та відсутності ймовірності реалізації обтяжливої спадковості.

Журнал охоплює основні критичні аспекти розвитку людини, включаючи такі напрямки, як:

- Материнська, фетальна медицина та медична генетика: антенатальний скринінг та спадкові фактори.
- Неонатологія та педіатричні спеціальності, включаючи: дитячу анестезіологію, неврологію, хірургію та стоматологію та ін.
- Клінічна фармакологія та реабілітація: зосередження на одужанні, катамнестичному спостереженні та довгостроковому лікуванні дітей та дорослих.
- Фізіологія розвитку людського організму, вплив пологового стресу та гіпоксії на адаптацію дитини до умов позаутробного життя.
- Патофізіологія розвитку патологічних станів організму: аналіз зв'язку між стресовими факторами антенатального, перинатального та постнатального періоду й хронічними захворюваннями у дітей і дорослих.
- Вплив стресових факторів зовнішнього середовища, психологічного та фізіологічного здоров'я батьків на формування якості життя у нащадків.

Глобальний вплив:

Публікуючи високоякісні статті щодо організації охорони здоров'я, результати оригінальних досліджень, аналітичні огляди та практичні випадки, ми прагнемо надати медичним працівникам стратегії, засновані на доказах, для покращення траєкторії здоров'я населення від зачаття до дитинства та дорослого віку.

Розділи журналу:

- Актуальні питання медичної допомоги в Україні.
- Додипломна та післядипломна медична освіта.
- Результати дисертаційних та науково-дослідних робіт.
- Аналітичні огляди.
- Новини доказової медицини.
- Рекомендації для впровадження в практику охорони здоров'я (переклади міжнародних стандартів та протоколів; методичні рекомендації, нововведення тощо).
- Випадки з практики.
- Рецензії на наукові статті та монографії.
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та заплановані).
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються: статті українською та англійською мовами обсягом до 25-30 сторінок друкованого тексту (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо); лекції, оглядові статті – до 40 сторінок; короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок; інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – до 2-3 сторінок. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище. Автоматичний переніс слів у текстовому редакторі не рекомендується.

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

Перелік документів при поданні статті до розгляду для публікації в журналі:

- Офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника або проректора з наукової роботи закладу, в якому виконана робота, завірене круглою печаткою, які включає:
 - висновок з біоетичної експертизи;
 - результати перевірки на плагіат з використанням рекомендованих програм (Strikeplagiarism.com® та ін.);
 - декларацію про відсутність/наявність конфлікту інтересів;

- Електронний варіант статті та реферату статті (українською та англійською мовами).
- 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 ID (активне посилання) <http://orcid.org/>;
 - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus) (активне посилання) <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=>;
 - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) (активне посилання) <http://www.researcherid.com/rid/>;
- Два екземпляри Ліцензійного договору на використання 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 (ВДНЗ, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої приналежності; місто, країна. Важливо вказувати офіційно прийняту назву організації, де виконана робота.

Прізвища авторів вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація.

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; перспективи подальших досліджень).

Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, абзацний відступ 1,25 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. У розділі матеріали і методи рекомендовано зазначити принципи біоетики, методи статистичного аналізу, вказати назву науково-дослідної роботи (шифр, терміни виконання) або грантової підтримки, у межах якої виконувалися дослідження.

Текст резюме повинні бути автентичним українською та англійською мовами.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «URAN», 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);
- організаційні та 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 лівому куті, після чого пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу, зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СІ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити публікації за останні 5 років, окрім основних джерел, які не мали перевидання. Посилання на препринти та 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. Рекомендована кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях –25-30 літературних джерел, в оглядових – до 50 джерел.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) <https://guides.lib.monash.edu/vancouver-2022>.

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 джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви статті або книги англійською мовою [в квадратних дужках], назва джерела (транслітерація) та переклад назви журналу англійською мовою [в квадратних дужках], вихідні дані в цифровому форматі, DOI (активне посилання), вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які на писані 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.slovyk.ua/services/translit.php>.

При складанні пристатейного бібліографічного списку, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним зі світових стандартів: <http://www.easybib.com/>; <http://themecraft.net/www/sourceaid.com>; <http://www.bibme.org/>.

Обов'язково наприкінці статті потрібно зазначити:

- Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті, наявність чи відсутність *конфлікту інтересів*.
- Використання штучного інтелекту.
- Джерела фінансування.
- Подяки (якщо є)

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, зокрема, у разі зауважень щодо 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 лише ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами публікації.

