

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»  
Всеукраїнська громадська організація  
«Асоціація неонатологів України»



ISSN 2226-1230 (Print)  
ISSN 2413-4260 (Online)

Том IX, №2(32), 2019

DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019

# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

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

Рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №893 від 04.07.2013 р. видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт.  
Згідно Наказу Міністерства освіти і науки України від 15.01.2018 р. за №32, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 06.01.2018 р. за № 148/31600, науковим фаховим виданням, включеним до Переліку наукових фахових видань України на день набрання чинності цим наказом, присвоєно категорію "В" строком на два роки.

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)», "Українські наукові журнали", "Международная редакция", CrossRef, WorldCat, eLIBRARY, Google Академія, Science library index, Directory of Research Journals Indexing, SmartPress, VuzLib, OpenAIRE, Index Copernicus, BASE.

## НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА медицинский научно-практический журнал

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE  
medical scientific journal

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

### ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

**Бойчук Тарас Миколайович** – д.м.н., професор, ректор Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна)

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – д.м.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної медичної академії України", завідувача відділення неонатології, Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», заслужений лікар України, спеціальність "Неонатологія" (м. Київ, Україна)

### РЕДАКЦІЙНА РАДА:

#### Заступники головного редактора:

**Годованець Юлія Дмитрівна** – д.м.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", спеціальність "Неонатологія" (м. Чернівці, Україна)

**Юзько Олександр Михайлович** – д.м.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Чернівці, Україна)

**Горбатюк Ольга Михайлівна** – д.м.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Київ, Україна)

#### Наукові консультанти:

**Антипкін Ю.Г.** – академік НАМН України, д.м.н., професор, директор ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної медичної академії України", спеціальність "Педіатрія" (м. Київ, Україна)

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

**Шуцько С.Є.** – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, спеціальність "Неонатологія" (м. Київ, Україна)

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

**Пашенко Ю.В.** – д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Харків, Україна)

**Ципкун А.Г.** – д.м.н., професор, завідувач лабораторії патологічної фізіології і клінічної фармакології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної медичної академії України", спеціальність "Клінічна фармакологія" (м. Київ, Україна)

#### Наукові редактори розділів журналу:

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

неонатальна хірургія – **Лосев О.О.**, д.м.н., професор (м. Одеса, Україна)

акушерство та гінекологія – **Кравченко О.В.**, д.м.н., професор (м. Чернівці, Україна)

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

педіатрія – **Нечитайло Ю.М.**, д.м.н., професор (м. Чернівці, Україна)

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

#### Відповідальний за випуск журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" Т.ІХ, №2(32), 2019:

**Бабінцева А.Г.** – д.м.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" (м. Чернівці, Україна)

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

**Годованець О.С.** – к.м.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" (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)  
Добрянський Д.О. (м. Львів, Україна)  
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)  
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)  
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)  
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)  
Мавропуло Т.К. (м. Дніпро, Україна)  
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)  
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)  
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)  
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)  
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)  
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)  
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)  
Суліма О.Г. (м. Київ, Україна)  
Тіщенко В.А. (м. Дніпро, Україна)  
Чуйко М.М. (м. Львів, Україна)  
Шевченко Л.І. (м. Київ, Україна)  
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)

### НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Аверін В.І. (м. Мінськ, Беларусь)  
Бабуч С.І. (м. Кишинев, Молдова)  
Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)  
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)  
Гончар В.В. (м. Київ, Україна)  
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)  
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)  
Калішук О.А. (м. Київ, Україна)  
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)  
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)  
Крицький І.О. (м. Тернопіль, Україна)  
Левицька С.А. (м. Чернівці, Україна)

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

### АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Андрієць О.А. (м. Чернівці, Україна)  
Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)  
Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)  
Багірова Х.Ф. (м. Баку, Азербайджан)  
Венцківський Б.М. (м. Київ, Україна)  
Венцківська І.Б. (м. Київ, Україна)  
Воробйова І.І. (м. Київ, Україна)  
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)  
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)  
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)  
Грищенко О.В. (м. Харків, Україна)  
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)  
Дубоссарська З.М. (м. Дніпро, Україна)  
Жук С.І. (м. Київ, Україна)  
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)  
Макарчук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)  
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)  
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)  
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)  
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)  
Папігашвілі О.М. (м. Тбілісі, Грузія)  
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)  
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)  
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)

Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)  
Тучкіна І.О. (м. Харків, Україна)  
Хомасурідзе А.Г. (м. Тбілісі, Грузія)  
Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

### ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)  
Боконбаєва С.Д. (м. Бішкек, Киргизія)  
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)  
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)  
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)  
Іванько О.Г. (м. Запоріжжя, Україна)  
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)  
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)  
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)  
Кіані М. (м. Машхад, Іран)  
Кривопустов С.П. (м. Київ, Україна)  
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)  
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)  
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)  
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)  
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)  
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)  
Сорокман Т.В. (м. Чернівці, Україна)  
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)  
Траверсе Г.М. (м. Полтава, Україна)  
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)  
Яценко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

### МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради  
Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»  
Протокол №10 від 23.05 2019 року*

## НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ Вищого державного навчального закладу України

"Буковинський державний медичний університет"

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРПОУ 02010971

Керівник відділу - Стахова Тетяна Сергіївна

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

e-mail: print@bsmu.edu.ua

## ВИДАВЕЦЬ

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

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

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор видавництва - Шейко Ірина Петрівна

Контактні телефони: +380687000053

e-mail: rkdvita@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

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

Контактний телефон: +38(050)6189959

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

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

(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проект «Наукова періодика України, в рамках некомерційного проекту Public Knowledge Project, web-сайт Open Journal Systems (OJS).

### 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/>

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна),

web-сайт: [http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific\\_mags\\_bsmu/neonatal](http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific_mags_bsmu/neonatal)

Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки,

державні установи та вищі медичні навчальні заклади України, що

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Сдині 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/>



**ЗМІСТ****АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ НЕОНАТОЛОГІЇ  
ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ**

- Л. В. Мельничук, І. В. Ластівка, О. С. Годованець*  
НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ  
ТА ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ІЗ СПАДКОВИМИ  
ХВОРОБАМИ ОБМІНУ РЕЧОВИН.....5
- Ю. Д. Годованець, А. Г. Бабінцева*  
АКТУАЛЬНІСТЬ ВПРОВАДЖЕННЯ МОДЕЛІ  
«CASE-BASED LEARNING» (CBL) У СИСТЕМУ  
ФАХОВОЇ ПІДГОТОВКИ ТА БЕЗПЕРЕРВНОГО  
ПРОФЕСІЙНОГО РОЗВИТКУ ЛІКАРІВ.....9

**РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ  
ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ****НЕОНАТОЛОГІЯ**

- О. С. Яблонь, Т. В. Бондаренко*  
ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ (ІЛ-6, ФНП-А)  
ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ЧИННИК ВАЖКОСТІ  
УРАЖЕННЯ МОЗКУ У ДОНОШЕНИХ  
НОВОНАРОДЖЕНИХ.....16
- І. О. Македонський, Т. К. Мавропуло, О. С. Буяльський,  
Л. М. Маркаєва, Г. М. Ярош*  
КОНТРОЛЬ БЕЗПЕКИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО  
ХАРЧУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....22
- М. Т. Клим, Н. В. Кіпа, Т. С. Сищенко, В. М. Любченко*  
ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВІ КРОВОВИЛИВИ  
У НОВОНАРОДЖЕНИХ: ПРИЧИНИ,  
УСКЛАДНЕННЯ ТА МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ.....30
- В. А. Шелевицька, Т. К. Мавропуло, І. В. Шелевицький*  
ВИКОРИСТАННЯ ЕЛЕКТРОННОЇ АУСКУЛЬТАЦІЇ  
СЕРЦЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ  
(ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ).....39
- А. В. Фрунза*  
ГОСТРЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК  
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ:  
ПЕРИНАТАЛЬНІ ЧИННИКИ РИЗИКУ.....45
- Д. Н. Сурков*  
ВПЛИВ 6% РОЗЧИНУ ГІДРОКСИЕТИЛКРОХМАЛЮ  
НА СТАН МОЗКОВОЇ ПЕРФУЗІЇ У ДОНОШЕНИХ  
НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВАЖКОЮ  
ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ  
ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ.....53

**ПЕДІАТРІЯ**

- В. В. Безрук, Т. О. Безрук, А. Б. Мігалчан,  
С. В. Юрнюк, М. І. Веля, А. В. Ткач*  
АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ  
ДОПОМОГИ ДІТЯМ, ХВОРИМ  
НА ІНФЕКЦІЮ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ.....60

**НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ**

- О. М. Горбатюк*  
ГЕМАНГІОМИ У НЕМОВЛЯТ: СУЧАСНА  
ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА.....67

**АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ**

- Л. В. Дубик, О. М. Юзько, С. Г. Приймак*  
РОЛЬ Е-СЕЛЕКТИНУ У РОЗВИТКУ  
НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ.....73

**АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ**

- В. П. Пішак, М. О. Ризничук*  
ХРОНОНЕОНАТОЛОГІЯ: БІОРИТМІЧНА  
ОРГАНІЗАЦІЯ НОВОНАРОДЖЕНОГО.....78
- Ю. І. Алексєєва, О. В. Кузенко, В. М. Волошинович,  
А. М. Пилип'юк, І. В. Шлімкевич*  
СИНДРОМ КОРОТКОЇ КИШКИ В НЕМОВЛЯТ  
(ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРИНЦИПИ  
КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ).....84

**CONTENTS****TOPICAL QUESTIONS OF NEONATOLOGY  
AND PERINATAL MEDICINE IN UKRAINE**

- L. V. Melnychuk, I. V. Lastivca, O.S.Godovanets*  
NEW DIAGNOSTIC POSSIBILITIES  
AND TREATMENT OF CHILDREN WITH  
CONGENITAL METABOLIC DISORDERS.....5
- Yu. D. Hodovanets, A. G. Babintseva*  
TOPICALITY OF IMPLEMENTATION OF THE MODEL  
«CASE-BASED LEARNING» (CBL) SYSTEM IN  
PROFESSIONAL TRAINING AND CONTINUING  
PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF DOCTORS.....9

**RESULTS THESIS  
AND SCIENTIFIC-RESEARCH****NEONATOLOGY**

- O. S. Yablon, T. V. Bondarenko*  
INFLAMMATORY CYTOKINES (IL-6, TNF-A)  
AS A PROGNOSTIC FACTOR IN THE SEVERITY OF  
BRAIN DAMAGE  
IN NEWBORNS.....16
- I. O. Makedonskyi, T. K. Mavropulo, O. S. Buyalskyi,  
L. M. Markaieva \*, G. M. Yarosh*  
PARENTERAL NUTRITION IN NEONATOLOGY  
(SAFETY ISSUES).....22
- M. T. Klim, N. V. Kipa, T. S. Syshchenko, V. M. Lyubchenko*  
INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES  
OF NEWBORNS, CAUSES, COMPLICATIONS  
AND PREVENTION METHODS.....30
- V. A. Shelevytska, T. K. Mavropulo, I. V. Shelevytsky*  
USE OF ELECTRONIC CARDIAC AUSCULTATION  
IN THE NEWBORNS  
(PRACTICAL ASPECTS).....39
- A. V. Frunza*  
ACUTE KIDNEY INJURY  
IN PRETERM NEONATES:  
PERINATAL RISK FACTORS.....45
- D. Surkov*  
IMPACT OF 6% HYDROXYETHYLSTARCH  
130/0.42 ON BRAIN PERFUSION  
IN TERM NEONATES  
WITH HYPOXIC-ISCHEMIC  
ENCEPHALOPATHY.....53

**PEDIATRICS**

- V. V. Bezruk, T. O. Bezruk, A. B. Mihalchan,  
S. V. Yurniuk, M. I. Velya, A. V. Tkach*  
ANALYSIS OF INDICATORS PROVIDING MEDICAL  
CARE TO CHILDREN SUFFERING FROM URINARY  
TRACT INFECTIONS.....60

**NEONATAL SURGERY**

- O. M. Gorbatyuk*  
HEMANGIOMAS IN INFANTS: MODERN  
THERAPEUTIC TACTIC.....67

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

- L. V. Dubyk, O. M. Yuzko, S. G. Pryimak*  
THE ROLE OF E-SELECTIVE IN THE DEVELOPMENT  
OF PREVENTION OF MISCARRIAGE.....73

**ANALYTICAL REVIEWS**

- V. P. Pishak, M. A. Ryznychuk*  
CHRONONEONATOLOGY: BIORHYTHMIC ENTITY  
OF A NEWBORN.....78
- Y. I. Alexeieva, O. V. Kuzenko, V. M. Voloshynovych,  
A. M. Pylypyuk, I. V. Shlimkevych*  
SHORT BOWEL SYNDROME IN BABIES (ETIOLOGY,  
PATHOGENESIS, PRINCIPLES OF CONSERVATIVE  
TREATMENT).....84

*I. С. Лембрик, О. В. Кузенко,  
Ю. І. Алексєєва, О. О. Костюк*  
СИНДРОМ РАПТОВОЇ ДИТЯЧОЇ СМЕРТІ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....88

#### **ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ**

*Л. В. Колюбакіна, Н. М. Крєцу*  
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТРАНЗИТОРНОГО  
АНОМАЛЬНОГО МІЄЛОПОЕЗУ  
У НОВОНАРОДЖЕНОГО.....95

*В. І. Похилько, О. М. Ковальова, Ю. І. Чернявська,  
І. А. Богоутдінов, Г. О. Соловійова*  
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВРОДЖЕНОГО  
СПОНТАННОГО ДВОБІЧНОГО ХІЛОТОРАКСУ.....99

#### **РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ**

*О.Г. Шадрін, Р.В. Марушко, В.П. Місник, Т.Л. Марушко*  
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ  
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ  
КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ  
(КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ).....105

#### **НОВИНИ**

*А. Г. Бабінцева*  
VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
КОНГРЕС СТУДЕНТІВ І МОЛОДИХ ВЧЕНИХ  
«BUKOVINIAN INTERNATIONAL MEDICAL  
CONGRESS» – BIMCO 2019  
(2-5 квітня 2019 року, м. Чернівці, Україна).....117

*О. Балясна*  
ЗВІТ УКРАЇНСЬКОЇ ПАЦІЄНТСЬКОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ  
«РАННІ ПТАШКИ» ПРО ПОЇЗДКУ НА XV З'ЇЗД  
ПАЦІЄНТСЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЙ ДО М. МЮНХЕН  
(НІМЕЧЧИНА).....119

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ  
ТА ПОДАВАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ  
В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ,  
ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА  
МЕДИЦИНА».....121

*I. S. Lembryk, O. V. Kuzenko,  
Y. I. Alexeieva, O. O. Kostiuk*  
SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME  
(LITERATURE REVIEW).....88

#### **CASES FROM PRACTICE**

*L. V. Kolyubakina, N. M. Kretsu*  
CLINICAL CASE OF THE TRANSITORY  
ANOMAL MYELOPOEZONE  
IN A NEWBORN.....95

*V. I. Pokhylko, O. M. Kovalova, Yu. I. Cherniavska,  
I. A. Bohoutdinov, G. O. Soloviova*  
CLINICAL CASE OF CONGENITAL SPONTANEOUS  
BILATERAL CHYLOTHORAX.....99

#### **RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION INTO THE PRACTICE OF NEONATOLOGY**

*O.G. Shadrin, R.V. Marushko, VP Misnik, TL Marushko*  
DIAGNOSTICS AND TREATMENT  
OF FUNCTIONAL DISEASES  
IN CHILDREN OF EARLY AGE  
(CLINICAL RECOMMENDATIONS).....105

#### **NEWS**

*A. G. Babintseva*  
VI INTERNATIONAL MEDICAL-PHARMACEUTICAL  
CONGRESS FOR STUDENTS AND YOUNG  
DISEASERS "BUKOVINIAN INTERNATIONAL  
MEDICAL CONGRESS" - BIMCO 2019  
(April 2-5, 2019, Chernivtsi, Ukraine).....117

*O. Baljasna*  
REPORT OF THE UKRAINIAN PATIENT'S ORGANIZATION  
"EARLY BOTTLES" ABOUT TRAVEL AT THE XV MEETING  
OF PATIENT'S ORGANIZATION TO MUNICHEN  
(GERMANY).....119

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION  
TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE  
MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL  
«NEONATOLOGY, SURGERY  
AND PERINATAL MEDICINE».....121

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

УДК: 616-008.9-056.7-07-08-053.2  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.1

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ  
ТА ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ІЗ СПАДКОВИМИ  
ХВОРОБАМИ ОБМІНУ РЕЧОВИН

*Л. В. Мельничук, І. В. Ластівка,  
О. С. Годованець*

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»  
(м. Чернівці, Україна)

