

УДК: 616. 2 - 008. 4 -008. 843. 5 - 02 : 618. 33 | – 038
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.12

ВПЛИВ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ЧИННИКІВ
РИЗИКУ НА РОЗВИТОК СИНДРОМУ
АСПІРАЦІЇ МЕКОНІЮ В НОВОНАРОДЖЕНИХ:
ВАЖЛИВЕ В РУТИННІЙ РОБОТІ
ЛІКАРЯ-НЕОНАТОЛОГА

М.М. Кісельова, А.В. Комар

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького,
кафедра педіатрії і неонатології ФПДО
(м.Львів, Україна)

Резюме. У статті узагальнені дані про відомі чинники ризику синдрому аспірації меконію (САМ) і ті, що продовжують вивчатись, з метою підвищення ефективності організації й надання первинної реанімаційної допомоги щойно народженій дитині, інтенсивної допомоги новонародженим зі САМ, профілактики аспіраційної пневмонії й ускладнень, асоційованих зі САМ, у тому числі, раннього та пізнього неонатального сепсису. САМ не втрачає своєї актуальності впродовж останніх років, незважаючи на дослідження даної проблеми на усіх континентах та майже в кожній країні світу, що пов'язане із достатньо високою частотою розвитку САМ, аспіраційної пневмонії, синдрому персистуючої легеневої гіпертензії, пневмотораксу. Частота появи меконію в навколоплідних водах складає від 10 до 24 %, реалізація синдрому аспірації меконію відбувається у 3-12% випадків. САМ збільшує частоту антенатальної, інтранатальної загибелі плоду, а також неонатальної смертності до 4,2% у випадку важкої меконіальної аспірації. Незважаючи на науково-доведений зв'язок появи меконіальних навколоплідних вод з окремими факторами, серед яких переносна вагітність, інфекція та гіпоксія, які відіграють ключову роль у розвитку САМ, ступінь впливу даних факторів у різні терміни вагітності все ще вивчається. Зокрема, дослідження впливу гіпоксії та інфекції на порушення рівноваги між внутрішньоутробною дефекацією, сечовипусканням, ковтанням, секрецією респіраторного тракту та кліренсом амніотичної рідини. Показані відмінності між значенням фізіологічної внутрішньоутробної дефекації і патологічним відходженням меконію внутрішньоутробно на тлі інфекційного процесу у матері (мікробна колонізація амніотичної порожнини, фунізит), фетального дистресу. Підкреслена роль переносної вагітності, інфекції та гіпоксії під час вагітності у розвитку САМ з акцентом на хронічний перебіг цих процесів. Виділено, що гестаційний вік понад 41 тижнів не може розглядатись як першочерговий чинник, ризик розвитку САМ і те, що маса тіла при народженні також має значення у появі навколоплідних вод, забруднених меконієм й розвитку САМ. Якщо у вагітній жінки наявна мікробна інвазія амніотичної порожнини: хоріоамніоніт, фунізит, то розвиток САМ можливий у дитини, що народилась передчасно. Підкреслено діагностичне значення внутрішньоутробного інфікування – чинника ризику САМ через збільшення понад норму низки медіаторів запалення, визначених у пуповинній крові. Зазначений вплив циркуляторних порушень, що виникають в організмі внутрішньоутробної дитини під впливом стресових та шоків чинників (функціональних порушень в системі «мати-плацента-плід», артеріальної гіпертензії, пізнього гестозу у матері, маловоддя, інфекції, метаболічних порушень, шкідливих звичок). Потребує додаткового зосередження уваги лікарів-неонатологів з метою забезпечення об'єктивного моніторингу стану внутрішньоутробної дитини у пологових стаціонарах під час брифінгу, прогнозування перебігу САМ матиме недостатнє обґрунтування показань до застосування окситоцину. Вчасно виявленні нові чинники ризику САМ, доповнення їх значень у розвитку САМ допоможуть удосконалювати й вчасно оновлювати протоколи ведення пологів, за наявності навколоплідних вод, забруднених меконієм, реанімаційної і постреанімаційної допомоги новонародженим, оптимізувати клінічні маршрути пацієнта.

Ключові слова: синдром аспірації меконію; меконіальні навколоплідні води; перинатальні чинники ризику.

Вступ

Важливе значення для підсилення уважності лікаря-неонатолога під час збору анамнезу у вагітної, роділлі, плануванні потенційних втручань під час брифінгу, складанні ймовірного коротко- і довготривалого прогнозу різних варіантів розвитку клінічних подій у щойно народженої й новонародженої дитини, яка з'явилась на світ з одних умов життя в інші через навколоплідні води, забруднені меконієм, під час проведення первинної реанімаційної допомоги командою фахівців, має глибокий аналіз чинників ризику синдрому аспірації меконію (САМ).

За даними різних авторів, наявність меконію в навколоплідних водах спостерігається у 10-24 % всіх пологів [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Частота виявлення меконію у навколоплідних водах у 6 разів вища серед жінок з терміном вагітності 42 тижнів або більше порівняно з терміном 37 тижнів. (18% проти 3% відповідно). Одним з головних чинників

ризик розвитку САМ є гестаційний вік більше 41 тижнів. У жінок, які народжують після 42 тижнів вагітності, частота появи меконію в навколоплідних водах становить 23–52%. [3, 7]. Розродження жінок з ризиком появи навколоплідних вод, забруднених меконієм, до 41 тижнів вагітності допомогло вплинути на зниження захворюваності на САМ у США на 33% з 1990 по 1997 роки [8]. Однак не можна стверджувати однозначно, що гестаційний вік більше 41 тижні слугує незаперечним чинником ризику САМ, адже за результатами дослідження Yokoі K., Iwata O. et al. (2019 р.), гестаційний вік не відрізнявся у новонароджених, в яких розвинувся та не розвинувся САМ [5]. Новонародженим з масою при народженні від 2500 г до 2999 г властива на 33% менша ймовірність вод, забруднених меконієм під час пологів, і вона є ще меншою - 7,9% для новонароджених з масою тіла менше 2500 г. Дослідження, проведені Mazor M., Furman B, 1995 р. та Romero R., Hanaoka S. (1991