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:

- Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution 4.0 International License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.
- 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.
- Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у репозиторіях установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи, 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 (The Effect of Open Access) <https://web-archive.southampton.ac.uk/opcit.eprints.org/oacitation-biblio.html>

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних,
- складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі;
- пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

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

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті: <https://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Контактні дані:

Контактний телефон з питань видавничої діяльності: +38 (050) 6189959

заступник головного редактора д. мед. н., професор Годованець Юлія Дмитрівна.

Відповідальний редактор поточних номерів журналу: д.мед.н., професор Бабінцева Анастасія Геннадіївна, контактний телефон: +38 (050) 6662230.

Відповідальний редактор електронної версії поточних номерів журналу, супровід web-сайту: д.мед.н., доцент Годованець Олексій Сергійович, контактний телефон: +38(050)5606138

Листування з питань видавничої діяльності:

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

Передплатний індекс журналу: 89773.

**REQUIREMENTS FOR THE PREPARATION AND SUBMISSION
OF MATERIALS FOR PUBLICATION IN THE JOURNAL
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE ISSN**

на 2026 рік

The Editorial Board upholds international principles of scholarly publication in accordance with the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Directory of Open Access Journals (DOAJ), the Open Access Scholarly Publishing Association (OASPA), the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), and the World Association of Medical Editors (WAME).

Mission and Vision of the Journal *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*:

The Journal provides an interdisciplinary platform devoted to the discussion of the foundations of health development in future generations. Distinguished from other specialised journals, the Journal bridges the gap between perinatal medicine (obstetrics, neonatology, and paediatrics) and other disciplines, with particular emphasis on the foundations of health development and the origins of disease (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD). The principal area of scholarly publications is the examination of the role of physiological and pathophysiological processes of the antenatal, perinatal, and postnatal periods as they bear upon long-term health outcomes and the development of pathologies in children and adults across future generations. The Journal further addresses matters pertaining to favourable intrauterine foetal development under conditions of appropriate parental health and in the absence of a predisposition to heritable burden.

The Journal encompasses the key critical aspects of human development, including the following areas:

- Maternal and foetal medicine and medical genetics: antenatal screening and hereditary factors.
- Neonatology and paediatric specialties, including paediatric anaesthesiology, neurology, surgery, dentistry, and related fields.
- Clinical pharmacology and rehabilitation: with a focus on recovery, follow-up observation, and long-term management of children and adults.
- Developmental physiology of the human organism: the impact of birth stress and hypoxia on the infant's adaptation to extrauterine life.
- Pathophysiology of the development of pathological conditions: analysis of the association between stressors of the antenatal, perinatal, and postnatal periods and chronic diseases in children and adults.
- The influence of environmental stressors and the psychological and physiological health of parents on the formation of quality of life in offspring.

Global Impact:

By publishing rigorous articles on healthcare organisation, original research findings, analytical reviews, and clinical case reports, the Journal aims to provide healthcare professionals with evidence-based strategies for improving health trajectories from conception through childhood to adulthood.

Journal Sections:

- Current Issues in Healthcare Delivery in Ukraine.
- Undergraduate and Postgraduate Medical Education.
- Findings from Doctoral and Research Projects.
- Analytical Reviews.
- Evidence-Based Medicine Updates.
- Practice Guidelines for Implementation in Healthcare (translations of international standards and protocols; methodological recommendations, innovations, etc.)
- Case Reports.
- Reviews of Scholarly Articles and Monographs.
- Academic News (information on conferences held and forthcoming).
- Essays on the History of the Specialty.

Submission Guidelines: The Journal accepts for publication articles in Ukrainian and English of up to 25-30 printed pages (including tables, illustrations, abstracts, reference lists, etc.); lectures and review articles – up to 40 pages; brief communications and reviews – up to 5 pages; other materials (historical essays, anniversary tributes) – up to 2-3 pages. Manuscripts should be formatted in Times New Roman, 12 pt, with 1.5 line spacing and 2.0 cm margins on all sides, prepared in Microsoft Word version 7.0 or later. The use of automatic hyphenation is not recommended.

The file should be named after the first author's surname.