**Резюме:**

*Стаття присвячена одному з найбільш несприятливих показників у комплексі характеристик здоров'я населення – показнику дитячої інвалідності. Рівень дитячої інвалідності в регіоні за останні роки виріс з 20,53 до 23,8 % у 2018 році. Ефективна профілактика дитячої інвалідності та смертності повинна починатися в неонатальному періоді. Однією з причин інвалідності дітей є вроджені порушення метаболізму. Раннє виявлення та початок лікування вроджених порушень метаболізму запобігає розвитку тяжких ускладнень та інвалідизації дітей. Скринінг новонароджених – масове обстеження дітей з метою виявлення спадкових захворювань обміну (вроджених порушень метаболізму), які перешкоджають нормальному розвитку дитини, несуть ризик для життя та мають тяжкі наслідки. В Україні скринінг новонароджених здійснюється за 4 нозологічними формами – фенілкетонурія, гіпотиреоз, муковісцидоз, адреногенітальний синдром. Впровадження скринінгу новонароджених на вроджені порушення метаболізму має за мету удосконалення діагностики шляхом впровадження розширеного переліку до 29 нозологій із забезпеченням медичного супроводу та лікування виявлених хворих. Це дозволить знизити рівень показників неонатальної, малюкової та дитячої смертності, попередити зростання інвалідності, пов'язаної з вище зазначеними станами. Впровадження програми дозволить зменшити видатки місцевого бюджету на лікування інвалідів дитинства.*

**Ключові слова:** *вроджені порушення метаболізму; скринінг; новонароджені; інвалідність.*

Одним з найбільш несприятливих показників у комплексі характеристик здоров'я населення є дитяча інвалідність. Рівень дитячої інвалідності в регіоні виріс з 20,53 до 23,8 % у 2018 році. Абсолютна кількість дітей з обмеженими можливостями у м. Чернівцях зросла з 716 до 734. Це значно збільшує фінансове навантаження на лікування та реабілітацію цих дітей. Зростання первинної інвалідності відбулось по хворобам ендокринної системи, хворобам нервової системи. Серед причин інвалідності дітей перше місце зайняли вроджені вади розвитку (ВВР), набагато випереджаючи інші захворювання. Друге місце посіли хвороби нервової системи, третє – хвороби ендокринної системи. У 1999 році з метою спостереження за інтенсивністю і характером впливу мутаційних процесів на здоров'я населення в Україні запроваджена програма генетичного моніторингу. У ході виконання цієї програми організовано мережу державної служби генетичного моніторингу, здійснено перехід до реєстрації ВВР і спадкової патології згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я 10-го перегляду, прийнятою ВООЗ [2, 3]. Медико-генетична допомога населенню включає: заходи щодо своєчасного виявлення осіб з вродженою та спадковою патологією; проведення верифікації генетичного діагнозу з використанням методів діагностики; лікування спадкової патології; медико-генетичне консультування; пропаганду знань з питань генетики серед лікарів і населення.

Серед спадкової генетичної патології актуальними є вроджені порушення метаболізму (ВПМ). Частота їх становить більше, ніж 1 на 800. Окремі ж порушення метаболізму зустрічаються доволі рідко. Частота діагностики ВПМ, згідно з різними даними (дослідження 1969–2005 років), така: амінокислотні розлади (за винятком фенілкетонурії) – 7,6-18,7 на 100 000, фенілке-

тонурія – 7,5-8,1 на 100 000, органічні ацидемії – 3,7-12,6 на 100 000, порушення циклу сечовини – 1,9-4,5 на 100 000, хвороби накопичення глікогену – 2,3-6,8 на 100 000, лізосомні хвороби – 7,6-19,3 на 100 000, пероксисомні розлади – 3,5-7,4 на 100 000, мітохондріальні захворювання – 3,2-20,3 на 100 000, комбіновані розлади обміну жирних кислот – 1 на 9300 [4]. Порівняно з вищенаведеними показниками частоти ВПМ результати ретроспективного дослідження методом тандемної мас-спектрометрії архівних проб крові дітей, які померли на першому році життя, показали інше. Зміни рівнів амінокислот і ацилкарнітину були виявлені в 4,7 % випадках (4 з 86). В одному з них (1,2 %) діагностоване специфічне для хвороби «кленового сиропу» багаторазове підвищення концентрації лейцину, ізолейцину й валіну. Метою проведеного дослідження було обґрунтування запровадження масового скринінгу новонароджених та необхідності дослідження зразків біологічних рідин для аналізу випадків смертності немовлят [6].

Вік маніфестації клінічних симптомів ВПМ може бути різним й визначається обсягом накопичення токсичних метаболітів або дефіцитом субстратів. Захворювання, пов'язані з порушеннями обміну вуглеводів або амінокислот, порушеннями виробництва енергії, як правило, маніфестують у неонатальному періоді або в перші місяці життя і швидко прогресують та мають катастрофічний характер. Менш тяжкі варіанти цих захворювань зазвичай маніфестують в дитячому віці пізніше і частіше мають епізодичний характер перебігу. Дефекти окислення жирних кислот, глікогенози, лізосомні хвороби, що проявляються в дитячому віці неврологічними або психіатричними симптомами, часто не діагностуються до дорослого життя. Початок та тяжкість перебігу захворювань можуть провокуватись супутніми захворюваннями чи стресовими станами [1, 2, 4].

У неонатальному періоді та в перші місяці життя можуть клінічно проявлятися порушення обміну окремих амінокислот (тирозинемія, гомоцистеїнурія, метилмалонова ацидурія, лейциноз, фенілкетонурія, дефіцит орнігінтранскарбамілази), порушення вуглеводного обміну (галактоземія, хвороба накопичення глікогену), порушення окислення жирних кислот і мітохондріального обміну (дефекти окислення жирних кислот, карнітинові порушення, дефекти кетогенезу, кетолітичні дефекти), лізосомні й пероксисомні розлади, інші захворювання (дефіцит біотинідази, порушення метаболізму пуринів, піримідинів, стероїдного обміну, функцій пероксисом) [5]. Проведення неонатального скринінгу ВПМ за допомогою тандемної мас-спектрометрії визнано економічно ефективним втручанням в Австралії (дослідження 1994–2002 років). Число років життя, збережених на 100 000 новонароджених із проведеним скринінгом, становило 32,378 року, очікуване зниження смертності на 100 000 новонароджених – 0,738 випадку смерті на 100 000 новонароджених. Вартість одного випадку смерті, якому вдалося запобігти, становила \$472 913, а вартість збереженого року життя – \$10 779 [1, 4].

Вроджені порушення метаболізму (ВПМ) – група тяжких генетичних захворювань, частота яких складає біля 1-го випадку на 500 народжених. Раннє виявлення та початок лікування ВПМ запобігає розвитку тяжких ускладнень та інвалідації дітей. Оскільки клінічні прояви ВПМ в перші дні і місяці життя зазвичай відсутні, затримка або помилки в діагностиці цих захворювань при звичайному огляді новонароджених призводять до незворотних пошкоджень багатьох органів і, в першу чергу, – головного мозку (неврологічні порушення, психічний регрес, слабоумство). Діагностують ВПМ двома способами: в тяжких випадках – по клінічним проявам зазвичай в формі «катастроф неонатального періоду» та синдрому раптової дитячої смерті; по результатам біохімічного обстеження крові новонароджених (скринінгу). Масовий скринінг новонароджених з метою виявлення біохімічних маркерів ВПМ у висушених плямах крові всіх без винятку новонароджених застосовується в розвинутих країнах з 1962 року. Скринінг новонароджених – масове обстеження дітей з метою виявлення спадкових захворювань обміну (вроджених порушень метаболізму), які перешкоджають нормальному розвитку дитини, несуть ризик для життя та мають тяжкі наслідки (інвалідація). Ще 10 років тому у США в рамках регіональних програм скринінгу новонароджених виявляли 42 вроджених порушення обміну амінокислот, жирних та органічних кислот, в Канаді діагностується 28 генетичних захворювань, у Польщі – 29, в Угорщині – 15. На пострадянському просторі лідером в кількості ВПМ, що виявляються при масовому скринінгу є Росія, в деяких регіонах якої скринінг новонароджених ведеться по 16 захворюванням. На сьогоднішній день перелік ВПМ, включених до програм скринінгу новонароджених у розвинутих країнах світу, перевищує 50 нозологій (29 основних + 25 додаткових). Впровадження розширеного скринінгу новонароджених в Україні є негайним питанням, яке не вирішується протягом останніх 20 років і кожний втрачений рік збільшує кількість дітей-інвалідів щонайменше на 100 людей.