р.) показують, що наявність меконію в навколоплідних водах можлива і при передчасних пологах. Серед пацієнтів з підозрою на передчасні пологи 66,1% (66/108) мали меконіальні води і 33,9% (42/108) мали прозорі навколоплідні води [4]. Автори пов'язують наявність меконію в навколоплідних водах при недоношеній вагітності з інфекцією, яка супроводжується мікробною інвазією амніотичної порожнини, фунізітом та хоріоамніонітом, які в свою чергу є факторами ризику розвитку САМ [4, 9, 10], низької оцінки за шкалою Апгар ≤ 7 , підвищених показників гострофазової запальної реакції та ацидозу, визначеного у пуповинній крові [1, 5, 11]. Меконіальні води також є серед факторів перинатального ризику внутрішньоутробної та інтранатальної загибелі плоду [1, 4, 12].

Вплив САМ на неонатальну смертність коливається в широких межах: від рівня смертності 5/1000 живонароджених у дослідженні «випадок-контроль» в Йорданії [13] до 96/1000 живонароджених в австралійській когорті з 2 490 862 живонародженими. При важкій меконіальній аспірації летальне завершення сягає 4,2% [11, 14].

Меконій - багатокомпонентна речовина, що містить в своєму складі воду, навколоплідні води, лануго, десквамовані клітини епітелію, вернікс, ферменти підшлункової залози та жовчі. Внаслідок характерної комбінації компонентів меконій є надзвичайно агресивним чинником ураження легеневої тканини та добрим поживним середовищем для росту бактерій, особливо грамнегативних паличок.

В нормі меконій стерильний і вперше виявляється в клубовій кишці на 70-85 день внутрішньоутробного життя, наприкінці четвертого місяця вагітності він потрапляє у товсту кишку та нижню частину клубової кишки. Характерне зелене забарвлення виникає внаслідок наявності жовчних пігментів (зокрема білівердину), що утворюються внаслідок катаболізму гемі, вони з'являються в жовчі плода на 12 - 14 тижні вагітності, зі збільшенням гестаційного віку концентрація жовчних кислот у жовчі плода зростає. На ранніх термінах вагітності вміст товстої кишки плода безбарвний або світло-жовтого кольору. У проміжку 12-23 тижнів серед безбарвного вмісту з'являються невеличкі фрагменти коричнево-зеленого кольору [4, 15, 16]. Раніше вважалось, що дефекація у плода до 24 тижня не здійснюється, оскільки в даний проміжок часу анус відкритий, а сфінктер не функціонує. Дефекацію після 24-го тижня вважали причиною впливу гіпоксії як стресового фактора. Однак на даний час існує значна кількість досліджень, які трактують дефекацію плода як фізіологічне явище. Серед них досліди, проведені на тваринах на моделях вагітних кіз та кроликів [17, 18], а також досліди із використанням ультразвуку високої роздільної здатності [15], які проводились із ультразвуковим дослідженням ділянки ануса у плодів між 15-41 тижнями вагітності і реєстрували мінімум одну дефекацію у кожного плода. Найбільша частота дефекацій зустрічалася між 28 і 34 тижнями вагітності. Якщо у випадку тваринних моделей, окрім дистресу плода, який не діагностувався під час діагностики, змін рН та аналізу газів крові, можливістю виявити меконій в амніотичній рідині міг бути радіоактивний тех-

нецій, який вводився плодам у складі контрастної речовини в травний тракт і використовувався для виявлення рентгенконтрастної речовини в амніотичних водах, та інші маніпуляції, які проводились під час дослідження (анестезія, відкрита операція), то велика кількість ультразвукових досліджень із виявлення дефекації плода та наявності частинок меконію в амніотичній рідині при неускладненому перебігу вагітності, свідчать про дефекацію плода як фізіологічний процес [4, 17, 18,].

Навколоплідні води, забруднені меконієм, діагностуються на підставі вилиття амніотичної рідини зеленуватого кольору, однак результати ультразвукових досліджень, проведених в 2004 році [16] у 70 плодів з терміном гестації 14-22 тижні, які склалися з реєстрації дефекації плода та наявності меконію в навколоплідних водах, що виділяється після дефекації, а також проведення амніоцентезу для відбору матеріалу, показали, що у всіх досліджуваних плодів зразки амніотичної рідини були прозорими, а матеріал, який виділявся під час дефекації плода, завжди мав білуватий колір. У вагітних, які брали участь у дослідженні, під час пологів спостерігалось вилиття чистих і прозорих навколоплідних вод. Дане дослідження продемонструвало, що до 22 тижня вагітності вміст кишківника у плодів не містить зеленуватого забарвлення. Ймовірно утворення білівердину, який забарвлює меконій, починається в наступні тижні або ближче до дати пологів [15, 16]. Вчені, які проводили дослідження внутрішньоутробної дефекації, припускають, що амніотична рідина залишається прозорою під час вагітності і пологів, оскільки існує баланс між сечовипусканням, дефекацією, ковтанням, секретією респіраторного тракту та кліренсом амніотичної рідини, у випадку дисбалансу у даній системі рівноваги амніотична рідина буде забруднена меконієм [15, 16, 17, 19]. На кількість меконію в навколоплідних водах впливає кліренс амніотичної рідини. Дослідження, проведене Ciftci AO, Tanyel FC, 1996 року на тваринних моделях, не показало впливу фетального дистресу на динаміку кишкового транспорту та внутрішньоутробної дефекації, проте показало зумовлене дистресом плода погіршення кліренсу амніотичної рідини та пасажу її у материнський кровообіг. Ciftci та ін. припустили, що навколоплідні води, забруднені меконієм, можуть бути викликані неадекватним кліренсом меконію [17]. Ця концепція була заснована на дослідженнях, що проводились на кроликах, яким внутрішньом'язово вводили технецій. У дослідженні брали участь плоди кроликів, матері яких були розподілені на дві групи: (1) контрольна група, яка була фіктивно оперована, і (2) експериментальна група, в якій материнська аорта була звужена нижче рівня ниркових артерій. Дефекація плода в обох групах відбувалася з однаковою частотою. Проте концентрація радіоактивного технецію була вищою в амніотичній рідині тварин, які зазнали гіпоксемії, ніж у контрольній групі, і навпаки, концентрація технецію була нижчою в материнській крові кроликів, які зазнали гіпоксемії, ніж у контрольній групі. Автори припустили, що наявність меконію в навколоплідних водах в першу чергу пов'язана не зі зміною частоти дефе-