Documentation Required for Manuscript Submission:

- An official covering letter in the prescribed format, endorsed by the head of the institution or the Vice-Rector for Research of the institution where the work was carried out, and certified with an official seal. The letter should include:
 - a bioethics review conclusion;
 - plagiarism screening results obtained using recommended software (Strikeplagiarism.com® and others);

- a declaration of the absence or presence of conflicts of interest;
- An electronic version of the manuscript and its abstract (in both Ukrainian and English).
- Details of the author(s) (in both Ukrainian and English):
 - full name;
 - academic degree and academic title;
 - institutional affiliation and position;
 - contact details: postal address, telephone number, and e-mail address;
 - ORCID ID (active link) <http://orcid.org/>;
 - Author ID (Scopus) (active link) <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=>;
 - Researcher ID (Web of Science) (active link) <http://www.researcherid.com/rid/>;
- Two copies of the Licence Agreement for the Use of the Work, signed by the author(s). Templates in PDF format are available on the official website of the Journal at <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Manuscript Structure:

1. **The title section should include:** the Universal Decimal Classification (UDC) code; the initials and surname(s) of the author(s); the title of the article; the full official name of the institution (higher educational establishment, research institute, healthcare facility, etc.) where the work was carried out, in the nominative case, with mandatory indication of departmental affiliation; and the city and country.

Authors' surnames should be rendered consistently with previous publications or transliterated according to the BGN (Board of Geographic Names) system (see: <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration).

2. **Extended Abstract:** An extended abstract in both Ukrainian and English, not exceeding 2 printed pages, should include: the article title; the initials and surnames of the authors; the name of the institution, city, and country; and a structured summary of the manuscript comprising the following sections: Introduction, Objective, Materials and Methods, Research Findings, Conclusions, and Prospects for Further Research.

Formatting requirements: Times New Roman, 12 pt, 1.5 line spacing, 2.0 cm margins on all sides, 1.25 cm paragraph indent, prepared in Microsoft Word version 7.0 or later.

Note: The extended abstract constitutes the primary source of information in domestic and international information systems and bibliometric databases that index the Journal. The abstract presents only the essential findings of the study, thereby enabling the reader to understand the core of the research performed and to decide whether to read the full text for further details. In the Materials and Methods section, authors are advised to specify the bioethical principles observed, the statistical analysis methods employed, and the title of the research project (including its code and duration) or grant funding under which the study was carried out.

The abstract should be authentic in both Ukrainian and English.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Upon publication, the abstract will be made available on the Open Journal Systems (OJS) platform and in the electronic database of the Ukrainian Research and Academic Network «URAN», which provides access to international search engines.

3. **Keywords:** Keywords should be provided in both Ukrainian and English, separated by semicolons («;»).

4. Manuscript Body:

- Original research articles should include the following sections: Introduction; Objective and Aims of the Study; Materials and Methods; Results and Discussion; Conclusions; Prospects for Further Research; References. Section headings should be formatted in bold;
- Organisational and review articles should follow the author's preferred structure and include a synthesis of findings (or conclusions) and recommendations for the advancement of the relevant research area and/or clinical practice;
- Case reports should follow the author's preferred structure.

All abbreviations and letter designations should be defined in the text at first use.

5. **Tables, Illustrations, and Graphic Materials:** Tables, illustrations, and graphic materials should be prepared in Microsoft Word, with corresponding in-text references. The number of such materials should be proportionate to the content of the article. Graphic materials should not duplicate the content of tables. Graphs and diagrams should not be overloaded with textual information.

The sequential number of each table should be placed in the upper left corner, followed by the table title on the same line. The sequential number of each figure should be placed below and to the left of the figure, followed by the figure title on the same line; the following line should contain an explanation of all symbols, numerals, letters, etc. Captions for photomicrographs should indicate the magnification and staining method used.

Numerical results should be reported in International Units (SI). Non-standard abbreviations should not be used.

The names of companies, reagents, and equipment used in the study should be given in their original form, with the country of manufacture indicated.

6. **References:** In-text citations should be indicated by Arabic numerals in square brackets and numbered in the order in which they appear in the text. The reference list should comprise publications from the past five years, with the exception of seminal sources that have not been reissued. References to preprints and unpublished works are not permitted. The author bears full responsibility for the accuracy of all bibliographic data.

The reference list should be printed on a separate page with 1.0 line spacing, in the order of citation in the text. The recommended number of references is 25-30 for original research articles and up to 50 for review articles.

References should be formatted in accordance with the Vancouver style guidelines: <https://guides.lib.monash.edu/vancouver-2022>.

Reference lists submitted for inclusion in international bibliographic and bibliometric databases and citation systems (Scopus, Web of Science) should encompass all cited sources and must be provided both in the original language and in Roman script.

For Ukrainian-language sources, the Roman script bibliographic reference should conform to the following structure: author (transliteration), article title (transliteration) and translation of the article or book title into English [in square brackets], source title (transliteration) and translation of the journal title into English [in square brackets], publication data in numerical format, DOI (active link), and indication of the language of the article in parentheses (in Ukrainian).

Transliteration is the systematic conversion of text or words from one graphic system to another, with phonetic accuracy playing a secondary role – that is, the representation of one writing system using the characters of another. An automated transliteration system for Ukrainian-language sources is available at: <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>.