Стан діагностики ВПМ в Україні на етапі сьогодні не відповідає міжнародним стандартам. Відповідно до наказів МОЗ України, скринінг новонароджених здійснюється за 4 нозологічними формами (фенілкетонурія, вроджений гіпотиреоз, адреногенітальний синдром,

муковісцидоз). Спостерігається періодична відсутність необхідних тест-наборів реагентів для визначення біохімічних маркерів цих 4 захворювань. При проведенні досліджень використовується імунофлюориметричний метод, який вважається недостатньо продуктивним та якісним. У порівнянні, в країнах ЄС та більшості розвинутих країн світу використовується більш високопродуктивний метод тандемної мас-спектрометрії (ТМС), завдяки якому значно розширюються можливості діагностики спадкових хвороб, які можуть бути виявлені при дослідженні висушених плям крові. Перелік хвороб з використанням зазначеного методу збільшується від 29 (базова панель) до 54 нозологій та постійно розширюється. Слід зазначити, що у «Переліку рідкісних (орфанних) захворювань», для яких існують визнані методи лікування, визначено саме 54 нозології.

Впровадження скринінгу новонароджених на ВПМ має за мету удосконалення діагностики ВПМ, які виявляються у новонароджених та дітей старшого віку шляхом впровадження розширеного переліку до 29 нозологій (у подальшому – до 54) із забезпеченням відповідного рекомендованого медичного супроводу та лікування виявлених хворих. Це дозволить знизити рівень показників неонатальної, малюкової та дитячої смертності, попередити зростання інвалідності, пов'язаної з вище зазначеними станами. Зокрема, впровадження програми дозволить зменшити видатки з місцевого бюджету на утримання інвалідів з дитинства. Це підтверджено даними багатьох країн світу, згідно яких витрати на проведення розширеного скринінгу новонароджених були у 5-10 разів меншими, ніж кошти, які виділялися на утримання такої ж кількості дітей, що отримали інвалідність внаслідок відсутності скринінгу.

З огляду на високе медичне та соціальне значення напрямку програма скринінгової діагностики вроджених порушень метаболізму підтримана Національною академією медичних наук України, ДУ «ІПАГ НАМН України», ВГО «Асоціація педіатрів України» та ВГО «Асоціація неонатологів України».

Для проведення селективного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин (СХОП) спрямовуються діти у віці до 18 років при виявленні одного з основних критеріїв або двох та більше додаткових критеріїв.

До основних критеріїв відносяться: раптове погіршення клінічного стану дитини після періоду нормального розвитку (гостра метаболічна енцефалопатія, летаргія (кома), судоми, резистентні до антиепілептичної терапії); гепато-спленомегалія; метаболічний ацидоз; множинні переломи; дитяча смертність в родині від хвороб з подібними ознаками. Додатковими критеріями є: кардіоміопатія; гіпоглікемія; тромбоцитопенія; підвищення рівнів печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ) більш, ніж в 1,5 рази від норми; підвищення рівня креатинфосфокінази більш, ніж вдвічі від норми; зниження рівня лужної фосфатази; метаболічний алкалоз; підвищення кетонових тіл в крові/сечі; аномальний запах сечі, тіла, вушної сірки; порушення росту волосся, алопеція; резистентні до терапії судоми; кістково-суглобові аномалії; кили; часті зригування/блювота; дистонії та гіперкінези. Найбільше значення для діагностики метаболічних порушень мають значення клінічні ознаки; специфічні біохімічні ознаки (виявлення речовин, характерних для певного метаболічного дефекту в крові, сечі) та визначення ступеня активності ферменту, який приймає участь у виникненні порушень (ензимодіагностика).

До клінічних особливостей СХОР в неонатальному періоді відносяться: черепно-лицеві дизморфії, кісти нирок, респіраторні порушення, кардіоміопатія, дизритмія, судоми, гіпо/гіпертонія, незвичайний запах сечі/поту, проблема з вигодовуванням, блювота, гіпербілірубінемія неясного генезу, гіпотермія, недостатність наднирників, зміни шкіри/волосся, сонливість, раптове погіршення стану, порушення динаміки маси, патологічні рухи.

Клінічними особливостями СХОР в ранньому дитячому віці є: затримка психо-моторного стану, специфічні неврологічні ознаки, гепато/спленомегалія, кардіоміопатія, анорексія, блювота, порушення динаміки ваги, диспепсія, поява неврологічної симптоматики після інфекційного захворювання, важкий перебіг інфекційного захворювання, катаракта, зміни на очному дні, зміни волосся/шкіри, залучення дихальної системи, порушення тубулярної функції нирок, порушення функції печінки, гематологічні порушення. Клінічні особливості СХОР в інфантильному віці включають: затримку мовного розвитку, втрату набутих навичок, атаксію, екстрапірамідну недостатність, полінейропатію, судоми, стереотипії, черепно-лицеві та скелетні дизморфії, вісцеромегалію, ураження шкіри, ацетонемію, рецидивуючі порушення функції шлунково-кишкового тракту. Клінічні особливості СХОР в пізньому дитячому віці: когнітивні порушення, аномалія поведінки, скелетні та черепно-лицеві дизморфії, неврологічна симптоматика, сплутаність свідомості та коми, інсультподібні епізоди, прогресуючий птоз, офтальмоплегія, прогресуюча параплегія, прогресуюча втрата зору та слуху, прогресуюча

периферична полінейропатія.

3 січня 2019 року в м. Чернівцях розпочато впровадження програми розширеного скринінгу новонароджених на ВПМ. Реалізація програми дозволить: 1) збільшити до 29 кількість тяжких ВПМ, які діагностуються у новонароджених та піддаються лікуванню; 2) знизити рівень дитячої і, відповідно, загальної інвалідності населення; 3) знизити показники дитячої смертності; 4) покращити існуючу систему документообігу, що супроводжує процес скринінгу новонароджених, реєстрації та обліку хворих на ВПМ за рахунок впровадження сучасних інформаційних технологій та логістики із контрольованим зворотнім зв'язком; 5) скоротити бюджетні витрати на утримання і лікування інвалідів.

Отже, раннє виявлення ВПМ забезпечує швидке втручання (повторне тестування, діагностичні методи, адекватне своєчасне лікування), зниження захворюваності та смертності (прогресування цих захворювань може бути зупинено або загальмовано), планування сім'ї (інформування батьків про можливі проблеми, рекомендації пренатальних досліджень), а також може надати інформацію про реальну структуру причин неонатальної та малюкової інвалідності та смертності.

**Джерела фінансування.** Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

## Література

1. Байдакова ГВ, Антонец АВ, Голихина ТА, Матулович СА, Амелина СС, Куцев СИ. Ретроспективная диагностика наследственных болезней обмена методом тандемной масс-спектрометрии. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2013[цитировано 2019 Мар 26];2 Доступно на: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8953>
2. Запорожан ВМ, Руденко ІВ. Природжені вади розвитку з позицій епігенетики. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2009;71(1):92-6.
3. Журило ІП, Фоменко СА, Иващенко ТИ, Перунский ВП, Иващенко ОВ, Шкиренко АЮ, и др. Анализ структуры отдельных врожденных пороков развития у новорожденных в Донецкой области. Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2012;2(1):31-6.
4. Мавропуло ТК. Вроджені порушення метаболізму у новонароджених – необхідність скринінгу. Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(4):97-102.
5. Гречаніна ОЯ, Моїсеєнко РО, Гречаніна ЮБ, Лісняк СВ. Метаболічні хвороби. (Методичні рекомендації). Ультразвукова перинатальна діагностика. 2005;19:108-26.
6. Mak SM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50(6):142-62. doi: 10.3109/10408363.2013.847896.