кації при гіпоксії, а скоріше з очищенням амніотичної рідини [4, 17, 19].

Впродовж багатьох років значна кількість науковців переймалися питанням чому не всі діти, народжені крізь меконіальні води, реалізують синдром аспірації меконію, що стало причиною численних досліджень, мета-аналізів та систематичних оглядів [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]. Патолофізіологічні механізми попадання меконію в амніотичну рідину до народження дитини ще остаточно не вивчені, однак відомо, що вони пов'язані з перенесеною вагітністю, інфекцією та гіпоксією [6, 35, 36, 37]. Хронічна гіпоксія та інфекція вважаються ключовими факторами ризику розвитку САМ [36, 38, 39].

Стрес, що відчуває внутрішньоутробна дитина, або шоківий стан призводять до перерозподілу надходження крові в життєво важливі органи, зокрема серце і мозок. Кровообіг травного тракту спочатку стає недостатнім, що призводить до вазоконстрикції брижеечного судинного русла і, як наслідок, посилення перистальтики, розслаблення анального сфінктера та потрапляння меконію у навколоплідні води. Гіпоксія призводить до появи енергійних дихальних рухів у плода, в результаті яких відбувається аспірація меконію, який може досягти нижніх дихальних шляхів і в подальшому стати причиною розвитку пневмоніту й ателектазів (САМ), сприяє розвитку дистресу плода, інтранатального порушення частоти серцевих скорочень плода, що фіксується на кардіотокограмі (КТГ) (з базовою брадикардією <110 або тахікардією >170 ударів на хвилину), затримці внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР).

Таким чином, прикладне значення для лікаря-акушера, лікаря-неонатолога матимуть знання стресових, шоківих чинників ризику, що призведуть до циркуляторних порушень у травному тракті внутрішньоутробної дитини, попаданню меконію в навколоплідні води з наступним розвитком САМ, який розвивається не у всіх випадках пологів з меконіальними водами. Приблизно у 50% дітей, народжених з меконіально забруднених вод, первинний кал міститься в трахеї, однак тільки в 1/3 дітей розвиваються респіраторні розлади. Лише у близько 1% дітей, народжених з меконіально забруднених вод, розвиватиметься САМ [40].

Причина стресового стану внутрішньоутробної дитини, гіпоксії, що сприяє попаданню меконію в амніотичну рідину, залежить від багатьох чинників. У свою чергу гіпоксичний стрес плода може виникати внаслідок розвитку плацентарної недостатності, передчасного відшарування плаценти, артеріальної гіпертензії у матері та впливу пізнього гестозу (пreeклампсія та еклампсія), наявності маловоддя у матері під час вагітності, впливу інфекції, ацидозу, прийому окремих медикаментів (протисудомні, антиаритмічні, міорелаксанти та ін.) та у випадку тютюнопаління і зловживання наркотиками матір'ю під час вагітності (кокаїн, морфін) та ін. [41, 42, 43, 44].

Внутрішньоутробне інфікування плода та розвиток САМ підвищує наявність великої кількості медіаторів запалення, таких як цитокіни (IL-1 α і β , TNF α , IL-6, IL-18, IL-16, фактор, що інгібує лейкоцити, IL-10), хемокіни (IL-8, моноцитний

хемоатрактантний білок-1 [MCP-1], CXCL-10 [IP-10], макрофагальний запальний білок-1 α [MIP-1 α], онкоген, що регулюється зростанням - α [GRO- α]), продукти розщеплення комплементу, фосфоліпаза A2 та матриксні протеїнази - ферменти, що руйнують матрицю (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9), а також інші компоненти, які беруть участь у регуляції запрограмованої загибелі клітин [4, 45].

Потрапляння меконіальних навколоплідних вод у дихальні шляхи, які містять бактерії, ендотоксини, медіатори запалення та агресивні компоненти меконію, призводить до деструктивних та запальних змін в легенях з розвитком САМ та зумовленою ним аспіраційної пневмонії. Інші фактори, такі як наявність густого меконію, тривалість експозиції меконію внутрішньоутробно та наявність захворювань, які можуть спричинити задишку, сприяють виникненню САМ. Зокрема, у плодів із маловоддям і порушенням току пуповинної крові, у яких розвинулася мікробна інвазія амніотичної порожнини, є значно вищий ризик розвитку САМ, особливо якщо існує тривалий вплив інфікованого меконію [5, 46].