When compiling the reference list, in accordance with the requirements of bibliometric databases, authors are advised to make use of freely available reference management tools that generate bibliographic descriptions in Roman script and allow automatic formatting according to internationally recognised standards: <http://www.easybib.com/>; <http://themecraft.net/www/sourceaid.com>; <http://www.bibme.org/>.

The following disclosures are required at the end of each manuscript:

- Contribution of each co-author to the preparation of the manuscript, and declaration of the presence or absence of conflicts of interest.
- Use of artificial intelligence.
- Sources of funding.
- Acknowledgements (where applicable)

All manuscripts undergo double-blind peer review.

Manuscripts should be thoroughly proofread for spelling and style prior to submission. The Editorial Board reserves the right to correct terminological and stylistic errors, remove illustrations not directly relevant to the text, and abridge the manuscript.

Manuscripts returned to authors for revision – in particular, where comments have been made regarding the formatting of the reference list – should be resubmitted to the Editorial Office within 10 days of receipt. Resubmission after this deadline will result in a new registration date replacing the original submission date.

Manuscripts that fail to meet bioethical review requirements, contain substantive flaws, or include gross statistical errors that cannot be corrected will be returned to the authors. In case of rejection, the authors will be notified by a formal rejection letter stating the reasons for the decision. A copy of the manuscript will be retained in the Editorial Office archive in electronic form.

In adherence to established ethical standards, the author is responsible for ensuring that the submitted manuscript is an original work that has not been previously published and is not under consideration for publication elsewhere. The list of authors should include only those individuals who, in accordance with the ethical standards of the academic community, may be regarded as authors of the publication.

The Editorial Board provides editing and translation of the full manuscript text, abstract, and extended abstract for the Open Journal Systems (OJS) platform from the original language into English by a professional English-language editor, upon individual request by the author.

Copyright Policy

Authors publishing in this Journal agree to the following terms:

- Authors retain copyright of their work and grant the Journal the right of first publication under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits unrestricted distribution of the published work by any party, provided that proper attribution is given to the authors of the original work and to its first publication in this Journal.
- Authors are entitled to enter into separate supplementary agreements for the non-exclusive distribution of the work in the form in which it was published by this Journal (for example, depositing the work in an institutional repository or including it in a monograph), provided that reference to the first publication in this Journal is maintained.
- Journal policy permits and encourages authors to deposit their manuscripts in publicly accessible repositories (for example, institutional repositories or personal websites), both prior to submission to the Editorial Office and during the editorial process, as this facilitates productive scholarly discussion and has a positive effect on the immediacy and dynamics of citation of the published work (The Effect of Open Access) <https://web-archive.southampton.ac.uk/opcit.eprints.org/oacitation-biblio.html>

Authors bear personal responsibility for disclosing all financial and personal relationships that may give rise to a potential conflict of interest.

Upon submission, the following information should be provided:

- sources of support for the work, including the names of sponsors and an explanation of the role of such sources, where applicable (study design, data collection, analysis and interpretation);

-
- report preparation and the decision to submit the manuscript for publication, or a statement that no sources of support existed or that they had no such involvement;
 - an explanation of the terms and extent of the authors' access to the findings of the published research, including whether such access is permanent.

The publication ethics of the Journal comply with the provisions of *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE: <http://www.icmje.org/>).

Upon publication of their article, the author or authoring team (represented by the first author) will be sent one complimentary copy of the issue by post.

All issues of the Journal are available in electronic format on the official website: <https://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Manuscripts and accompanying documents should be submitted via the official website of the Journal: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Contact Information

Editorial enquiries (telephone): +38 (050) 6189959

Deputy Editor-in-Chief, Doctor of Medical Sciences, Professor Yuliya Dmytrivna Hodovanets.

Managing Editor of current issues: Doctor of Medical Sciences, Professor Anastasiia Hennadiivna Babintseva, telephone: +38 (050) 6662230.

Managing Editor of the electronic version of current issues and website administrator: Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Oleksii Serhiiiovych Godovanets, telephone: +38 (050) 5606138.

Correspondence regarding editorial matters:

Prof. Yu. D. Hodovanets

Journal *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*

Bukovinian State Medical University

2 Teatralna Square

Chernivtsi, 58002

Ukraine

e-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Journal Subscription Code Number: 89773.

Коректор літературного тексту – Стахова Т. С.
Редагування бібліографічних посилань – Ширєнкова 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 __. __. 2026 р.

Формат 64X90/9.

Папір офсетний Гарнітура Times New Roman.

Друк офсетний. Ум-друк. арк. 31,7 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