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

*Л. В. Мельничук, И. В. Ластивка, А.С. Годованец*

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»  
(г. Черновцы, Украина)

### Резюме

Статья посвящена одному из наиболее неблагоприятных показателей в комплексе характеристик здоровья населения – показателю детской инвалидности. Уровень детской инвалидности в регионе за последние годы вырос с 20,53 до 23,8 % в 2018 году. Эффективная профилактика детской инвалидности и смертности должна

## NEW DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND TREATMENT OF CHILDREN WITH CONGENITAL METABOLIC DISORDERS

*L. V. Melnychuk, I. V. Lastivca, O.S. Godovanets*

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»  
(Chernivtsi, Ukraine)

### Summary

The article is devoted to one of the most unfavorable indicators in the complex of characteristics of public health - the indicator of childhood disability. The rate of childhood disability in the region in recent years has increased from 20.53 to 23.8 % in 2018. Effective prevention of childhood disability and mortality should begin in the neonatal period. One of the

начинаться в неонатальном периоде. Одной из причин инвалидности детей есть врождённые нарушения метаболизма. Раннее выявление и начало лечения врождённых нарушений метаболизма предупреждает развитие тяжёлых осложнений и инвалидизации детей. Скрининг новорождённых – массовое обследование детей с целью выявления наследственных заболеваний обмена (врождённых нарушений метаболизма), которые нарушают нормальное развитие ребёнка, несут риски для жизни и имеют тяжёлые последствия. В Украине скрининг новорождённых проводится за 4 нозологическими формами – фенилкетонурия, гипотиреоз, муковисцидоз, адреногенитальный синдром. Внедрение скрининга новорождённых на врождённые нарушения метаболизма имеет цель усовершенствование диагностики путём расширения списка до 29 нозологий с обеспечением медицинского сопровождения и лечения выявленных больных. Это позволит снизить уровень показателей неонатальной, младенческой и детской смертности, предупредить рост инвалидности, связанной с выше упомянутыми состояниями. Внедрение программы позволит уменьшить затраты местного бюджета на лечение инвалидов детства.

**Ключевые слова:** врождённые нарушения метаболизма; скрининг; новорождённый; инвалидность.

**Контактна інформація:**

**Мельничук Лариса Василівна** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри сімейної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», головний педіатр Управління охорони здоров'я м. Чернівці.

**Контактна адреса:** Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

**Контактний телефон:** +38(050) 5192814

**E-mail:** lora@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-9954-745X>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-6949-2017>

**Контактная информация:**

**Мельничук Лариса Васильевна** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры семейной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», главный педиатр Управления охраны здоровья г. Черновцы.

**Контактный адрес:** Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002, Украина.

**Контактный телефон:** +38(050) 5192814.

**E-mail:** lora@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-9954-745X>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-6949-2017>

**Contact Information:**

**Melnychuk Larisa** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Family Medicine Department of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chief Pediatrician of Health Department Chernivtsi.

**Contact address:** Theatre sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

**Phone:** +38(050) 5192814.

**E-mail:** lora@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-9954-745X>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-6949-2017>

causes of childhood disability is congenital metabolic disorders. Early detection and initiation of congenital metabolic disorders prevents the development of severe complications and the disability in children. Newborn screening – a massive examination of children for detecting hereditary metabolic diseases (congenital metabolic disorders) that impede normal child development, are life-threatening and have hard consequences. In Ukraine, screening of newborns is carried out in 4 nosological forms – phenylketonuria, hypothyroidism, cystic fibrosis, adrenogenital syndrome. The introduction of neonatal screening for congenital metabolic disorders aims to improve diagnosis by implementing an expanded list of 29 nosologies that provide of medical care and treatment of detected patients. This will reduce the level of neonatal, infant and child mortality, prevent the growth of disability associated with the above-mentioned conditions. Implementation of the program will reduce the expends of the local budget for the treatment of children with disability.

**Key words:** Congenital Metabolic Disorders; Screening; Newborn; Disability.



УДК: 614.253.1:378.018.46/.48  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.2

**Ю. Д. Годованець, А. Г. Бабінцева**

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»  
(м. Чернівці, Україна)

**АКТУАЛЬНІСТЬ ВПРОВАДЖЕННЯ МОДЕЛІ  
«CASE-BASED LEARNING» (CBL)  
У СИСТЕМУ ФАХОВОЇ ПІДГОТОВКИ  
ТА БЕЗПЕРЕРВНОГО ПРОФЕСІЙНОГО  
РОЗВИТКУ ЛІКАРІВ**

**Резюме.** На сучасному етапі розвитку системи медичної освіти змінюються підходи до навчального процесу, які спрямовані на активне безпосереднє залучення студентів, лікарів-інтернів (резидентів) та лікарів-слухачів до вивчення запропонованих проблемних питань.

Навчання, яке базується на обговоренні конкретних випадків або проблемних клінічних ситуацій (case-based learning, CBL), відноситься до сучасних імітаційних активних методів навчання та розглядається як інструмент, що дозволяє застосовувати теоретичні знання до вирішення практичних завдань. Принцип побудови інтелектуальної навчальної системи, яка включає кейси, передбачає надбання навиків диференційної діагностики у процесі обстеження віртуального пацієнта, а також найбільш оптимального алгоритму лікування. При розробці навчальних систем на основі CASE-BASED LEARNING (CBL) важливим є надання свободи вибору для користувача щодо плану обстеження та лікувальної тактики пацієнта. CBL використовується для передачі знань у різних галузях охорони здоров'я, а у всесвітній мережі Інтернет широко представлені різноманітні сайти з наборами кейсів для удосконалення медичної освіти з різних дисциплін. Розвиток Web-технологій надає можливість віддаленим користувачам проводити віртуальну діагностику у режимі дистанційного доступу та, відповідно, включати CBL у систему безперервного професійного розвитку лікарів з дистанційною формою навчання. Медична освіта з використанням Web-технологій прогресивно розвивається, що зумовлено легкістю оновлення курсу, лабільністю графіку, індивідуальною освітою, інноваційними методами навчання, автоматизацією ведення навчальної документації.

CBL визначається як структурований запит, заснований на досвіді використання «живих» або імітаційних випадків у пацієнтів, спрямований на вирішення або дослідження клінічної проблеми під керівництвом викладача та досягнення викладених цілей навчання. Переваги використання CBL включають більше фокусування на цілі навчання, гнучкість у використанні справи, здатність викликати більш глибокий рівень навчання, формуючи навички критичного мислення. CBL є інструментом, який передбачає узгодження клінічних випадків у сфері охорони здоров'я, з масивом теоретичних та практичних знань для покращення клінічної ефективності, ставлення або колективної роботи. Представлений тип навчання підвищує якість клінічних знань, покращує роботу у команді, удосконалює клінічні навички та практику поведінки, а також результати лікування пацієнтів. Подальші дослідження ефективності та впливу CBL на якість навчання вимагають узгодження щодо термінології та визначення методологій, а також, створення потужної міждисциплінарної бази (електронної та паперової) із включенням клінічних випадків від «простого» до більш «складного».

**Ключові слова:** медична освіта; навчання, засноване на випадках; резидентура; інтернатура; безперервний професійний розвиток.

На сучасному етапі розвитку системи медичної освіти змінюються підходи до навчального процесу, що спрямовано на активне безпосереднє залучення студентів, лікарів-інтернів (резидентів) та лікарів-слухачів до вивчення запропонованих проблемних питань.

Традиційна освітня система включає побудову теоретичної основи у вигляді лекційного матеріалу, який студенти/інтерни отримують здебільшого шляхом пасивного слухання, обговорення основних проблем та пошуку їх вирішення на семінарських заняттях, а також самостійної підготовки. У подальшому отриманні теоретичні знання та навички впроваджуються у практичну діяльність безпосередньо на робочому місці. Сучасні медичні школи розуміють важливість включення клінічної роботи на ранніх етапах навчання з поєднанням фундаментальних та клінічних наук як можливість створення вертикальної міждисциплінарної інтеграції [1-6].

Використання клінічних випадків в системі підготовки лікарів називається навчанням, яке засновано на випадках або конкретних ситуаціях (кейс-метод, case-method, case-study, case-based

learning, CBL). На даний момент відсутній консенсус щодо визначення дефініції CBL. Одне з визначень даного метода навчання було запропоновано Thistlewaite J. E. та співав. (2012), які зазначили, що основною метою CBL є підготовка студентів для клінічної практики шляхом поєднання теорії з практикою за допомогою використання автентичних клінічних випадків [7]. Він відноситься до неігрових імітаційних активних методів навчання та розглядається як інструмент, який дозволяє застосовувати теоретичні знання до вирішення практичних завдань. Основною метою даного методу є навчити студентів/інтернів вирішувати складні неструктуровані проблеми, які не можливо вирішити аналітичним способом. Застосування кейс-методу доповнює традиційні методи навчання та спрямовано не стільки на отримання нових знань, скільки на формування професійної компетентності, вмінь та навичок розумової діяльності. Кейси активізують студентів, розвивають аналітичні та комунікативні здібності, адаптують їх до реальних ситуацій [2, 3, 8].

Можливе використання декількох способів впровадження CBL: «жива» презентація випадку

з описом реального або модельованого пацієнту, Web-презентація – із застосуванням комп'ютеру або Web-інтерфейсу та змішана – з використанням більше двох модальностей (лекція, обговорення в малих групах, взаємодія з пацієнтом). Кейс, як правило, включає об'єктивні дані пацієнта: фото та відео матеріали огляду з коментарями лікуючого лікаря та інших спеціалістів, запис характерного голосу хворого, результати проведених обстежень, формулювання питань, які виникають у процесі діагностики [3, 5, 9].