Роль інфекції підтверджується тим фактом, що заковтування плодом амніотичної рідини, яка містить медіатори запалення, може зумовити проходження меконію в амніотичну рідину. Ці дані підтвержені на тваринних моделях та внаслідок проведених клінічних досліджень. Зокрема, тваринні моделі продемонстрували запалення, посилення перистальтики кишківника та пасаж меконію після заковтування плодом амніотичної рідини, яка містить в своєму складі бактерії, ендотоксин та прозапальні медіатори, що в свою чергу може обґрунтувати внутрішньоутробну появу меконію в навколоплідних водах та його аспірацію у зв'язку з інфекцією та запаленням плода [5].

Відомо, що поява меконію в навколоплідних водах корелює з мікробною інвазією амніотичної порожнини. Серед мікроорганізмів, що її спричиняють, зустрічаються грамнегативні палички, *Ureaplasma urealyticum*, грампозитивні палички та *Mycoplasma hominis*. У дослідженні Romero R, Yoon BH, 2014 року мікроорганізми були виявлені у 19,6% (13/66) пацієнтів, народжених з вод, забруднених меконієм та у 4,7% (2/42) із прозорими навколоплідними водами ($p < 0,05$), наявність мікробної інвазії також підтверджувалася нижчим рівнем глюкози та вищим рівнем IL-6 в амніотичній рідині, забрудненій меконієм, ніж в чистих навколоплідних водах [4]. На відміну від чистих і прозорих навколоплідних вод, амніотична рідинка, забруднена меконієм, має вищу вірогідність забруднення бактеріями, ендотоксинами та медіаторами запалення, що також може супроводжуватися клінічними ознаками інтраамніотичного запалення [4, 46]. Відповідь на наявність інфекції формує не лише материнський організм, а й організм плода. Хоріоамніоніт є реакцією материнського організму на запалення і визначається як інфільтрація нейтрофілами хоріонічних мембран, а фунізіт є реакцією організму плода на запалення і визначається як інфільтрація нейтрофілами стінок пупкових судин або желе Wharton [5]. У новонароджених з фунізітом відмічається високий рівень інтерлейкіну-6 (IL-6) у

плазмі крові та в пуповинній крові, який в свою чергу пов'язується з появою хронічного захворювання легенів, внутрішньочерепних кровотеч та церебрального паралічу. При дослідженні крові новонароджених з фунізитом відмічається також підвищений рівень гострофазових білків, таких як С-реактивний білок (CRP), α 1 - кислий глікопротеїн (α 1 AG) і гаптоглобін та ін., які також пов'язують із збільшенням частоти САМ [5]. Тісний взаємозв'язок меконіальних навколоплідних вод та САМ з інфекцією підтверджується також частотою виникнення раннього та пізнього неонатального сепсису, яка є значно вищою в новонароджених при меконіально забруднених водах, ніж у випадку чистих навколоплідних вод (ранній сепсис 81% у випадку меконіальних навколоплідних вод проти 29,1% у випадку чистих навколоплідних вод; пізній сепсис - 85,7% проти 38,5% відповідно) [47]. Динаміка підвищення частоти сепсису при наявності меконію в навколоплідних водах є характерною як для доношених так і для недоношених [47, 48, 49].

Заковтування амніотичних вод, забруднених меконієм, може бути спричинене незадовільним станом плода з ацидемією або без неї. Роль гіпоксії полягає у спричиненні гіпоксичного стресу, що призводить до фетального дистресу та можливого подальшого розвитку термінального стану плода. Секрет респіраторного тракту, який утворюється внутрішньоутробно, виділяється у напрямку навколоплідних вод, а зворотна аспірація рідини попереджається наявністю опору дихальних шляхів, зокрема гортані [4, 50]. При наявності задишки, яка виникає внаслідок розвитку термінального стану в плода, відбувається зміна градієнтів тиску в амніотичній рідині та дихальних шляхах і порушення опору останніх, що призводить до аспірації навколоплідних вод та їх вмісту [4, 44]. Даний механізм внутрішньоутробної аспірації пояснює знижену ефективність інтратрахеального відсмоктування вмісту трахеї у новонароджених крізь навколоплідні води у випадку їх аспірації задовго до народження [20, 51, 52, 53, 54]. Вплив гіпоксії на пасаж меконію в амніотичну рідину та його подальшу внутрішньоутробну аспірацію підтверджує велика кількість раніше проведених досліджень, у яких зв'язок з гіпоксично-ішемічними явищами та САМ показує низький рН пуповинної крові та низьку оцінку за Апгар на 5-й хвилині [11, 44, 45, 55, 56]. Однак не всі дослідження продемонстрували зв'язок між даними показниками та розвитком САМ. Вірогідний зв'язок з розвитком САМ показує низька оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині, що в свою чергу вказує на те, що антенатальна гіпоксія та ішемія не є єдиним фактором, який може пояснити розвиток САМ, але все ж залишається важливим фактором в патогенезі САМ [5, 44, 57, 58, 59, 60].

Поперечне дослідження (n=2 441 новонароджених), Сан-Пауло, Бразилія, в якому вивчали вплив віку матері, паритету, кесарського розтину в анамнезі, акушерського анамнезу, застосування окситоцину в пологах, медикаментозного згладження шийки матки, тривалості і тактики ведення пологів, гестаційного віку, маси тіла при народженні, оцінок за шкалою Апгар на 1-й, 5-й хвилині на

частоту появи меконію в навколоплідних водах, визначаючи співвідношення поширеності (КП) показали, що меконію в амніотичній рідині виявили в 11,9% новонароджених; 68,2% з них народились через природні родові шляхи і 38,8% шляхом кесарського розтину. Наявність меконію в навколоплідній рідині виявили в 11,9% жінок (289/2437), воно асоціювалось з першою вагітністю (КП = 1,49 при 95% ДІ 1,29; 1,73), гестаційним віком \geq 41 тижнів (КП = 5,05, 95% ДІ 1,93; 13,25), використанням окситоцину в пологах (КП = 1,83, 95% ДІ 1,60; 2,10), кесарським розтином (КП = 2,65, 95% ДІ 2,17; 3,24) і оцінкою за шкалою Апгар $<$ 7 на 5-й хвилині (КП = 2,96, 95% ДІ 2,94; 2,99).