Очевидно, що визначення даного типу навчання вимагає принаймні: (1) клінічного випадку, (2) деяких видів запиту з боку учня щодо усієї інформації, яку треба вивчити, (3) інформації, яка представлена таким чином, щоб витратити не надто багато часу на вивчення теоретичної основи, та (4) викладацького складу та керівництво обговорення, яке може забезпечити досягнення цілей навчання. Виходячи з того, що проблема є очікуваною та відомою, інформація не може бути абсолютно новою. Якщо відомості щодо проблеми або шляхи її вирішення є новими, дана інформація має бути представлена одночасно з клінічним випадком [2].

Розрізняють три концепції навчання за допомогою CBL [10]:

- case-bedside teaching – навчання теорії у класі та на практиці біля ліжка хворого,
- case-didactic teaching – на першому плані виступає лекційний матеріал по темах, які включені у кейси,
- case-iterative teaching – глибоке вивчення складних клінічних випадків «крок за кроком».

В освітньому процесі застосовують наступні види кейсів [11]:

- Практичні кейси, які відображують реальні життєві ситуації. Навчальне призначення такого кейса зводиться до тренінгу тих, хто навчається, закріплення знань, вмінь і навичок прийняття рішення в даній ситуації;
- навчальні кейси, що відображують типові ситуації, з якими найчастіше зіштовхуються фахівці в процесі своєї професійної діяльності. Оскільки в навчальному кейсі на першому місці стоять навчальні й виховні завдання, то це вносить в них значний елемент умовності;
- науково-дослідні кейси, орієнтовані на здійснення дослідницької діяльності.

Якісний кейс має задовольняти таким вимогам [1, 8, 11, 12]:

- відповідати чітко поставленій меті,
- мати відповідний рівень складності,
- ілюструвати декілька аспектів життя,
- бути актуальним на сьогоднішній день,
- демонструвати типові ситуації,
- розвивати аналітичне мислення,
- провокувати дискусію,
- пропонувати декілька рішень,
- мати центрального героя,
- описувати драматичну ситуацію з прийняттям критичного рішення,
  - містити конкретні порівняння,
  - надавати можливість для узагальнення висновків,
  - бути оптимальним за розміром,
  - містити оптимальний обсяг інформації

Розвиток Web-технологій надає можливість віддаленим користувачам проводити віртуальну діагностику у режимі дистанційного доступу та, відповідно, включати CBL у систему безперервного професійного розвитку (БПР) лікарів з дистанційною формою навчання. Медична освіта з використанням Web-технологій прогресивно розвивається, що зумовлено наступними факторами: легкістю оновлення курсу, лабільністю графіку, індивідуальною освітою, інноваційними методами навчання, автоматизацією ведення навчальної документації [3].

У роботі Show T. та співав. (2018) представлено методологію удосконалення системи БПР лікарів з використанням он-лайн сценаріїв, заснованих на випадках. Автори зазначили, що у даний час не існує жодної програми для забезпечення розробки якісних та обґрунтованих випадків, які засновані на засадах доказової медицини. Метою даного проекту було створення систематичної основи для розроблення навчальних сценаріїв із застосуванням інструментів Qstream платформи. Представлена навчальна методологія має назву CASE (Collaborative approach to developing Authentic and Succinct case scenarios that are founded on the Embedding best available evidence). Структура CASE – це стислий підхід до розробки якісних тематичних досліджень, які ґрунтуються на доказах. Методологія CASE може бути легко застосована для розвитку БПР у багатьох контекстах для покращення загальної послідовності та якості сценаріїв для навчання [6].

За сучасним визначенням CBL є формою навчання, яке включає клінічний випадок, проблему або питання, що вирішуються, із встановленим набором цілей навчання та вимірюваним результатом. Слід зазначити, що деяка, але не вся, інформація представлена до або під час навчання, а частина інформації виявлена під час вирішення проблеми або відповіді на запитання. Учасник отримує деякі з цілей навчання протягом сеансу CBL, незалежно від того, чи є він «живим», за допомогою Web-сайту або на папері. Навпаки, якщо вся інформація була надана до або під час сесії без необхідного запиту, це було б просто лекцією чи читанням. При розробці навчальних систем на основі CBL важливим є надання свободи вибору для користувача щодо плану обстеження та лікувальної тактики пацієнта. Принцип побудови інтелектуальної навчальної системи, яка включає кейси, передбачає надбання навиків диференційної діагностики у процесі обстеження віртуального пацієнта, а також найбільш оптимального алгоритму лікування. Система може бути реалізована та розширена за рахунок включення нових кейсів та поповнення відповідними завданнями [9, 13].

CBL використовується для передачі знань у різних галузях охорони здоров'я [14-19]. У літературних джерелах представлено досвід використання CBL у системі додипломної та післядипломної освіти з фаху «Нормальна анатомія» [20], «Онкологія» [2], «Інфекція» [21], «Сімейна медицина» [22], «Медицина невідкладних станів» [23], «Ендокринологія» [24] тощо.

У всесвітній мережі Інтернет широко представлені різноманітні сайти з наборами кейсів

для удосконалення медичної освіти з різних дисциплін [5]. Наприклад, на сайті National Center for Use Study Teaching in Science (NCCSTS) представлено 796 кейсів з різних галузей медицини, які надані у вигляді документів PDF-формату з включенням тестової та графічної інформації. Значна частина кейсу приділяється розкриттю теоретичних знань, пов'язаних з даним клінічним випадком, а також опису самої ситуації. Можливим є зворотній зв'язок з наданням відповідей користувачем та отриманням оцінки його відповіді. Доступ до кейсів є вільним [25].

Кейси на сайті New England Journal of Medicine – ілюстровані інтерактивні матеріали, які демонструють клінічні випадки з включенням як даних віртуального пацієнта (результати клінічного, лабораторного та інструментального обстеження), так і узагальнених даних (розрахунки показників кислотно-лужного стану, співвідношення ферментів тощо). Користувач проходить кейс поетапно, відповідаючи на питання стосовно даного пацієнта та теоретичної інформації, яка пов'язана з даним клінічним випадком. У подальшому він має можливість висунути гіпотезу щодо діагнозу, призначити обстеження та визначити алгоритм лікування. Оцінка дій користувача представлена процентним співвідношенням та відображується після проходження усіх етапів. Доступ до усіх кейсів є також вільним [9, 26].

Міжнародний медичний портал Univadis, серед різноманітних форм е-навчання, пропонує навчання на основі значної кількості інтерактивних клінічних випадків. Користувач повинен пройти реєстрацію, але у подальшому користування матеріалами та навчання є безкоштовним [27].

Групою дослідників з Кореї, Бельгії, Канади та Австралії представлена платформа Flipped learning на базі Internet of Things (IoT), яка має назву IoTFLiP, де інфраструктура IoT використовується для підтримки навчання на основі випадків (CBL) у хмарі з використанням найсучасніших заходів безпеки та конфіденційності для персоналізованих медичних даних. Вона також надає підтримку для доставки додатків у приватних, громадських та гібридних підходах. Запропонована платформа є розширенням інтерактивного інструментального способу навчання, розробленого на основі випадків (Interactive Case-Based Flipped Learning Tool, ICBFLT). ICBFLT формулює резюме випадків CBL через синергію між студентами/інтернами та медичними експертами. Низька вартість і невеликий розмір сенсорного пристрою, підтримка IoT, а також недавні поліпшені навчальні досягнення можуть підвищити академічний і практичний досвід студентів-медиків, інтернів, резидентів та лікарів. Для демонстрації робочого сценарію для запропонованої платформи IoTFLiP збираються дані реального часу з гаджетів IoTs, щоб генерувати реальний випадок для медика, який використовує ICBFLT [5].

CBL є не першим і не єдиним методом навчання на основі запитів. CBL є схожим до навчання, яке засновано на проблемі (problem-based learning, PBL). Але при застосуванні PBL зазвичай використовується клінічний випадок, пов'язаний з одним пацієнтом, що є недостатнім

для концептуального обговорення проблеми. Крім того, студенти/інтерни не мають попередньої підготовки та, відповідно, якісних знань для участі в дискусії. При використанні CBL як викладачі, так і студенти готуються заздалегідь, використовуючи відповідні вказівки до дискусії, що надає змогу охопити усі важливі питання, розгорнути цікаве та корисне обговорення самого клінічного випадку [21].