На появу меконію в навколоплідних водах може впливати застосування окситоцину під час пологів. Недостатньо обґрунтоване застосування окситоцину в установах підвищує контрольований ризик появи меконіально забруднених вод. Цей факт має додатково зосереджувати увагу лікарів над дотриманням заходів безпеки супроводу за станом внутрішньоутробного плода у пологових стаціонарах, а також вдосконаленням й оновленням протоколів ведення пологів за наявності навколоплідних вод, забруднених меконієм.

Висновки:

1. Синдром аспірації меконію - небезпечний стан періоду новонародженості, що в свою чергу може стати причиною розвитку аспіраційної пневмонії, персистуючої легеневої гіпертензії, синдромів витоку повітря, гіперреактивності бронхів та високої смертності у немовлят.

2. Проблема усунення або мінімізації негативного впливу чинників ризику САМ вимагає комплексного рішення з урахуванням доповнення впливу відомих та детального вивчення нових факторів, пов'язаних з розвитком САМ, методів їх усунення або зменшення негативного впливу, появу та важкість клінічного перебігу САМ з метою попередження виникнення та вчасної, ранньої корекції патологічних станів, асоційованих із САМ, на всіх етапах розвитку внутрішньоутробного плода та новонародженого.

3. Підвищення кваліфікації медичного персоналу, що надає допомогу вагітній, роділлі та новонародженому, удосконалення наявних протоколів та алгоритмів дій під час діагностики меконіальних навколоплідних вод та САМ дозволить забезпечити формування необхідної тактики неонатальної допомоги та попередити розвиток значних патологічних змін в організмі новонародженого й несприятливого для життя перебігу САМ.

Рекомендації:

1. Проведення подальших досліджень факторів, пов'язаних з розвитком синдрому аспірації меконію. Більш детальне вивчення відомих факторів та пошук нових чинників впливу на появу синдрому.

2. Поглиблення знань лікарів-акушерів-гінекологів та лікарів-неонатологів щодо ролі різноманітних чинників появи САМ в основних патофізіологічних механізмах його розвитку та методів ефективного впливу на них.

3. Удосконалення наявних клінічних протоколів надання невідкладної допомоги, проведення

реанімації та постреанімаційної допомоги новонародженим, які народилися крізь навколоплідні води, забруднені меконієм, відповідно до стану новонародженого із обов'язковим врахуванням факторів, що призвели до появи меконіально забруднених вод та розвитку синдрому аспірації меконію.

4. Оновлення клінічних маршрутів пацієнта із

синдромом аспірації меконію, відповідно до сучасних рекомендацій доказової медицини та проведених клінічних досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: самофінансування