У статті McLean S. (2016) представлено основні відмінності CBL з PBL. Так, автором зазначено, що PBL розроблений таким чином, щоб студенти могли вивчати проблеми,

збирати інформацію, проводити клінічні міркування у співпраці. Фокусом, як правило, є вирішення представленої конкретної проблеми, а не її зміст. Основною метою CBL є надати клінічні знання та навички вирішення конкретних завдань у професійній діяльності або керування/виявлення проблем або хвороби. При PBL спостерігається недостатньо глибоке занурення у клінічну проблему, інформація часто досліджується під час розгляду справи. При CBL необхідно вивчати додаткову інформацію, а студентам/інтернам демонструється користь від наявності базових знань, отриманих раніше, на основі вивчення клінічного випадку. Під час проведення PBL студенти приймають активну участь, задають питання, вивчають тему під час сесії, вчителі – представляють інформацію, не заважають студентським інтересам, спостерігають за дискусією, пропонують лише метод збору інформації або вирішення проблеми. При CBL студенти попередньо готуються до участі в сесії та задають деякі питання, які безпосередньо стосуються проблеми, вчителі – представляють клінічний випадок або випадки, ведуть обговорення на паперовому носії або в Інтернеті, спрямовують дискусію таким чином, щоб досягнути конкретної мети, забезпечують надання правильної відповіді, що є відомою. Під час PBL, як правило, представлено один випадок, на якому сфокусована уся робота, при CBL – декілька клінічних випадків, об'єднаних однією тематикою. Процес навчання за допомогою PBL є результатом, CBL потребує вимірювання результатів, щоб побачити чи досягнуто поставленої мети (наприклад, Observed Skills Clinical Examination – OSCE, або United States Medical Licensing Exam – USMLE) [4].

Деякі дослідники зазначають, що CBL - ефективний для студентів/інтернів, які вже мають основи знань з даного напрямку, тоді як PBL спрямований на отримання знань як частини дослідження клінічного випадку [28]. CBL є більш гнучким у використанні клінічного матеріалу, може підготувати студентів/інтернів як для тестування теоретичних знань, так і для набуття практичного досвіду [29]. Іншою перевагою CBL є «глибоке» навчання (deeper learning) – навчання, що виходить за рамки простої ідентифікації правильних відповідей, зокрема спрямовано на набуття навичок критичного мислення, прийняття рішень щодо зміни тактики ведення та лікування хворого, а також, з метою узагальнення отриманих знань на основі аналізу нових випадків [30].

Nordquist J. та співав. (2012) обговорюють важливість підготовки обох - як студентів, так і

викладачів, для використання СВЛ у навчальному процесі, оскільки потребує особливої стратегії мислення для досягнення мети навчання. Автори описали реалізацію формату СВЛ для навчання хірургії протягом семестрового курсу, під час якого усі класи з традиційною формою навчання (lecture-based learning, LBL) були замінені СВЛ сесіями. Відмічено, що у цей час виникли організаційні перешкоди для початку курсу СВЛ, у тому числі, відсутність часу та коштів для підготовки викладачів. Результати засвідчили критику з боку студентів щодо необхідності більшої структуризації СВЛ навчання та часту трансформацію СВЛ сесії у лекційне навчання. Викладачі зазначили відсутність підготовки до викладання у цьому форматі. Проте було зазначено, що СВЛ може сприяти підвищенню якості інтерактивного навчання для студентів [15]. Це дослідження демонструє вплив недостатньо адекватної підготовки та досвіду використання СВЛ навчання як для викладачів, так і для студентів.

Thistlethwaite J.A. та співав. (2012) представили результати систематичного огляду 104 джерел, які дозволили порівняти ефективність застосування СВЛ як освітнього методу у системі передкваліфікаційної медичної професійної освіти. Пошук включав період з 1965 року по 2010 рік з використанням баз ASSIA, CINAHL, EMBASE, Education Research, Medline, Web of Knowledge (WoK). Автори показали, що студенти користуються переважно СВЛ та вважають, що це підвищує рівень навчання. Викладачі використовують СВЛ частково тому, що він сприймається як стимулятор мотивації студентів. При цьому, загальні емпіричні дані є непереконливими щодо впливу СВЛ на навчання порівняно з іншими видами діяльності. Зазначено, що СВЛ сприяє навчанню в малих групах, а ефект від групового навчання не є до кінця з'ясованим [7].

Впровадження навчання за допомогою СВЛ технології у систему післядипломної освіти та БПР лікарів з фаху «Неонатологія» розпочато на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». Розроблено навчальні кейси за темами «Первинна реанімація новонароджених», «Післяреанімаційна допомога», «Неонатальна жовтяниця», «Респіраторні розлади», «Неонатальні інфекції» тощо.

Алгоритм проведення практичного заняття, після попереднього засвоєння теоретичного матеріалу шляхом проведення лекції та/або ознайомлення з пакетом тематичних матеріалів на сайті факультету післядипломної освіти MOODLE, включає наступне:

1) вступну частину, на якій викладач оголошує навчальні цілі заняття, методи, задачі та основні етапи роботи, роздає кейси, які об'єднані однією тематикою;

2) індивідуальну роботу над кейсом – читання тексту та аналіз ситуації;

3) розбір кейсів у малій групі (3-5 учасників) з визначенням основних причин клінічного випадку, знаходження найбільш оптимальної стратегії діагностичного пошуку та медичного менеджмен-

ту з відповідною аргументацією, підготовка до презентації результатів роботи у малих групах;

4) дискусія у загальній групі (10 учасників) з представленням результатів обговорення кожного кейса та визначенням пари «доповідач-опонент»;

5) заключний виступ викладача, який надає оцінку висновкам по кожному кейсу окремо та загальному обговоренню клінічних ситуацій, а також зазначає помилки та ті стратегії, які не були висвітлені під час дискусії;

6) ознайомлення учасників із темою та завданням наступного заняття, можливими джерелами самостійної підготовки.

Результати роботи 2018-2019 навчального року підготовки лікарів-інтернів з фаху «Неонатологія» та лікарів-слухачів засвідчили, що використання методики СВЛ значно підвищує мотивацію до навчання, формує відповідальність за власні результати навчання, надає змогу краще засвоїти навички клінічного мислення та вміння застосувати отримані теоретичні знання для вирішення конкретних практичних завдань. Засвоюються навички використання принципів доказової медицини при різних клінічних ситуаціях, вміння працювати у команді при прийнятті рішень щодо ведення хворого, а також, напрямків та методів професійного самовдосконалення в системі безперервної медичної освіти.

## Висновки

СВЛ визначається як сучасний структурований метод, який базується на засвоєнні теоретичного матеріалу та досвіді використання «живих» або імітаційних випадків у пацієнтів, що спрямовано на глибоке дослідження та вирішення клінічної проблеми під керівництвом викладача для досягнення поставленої мети навчання.

Переваги використання СВЛ включають більше фокусування на основних цілях навчання, гнучкість у використанні теоретичних та практичних знань, здатність сприяти більш глибокому рівню засвоєння матеріалу, формуючи навички критичного мислення.

Використання СВЛ при фаховій підготовці лікарів – неонатологів є інструментом, який передбачає навчання спеціалістів узгодженому веденню клінічних випадків на основі міжнародних світових стандартів, що базуються на даних доказової медицини, використанню масиву теоретичних та практичних знань для підвищення ефективності медичної допомоги новонародженим, а також, отримання навичок роботи в команді.

Представлений тип навчання, з урахуванням покращення якості підготовки спеціалістів, сприятиме підвищенню фахового рівня та професійної етики для забезпечення кращих результатів лікування пацієнтів.

Впровадження системи СВЛ є одним з напрямків забезпечення безперервного професійного розвитку лікарів в системі післядипломної освіти, що впроваджується для практичної охорони здоров'я України Наказом МОЗ України від 22.02.2019 р. № 446.

Подальші дослідження ефективності та впливу системи СВЛ на якість підготовки спеціалістів з фаху «Неонатологія» вимагають узгодження загальнодержавних підходів до методології та

критеріїв ефективності навчання. Необхідним є створення електронної бази поширених клінічних випадків в неонатології «від простого до складного», які передбачають представлення узгоджених шляхів вирішення проблеми на основі світових стандартів, але показують інтегрований підхід до вирішення конкретної клінічної ситуації на основі теоретичних знань та практичних навичок, для підвищення ефективності підготовки лікарів до професійної діяльності з урахування сучасних технологій діагностики та лікування в умовах ви-

кликів сьогодення медичної допомоги в Україні.