Література

- Chand S, Salman A, Abbassi RM, Siyal AR, Ahmed F, Leghari AL, et al. Factors Leading To Meconium Aspiration Syndrome in Term- and Post-term Neonates. *Cureus* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 25];11(9):e5574. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6820683/> doi: 10.7759/cureus.5574
- Fischer C, Rybakowski C, Ferdynus C, Sagot P, Gouyon JB. A Population-Based Study of Meconium Aspiration Syndrome in Neonates Born between 37 and 43 Weeks of Gestation. *Int J Pediatr* [Internet]. 2012[cited 2022 Jul 29];2012:321545. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236482/pdf/IJPEd2012-321545.pdf> doi: 10.1155/2012/321545
- Monfredini C, Cavallin F, Villani PE, Paterlini G, Allais B, Trevisanuto D. Meconium Aspiration Syndrome: A Narrative Review. *Children (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 4];8(3):230. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/3/230> doi: 10.3390/children8030230
- Romero R, Yoon BH, Chaemsathong P, Cortez J, Park CW, Gonzalez R, et al. Bacteria and endotoxin in meconium-stained amniotic fluid at term: could intra-amniotic infection cause meconium passage? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(8):775-88. doi: 10.3109/14767058.2013.844124
- Yokoi K, Iwata O, Kobayashi S, Muramatsu K, Goto H. Influence of foetal inflammation on the development of meconium aspiration syndrome in term neonates with meconium-stained amniotic fluid. *PeerJ* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 29];7:e7049. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6546081/pdf/peerj-07-7049.pdf> doi: 10.7717/peerj.7049
- Lama S, Mahato SK, Chaudhary N, Agrawal N, Pathak S, Kurmi OP, Bhatia B, Agarwal KN. Clinico-radiological Observations in Meconium Aspiration Syndrome. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2018 Jan-Feb;56(209):510-515. PMID: 30058634; PMID: PMC8997330. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058634/>
- Ward C, Caughey AB. The risk of meconium aspiration syndrome (MAS) increases with gestational age at term. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(1):155-60. doi: 10.1080/14767058.2020.1713744
- Yeh TF. Core concepts: meconium aspiration syndrome: pathogenesis and current management. *Neoreviews* [Internet]. 2010[cited 2022 Jul 29];11(9):e503-e512. Available from: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/11/9/e503/88356/Core-Concepts-Meconium-Aspiration-Syndrome?redirectedFrom=fulltext>
- Mazor M, Furman B, Wiznitzer A, Shoham-Vardi I, Cohen J, Ghezzi F. Maternal and perinatal outcome of patients with preterm labor and meconium-stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol*. 1995;86(5):830-3. doi: 10.1016/0029-7844(95)00265-S
- Romero R, Hanaoka S, Mazor M, Athanassiadis AP, Callahan R, Hsu YC, et al. Meconium-stained amniotic fluid: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(3):859-62. doi: 10.1016/0002-9378(91)90529-z
- Dargaville PA, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics*. 2006;117(5):1712-21. doi: 10.1542/peds.2005-2215
- Avagliano L, Massa V, Bulfamante G. Meconium-stained amniotic fluid and histologic signs of fetal distress in stillbirths. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;266:55-62. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.09.016
- Ziadeh SM, Sunna E. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies with term labour and meconium-stained amniotic fluid. *Arch Gynecol Obstet*. 2000;264(2):84-7. doi: 10.1007/s004040000088
- Thornton PD, Campbell RT, Mogos MF, Klima CS, Parsson J, Strid M. Meconium aspiration syndrome: Incidence and outcomes using discharge data. *Early Hum Dev*. 2019;136:21-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.06.011
- Ramón y Cajal CL, Martínez RO. Defecation in utero: a physiologic fetal function. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):153-6. doi: 10.1067/mob.2003.107
- Ramón Y Cajal CL, Martínez RO. In-utero defecation between weeks 14 and 22 of gestation: stools are whitish. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(1):94-5. doi: 10.1002/uog.239
- Ciftci AO, Tanyel FC, Ercan MT, Karnak I, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. In utero defecation by the normal fetus: a radionuclide study in the rabbit. *J Pediatr Surg* [Internet]. 1996[cited 2022 Jul 3];31(10):1409-12. Available from: [https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468\(96\)90841-6/pdf](https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(96)90841-6/pdf) doi: 10.1016/s0022-3468(96)90841-6
- Kizilcan F, Karnak I, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. In utero defecation of the nondistressed fetus: a roentgen study in the goat. *J Pediatr Surg*. 1994;29(11):1487-90. doi: 10.1016/0022-3468(94)90152-x
- Yurdakök M. Meconium aspiration syndrome: do we know? *Turk J Pediatr*. 2011;53(2):121-9.
- Dikou M, Xanthos T, Dimitropoulos I, Iliodromiti Z, Sokou R, Kafalidis G, et al. Routine Tracheal Intubation and Meconium Suctioning in Non-Vigorous Neonates with Meconium-Stained Amniotic Fluid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 3];12(4):881. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9027554/pdf/diagnostics-12-00881.pdf> doi: 10.3390/diagnostics12040881
- El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014[cited 2022 Aug 1];2014(12):CD002054. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/resolve/doi?DOI=10.1002/14651858.CD002054.pub3> doi: 10.1002/14651858.CD002054.pub3
- Fan HC, Chang FW, Pan YR, Yu SI, Chang KH, Chen CM, et al. Approach to the Connection between Meconium Consistency and Adverse Neonatal Outcomes: A Retrospective Clinical Review and Prospective In Vitro Study. *Children (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 30];8(12):1082. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8700184/pdf/children-08-01082.pdf> doi: 10.3390/children8121082
- Girdhar A, Kumar H, Abbas A, Singh A. EBNEO commentary: Randomised controlled trial of heliox in newborn infants with meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr*. 2022;111(6):1285-6. doi:10.1111/apa.16298
- Matalon R, Wainstock T, Walfisch A, Sheiner E. Exposure to Meconium-Stained Amniotic Fluid and Long-Term Neurological-Related Hospitalizations throughout Childhood. *Am J Perinatol*. 2021;38(14):1513-8. doi: 10.1055/s-0040-1713863
- Meydanli MM, Dilbaz B, Calişkan E, Dilbaz S, Haberal A. Risk factors for meconium aspiration syndrome in infants born through thick meconium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;72(1):9-15. doi: 10.1016/s0020-7292(00)00265-4
- Pandita A, Murki S, Oleti TP, Tandur B, Kiran S, Narkhede S, et al. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Infants With Meconium Aspiration Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172(2):161-5. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3873
- Phattraprayoon N, Ungtrakul T, Tangamornsuksan W. The Effects of Different Types of Steroids on Clinical Outcomes in Neonates with Meconium Aspiration Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis and GRADE Assessment. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 31];57(11):1281. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/11/1281> doi: 10.3390/medicina57111281
- Phattraprayoon N, Tangamornsuksan W, Ungtrakul T. Outcomes of endotracheal suctioning in non-vigorous neonates

- born through meconium-stained amniotic fluid: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(1):31-8. doi: 10.1136/archdischi-1d-2020-318941
29. Singh P, Kumar M, Basu S. Gastric Lavage for Prevention of Feeding Intolerance in Neonates Delivered Through Meconium-Stained Amniotic Fluid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian Pediatr.* 2021;58(10):973-7.
30. Toro-Huamanchumo CJ, Hilario-Gomez MM, Diaz-Reyes N, Caballero-Alvarado JA, Barboza JJ. The Efficacy of CPAP in Neonates with Meconium Aspiration Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2022 Jul 26];9(5):589. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9139540/pdf/children-09-00589.pdf> doi: 10.3390/children9050589
31. Trevisanuto D, Strand ML, Kawakami MD, Fabres J, Szyld E, Nation K et al. Tracheal suctioning of meconium at birth for non-vigorous infants: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2020;149:117-26. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.01.038
32. Xu H, Calvet M, Wei S, Luo ZC, Fraser WD; Amnioinfusion Study Group. Risk factors for early and late onset of respiratory symptoms in babies born through meconium. *Am J Perinatol.* 2010;27(4):271-8. doi: 10.1055/s-0029-1241740
33. Xu Y, Guo X, Chen M, Ricci F, Salomone F, Murgia X, et al. Efficacy of synthetic surfactant (CHF5633) bolus and/or lavage in meconium-induced lung injury in ventilated newborn rabbits. *Pediatr Res* [Internet]. 2022 Jun 14 [cited 2022 Jul 29]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-022-02152-2> doi: 10.1038/s41390-022-02152-2
34. Yang G, Qiao Y, Sun X, Yang T, Lv A, Deng M. The clinical effects of high-frequency oscillatory ventilation in the treatment of neonatal severe meconium aspiration syndrome complicated with severe acute respiratory distress syndrome. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 31];21(1):560. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-03042-y> doi: 10.1186/s12887-021-03042-y
35. Monen L, Hasaart TH, Kuppens SM. The aetiology of meconium-stained amniotic fluid: pathologic hypoxia or physiologic foetal ripening? (Review). *Early Hum Dev.* 2014;90(7):325-8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.04.003
36. Olicker AL, Raffay TM, Ryan RM. Neonatal Respiratory Distress Secondary to Meconium Aspiration Syndrome. *Children (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 2];8(3):246. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/3/246> doi: 10.3390/children8030246
37. Tanveer S, Basheer F, Khushdil A, Motlaq F, Nawaz R, Javed M. Frequency and Risk Factors of Meconium Aspiration Syndrome in Babies Delivered to Mothers with Meconium Stained Amniotic Fluid. *PAFMJ* [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 6];72(SUPPL-2):S140-4. Available from: <https://pafmj.org/index.php/PAFMJ/article/view/3184> doi: 10.51253/pafmj.v72iSUPPL-2.3184
38. Alexander GR, Hulsey TC, Robillard PY, De Caunes F, Papiernik E. Determinants of meconium-stained amniotic fluid in term pregnancies. *J Perinatol.* 1994;14(4):259-63.
39. He XG, Huang TL, Xu FD, Xie HQ, Li JF, Xie CX. Clinical features and prognosis of severe meconium aspiration syndrome with acute respiratory distress syndrome. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2021;23(9):903-8. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2106121
40. Hutton EK, Thorpe J. Consequences of meconium stained amniotic fluid: what does the evidence tell us? *Early Hum Dev.* 2014;90(7):333-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.04.005
41. Fujioka I, Ohtsu H, Yonemoto N, Sase K, Murashima A. Association between prenatal exposure to antidepressants and neonatal morbidity: An analysis of real-world data from a nationwide claims database in Japan. *J Affect Disord.* 2022;310:60-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.103>
42. Haakonsen Lindenskov PH, Castellheim A, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology.* 2015;107(3):225-30. doi: 10.1159/000369373
43. Webster WS, Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2007;81(3):215-28. doi: 10.1002/bdrc.20102
44. Yokoi K, Iwata O, Kobayashi S, Kobayashi M, Saitoh S, Goto H. Evidence of both foetal inflammation and hypoxia- ischaemia is associated with meconium aspiration syndrome. *Sci Rep* [Internet]. 2021[cited 2022 Aug 6];11(1):16799. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8373916/pdf/41598_2021_Article_96275.pdf doi: 10.1038/s41598-021-96275-x
45. He XG, Li JF, Xu FD, Xie HQ, Huang TL. Clinical features of severe meconium aspiration syndrome (MAS) and early predicting factors for severe MAS in neonates with meconium-stained amniotic fluid. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2022;24(6):662-8. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2202011
46. Tran SH, Caughey AB, Musci TJ. Meconium-stained amniotic fluid is associated with puerperal infections. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(3):746-50. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00767-1
47. Kayange N, Kamugisha E, Mwizambholya DL, Jeremiah S, Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. *BMC Pediatr* [Internet]. 2010[cited 2022 Jul 29];10:39. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-10-39> doi: 10.1186/1471-2431-10-39
48. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics.* 2000;106:256-63. doi: 10.1542/peds.106.2.256
49. Schrag SJ, Cutland CL, Zell ER, Kuwanda L, Buchmann EJ, Velaphi SC, et al. Risk factors for neonatal sepsis and perinatal death among infants enrolled in the prevention of perinatal sepsis trial, Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(8):821-6. doi: 10.1097/INF.0b013e31825c4b5a
50. Fewell JE, Johnson P. Upper airway dynamics during breathing and during apnoea in fetal lambs. *J Physiol.* 1983;339:495-504. doi: 10.1113/jphysiol.1983.sp014729
51. Chiruvolu A, Wiswell TE. Appropriate Management of the Nonvigorous Meconium-Stained Newborn Meconium. *Neoreviews* [Internet]. 2022[cited 2022 Jul 26]; 23(4):e250-61. Available from: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/23/4/e250/185625/Appropriate-Management-of-the-Nonvigorous-Meconium?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/neo.23-4-e250
52. Kalra V, Leegwater AJ, Vadlaputi P, Garlapati P, Chawla S, Lakshminrusimha S. Neonatal outcomes of non-vigorous neonates with meconium-stained amniotic fluid before and after change in tracheal suctioning recommendation. *J Perinatol.* 2022;42(6):769-74. doi: 10.1038/s41372-021-01287-0
53. Kumar G, Goel S, Nangia S, Ramaswamy VV. Outcomes of Nonvigorous Neonates Born through Meconium-Stained Amniotic Fluid after a Practice Change to No Routine Endotracheal Suctioning from a Developing Country. *Am J Perinatol* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1797-7005> doi: 10.1055/a-1797-7005
54. Huang L, Winokur EJ. A Sticky Situation: Meconium Aspiration in the Emergency Department. *J Emerg Nurs.* 2019;45(1):6-11. doi: 10.1016/j.jen.2018.06.007
55. van Ierland Y, de Beaufort AJ. Why does meconium cause meconium aspiration syndrome? Current concepts of MAS pathophysiology. *Early Hum Dev.* 2009;85(10):617-20. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.09.009
56. Y RB, S LR, Lewis LE. Umbilical Cord Blood Acid-Base Parameters and Lactate as Predictors of Subsequent Meconium Aspiration Syndrome in Neonates. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 5]. <https://manipal.pure.elsevier.com/en/publications/umbilical-cord-blood-acidbase-parameters-and-lactate-as-predictor> doi: 10.1007/s12098-022-04082-7

57. Kim-Fine S, Regnault TR, Lee JS, Gimbel SA, Greenspoon JA, Fairbairn J, et al. Male gender promotes an increased inflammatory response to lipopolysaccharide in umbilical vein blood. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(11):2470-4. doi: 10.3109/14767058.2012.684165
58. Louis D, Sundaram V, Mukhopadhyay K, Dutta S, Kumar P. Predictors of mortality in neonates with meconium aspiration syndrome. *Indian Pediatr.* 2014;51(8):637-40. doi: 10.1007/s13312-014-0466-0
59. Mahmoud EL, Benirschke K, Vaucher YE, Poitras P. Motilin levels in term neonates who have passed meconium prior to birth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(1):95-9. doi: 10.1097/00005176-198801000-00018
60. Sriram S, Wall SN, Khoshnood B, Singh JK, Hsieh HL, Lee KS. Racial disparity in meconium-stained amniotic fluid and meconium aspiration syndrome in the United States, 1989-2000. *Obstet Gynecol.* 2003;102(6):1262-8. doi: 10.1016/j.obstetgynecol.2003.07.006

THE INFLUENCE OF PERINATAL RISK FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF MECONIUM ASPIRATION SYNDROME IN NEWBORN: IMPORTANT IN THE ROUTINE PRACTICE OF DOCTOR-NEONATOLOGIST

M.M. Kiselova, A.V. Komar

**Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Department of Pediatrics and Neonatology FPDO
(Lviv, Ukraine)**

Summary

The article summarizes the data on known risk factors for meconium aspiration syndrome (MAS) and those that continue to be studied to increase the effectiveness of the organization and provision of primary resuscitation for newly born, intensive care for newborns with MAS, prevention of aspiration pneumonia and complications of MAS, including early and late neonatal sepsis. MAS has not lost its relevance in recent years, despite studies of this problem on all continents and in almost every country in the world, which is associated with a high incidence of MAS, aspiration pneumonia, persistent pulmonary hypertension, and pneumothorax. The frequency of meconium in amniotic fluid is from 10 to 24%, and the implementation of meconium aspiration syndrome occurs in 3-12% of cases. MAS increases the frequency of antenatal, intranatal fetal death, as well as neonatal mortality to 4.2% in the case of severe meconium aspiration. Despite the scientifically proven link between the occurrence of meconium amniotic fluid and individual factors, including pregnancy, infection and hypoxia, which play a key role in the development of MAS, the degree of influence of these factors at different stages of pregnancy is still being studied. A study of the effect of hypoxia and infection on the imbalance between fetal defecation, urination, swallowing, respiratory tract secretion and amniotic fluid clearance. The differences between the value of physiological intrauterine defecation and pathological discharge of meconium in utero against the background of the infectious process in the mother (microbial colonization of the amniotic cavity funisitis), and fetal distress are shown. The role of delayed pregnancy, infection, and hypoxia during pregnancy in the development of MAS is emphasized, with an emphasis on the chronic course of these processes. It was pointed out that gestational age over 41 weeks cannot be considered a primary factor, in the risk of developing MAS, and the fact that body weight at birth is also important in the appearance of amniotic fluid contaminated with meconium and the development of MAS. If a pregnant woman has a microbial invasion of the amniotic cavity: chorioamnionitis or funisitis, the development of MAS is possible in a child born prematurely. Emphasized diagnostic value of intrauterine infection - a risk factor for MAS due to an increase in the norm of several inflammatory mediators identified in umbilical cord blood. The influence of circulatory disorders occurring in utero under the influence of stress and shock factors (functional disorders in the mother-placenta-fetus system, hypertension, late hestosis in the mother, dehydration, infection, metabolic disorders, bad habits). The additional focus of neonatologists to ensure objective monitoring of the condition of the fetus in maternity hospitals during the briefing, predicting the course of MAS will be insufficient justification for the indications for the use of oxytocin. Timely detection of new risk factors for MAS, the addition of importance in the development of MAS will help to improve and timely update birth protocols, in the presence of amniotic fluid contaminated with meconium, resuscitation and post-resuscitation care for newborns, optimize clinical routes.

Keywords: Meconium Aspiration Syndrome; Meconium Amniotic Fluid; Perinatal Risk Factors.

Контактна інформація:

Кісельова Марія Миколаївна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.
e-mail: drmaria@online.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X> ; <http://orcid.org/0000-0002-9954-5443>

Комар Альона Вікторівна - асистент кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.
e-mail: alenka123921@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-1801>

Contact Information:

Maria Kiselyova - Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine.
e-mail: drmaria@online.ua
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7668-411X> ; <http://orcid.org/0000-0002-9954-5443>

Alyona Komar - assistant professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.
e-mail: alenka123921@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-1801>

© М.М. Кісельова, А.В. Комар, 2022

© М.М. Kiselova, A.V. Komar, 2022



Надійшло до редакції 10.05.2022 р.
Підписано до друку 23.08.2022 р.