**Джерела фінансування.** Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

## Література

1. Павлишин ГА, Бігуняк ТВ, Саварин ТВ. Кейс-метод навчання у медичній світі. Медична освіта. 2015;3:67-9. doi: <http://dx.doi.org/10.11603/me.v0i3.4975>
2. Хожаев АА. CBL (cased-based learning) – метод в медицинском образовании по дисциплине «Онкология». Вестник КазНМУ. 2016;1:576-7.
3. Путинцев АН, Алексеев ТВ. Кейс-метод в медицинском образовании: современные программные продукты. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;12:1655-9.
4. McLean SF. Case-Based Learning and its Application in Medical and Health-Care Fields: A Review of Worldwide Literature. J Me Educ Curri De [Internet]. 2016[cited 2019 Mar 15];3:pii: JMECD.S2037. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5736264/> doi:10.4137/JMECD.S20377.
5. Ali M, Bilal HSM, Razzaq MA, Khan J, Lee S, Idris M, et al. IoTFLiP: IoT-based flipped learning platform for medical education. Digital Communications and Networks. 2017;3(3):188-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dcan.2017.03.002>
6. Shaw T, Janssen A, Barnett S, Nicholson J, Avery J, Henenka N, et al. The CASE methodology: a guide to developing clinically authentic case-based scenarios for online learning programs targeting evidence-based practice. Health Education in Practice: Journal for Professional Learning. 2018;1(1):18-31.
7. Thistlewaite JE, Davies D, Ekeocha S, Kidd JM, MacDougall C, Matthews P, et al. The effectiveness of case-based learning in health professional education. A BEME systematic review. BEME Guide №23 [Internet]. Med Teach. 2012[cited 2019 Apr 5];34(6):e421-44. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0142159X.2012.680939>
8. Григ НІ, Шекеера ОО. Використання прогресивних педагогічних технологій з метою оптимізації формування професійної компетентності лікаря. Вісник проблем біології і медицини. 2015;1(117):62-5.
9. Кобринский БА. Компьютеризированные и дистанционные обучающие системы (на примере медицинской диагностики). Открытое образование. 2018;22(2):45-53. doi: <http://dx.doi.org/10.21686/1818-4243-2018-2-45-53>
10. Irby DM. Three Exemplary Models of Case-based Teaching. Acad Med. 1994;69(12):947-53.
11. Засельський ВЙ, Учитель ОД, Соловійов ВМ, Жалдак МІ, Ключко ВІ, Раков СА, та ін, редактори. Теорія та методика навчання фундаментальних дисциплін у вищій школі. Випуск 7. Кривий Ріг: Видавничий відділ НМетАУ; 2012. Орлик ОВ. Кейс-метод і особливості його застосування при підготовці фахівців у ВНЗ. с.128-35.
12. Bhardwaj P, Bhardwaj N, Mahdi F, Srivastava JP, Gupta U. Integrated teaching program using case-based learning. Int J Appl Basic Med Res. 2015;5(Suppl1):S24-8. doi: <https://dx.doi.org/10.4103%2F2229-516X.162262>
13. Kantar LD, Sailian S. The effect of instruction on learning: case based versus lecture based. Teaching and Learning in Nursing. 2018;13(4):207-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.teln.2018.05.002>
14. Frengley RW, Weller JM, Torrie J, Dzendrowskyj P, Yee B, Paul AM, et al. The effect of a simulation-based intervention on the performance of established critical care unit teams. Crit Care Med. 2011;39(12):2605-11. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182282a98.
15. Nordquist J, Sundberg K, Johansson L, Sandelin K, Nordenstrom J. Case-based learning in surgery: lessons learned. World J Surg. 2012;36(5):945-55. doi: 10.1007/s00268-011-1396-9.
16. Malau-Aduli BS, Lee AY, Cooling N, Catchpole M, Jose M, Turner R. Retention of knowledge and perceived relevance of basic sciences in an integrated case-based learning (CBL) curriculum. BMC Med Educ. 2013;13:139. doi: 10.1186/1472-6920-13-139.
17. Du GF, Shang SH, Xu XY, Chen HZ, Zhou G. Practising case-based learning in oral medicine for dental students in China. Eur J Dent Educ. 2013;17(4):225-8. doi: 10.1111/eje.12042.
18. Braeckman L, Kint LT, Bekaert M, Cobbaut L, Janssens H. Comparison of two case-based learning conditions with real patients in teaching occupational medicine. Med Teach. 2014;36(4):340-6. doi: 10.3109/0142159X.2014.887833.
19. William JH, Huang GC. How we make nephrology easier to learn: computer-based modules at the point-of-care. Med Teach. 2014;36(1):13-8. doi: 10.3109/0142159X.2013.847912.
20. Moon M, O'Donoghue D, Miller F, Klump K, Halliday N. Case-based learning using cadaveric pathology specimens enhances learner engagement in reviewing normal anatomy. The FASEB journal. [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 27];31(1) Available from: [https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.31.1\\_supplement.582.12#d183822e1](https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.31.1_supplement.582.12#d183822e1)
21. Lei JH, Guo YJ, Chen Z, Qiu YY, Gong GZ, He Y. Problem/case-based learning with competition introduced in severe infection education: an exploratory study. Springerplus. [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 27];5(1):1821 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5074983/> doi: 10.1186/s40064-016-3532-3
22. Dickinson BL, VanDerKolk K, Bauler T, Cole S. Integration of biomedical sciences in the family medicine clerkship using case-based learning. Med Sci Educ. 2017;27(4):815-20. doi: <https://doi.org/10.1007/s40670-017-0484-3>
23. Павленко ІА. Кейс-метод у викладанні теми «Коматозні стани». Медицина неотложных состояний. 2016;8:119-23.
24. Лахно ОВ. Методика викладання дисципліни «Ендокринологія» за допомогою застосування кейс-технологій. ScienceRise: Pedagogical Education. 2016;6(2):47-51.
25. Leavitt HL. Asthma attack! National center for case study teaching in science [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 27]. 5p. Available from: [http://sciencecases.lib.buffalo.edu/cs/files/asthma\\_attack.pdf](http://sciencecases.lib.buffalo.edu/cs/files/asthma_attack.pdf)
26. Lee JT, Lechner MG, Vaidya A, Weinmann M. Bridging the Gap. N Engl J Med. [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 26];380(5):e6. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMimc1716605> doi: 10.1056/NEJMimc1716605
27. eLearning. Univadis a service from MSD [Internet]. NJ, USD: Merck Sharp and Dohme Corp; 2019 [cited 2019 Apr

15]. Available from: <https://www.univadis.co.za/e-learning#?f1=-1>

28. İlğü M, İlğü D, Fişekçöglü E, Oktay İ. Comparison of case-based and lecture-based learning in dental education using the SOLO taxonomy. *J Dent Educ.* 2014;78(11):1521-7.

29. Nadershahi NA, Bender DJ, Beck L, Lyon C, Blaseio A. An overview of case-based and problem-based leaning methodologies for dental education. *J Dent Educ.* 2013;77(10):1300-5.

30. Wittich CM, Lopez-Jimenez F, Decker LK, Szostek JH, Mandrekar JN, Morgenthaler TI, et al. Measuring faculty reflection on adverse patient events: development and initial validation of a case-based learning system. *J Gen Intern Med.* 2010;26(3):293-8. doi: 10.1007/s11606-010-1548-x.

**АКТУАЛЬНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ МОДЕЛИ  
«CASE-BASED LEARNING» (CBL)  
В СИСТЕМУ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ  
ПОДГОТОВКИ И БЕСПРЕРЫВНОГО  
РАЗВИТИЯ ВРАЧЕЙ**

*Ю. Д. Годованец, А. Г. Бабинцева*

**Высшее государственное учебное заведение  
Украины «Буковинский государственный  
медицинский университет»  
(г. Черновцы, Украина)**

**Резюме.** На современном этапе развития системы медицинского образования меняются подходы к учебному процессу, направленные на активное непосредственное привлечение студентов, врачей-интернов (резидентов) и врачей-слушателей к изучению предложенных проблемных вопросов.

Обучение, основанное на обсуждении конкретных случаев или проблемных клинических ситуаций (case-based learning, CBL), относится к современным имитационным активным методам обучения и рассматривается как инструмент, позволяющий применять теоретические знания к решению практических задач. Принцип построения интеллектуальной обучающей системы, которая включает кейсы, предусматривает приобретение навыков дифференциальной диагностики в процессе обследования виртуального пациента, а также наиболее оптимального алгоритма лечения. При разработке обучающих систем на основе CASE-BASED LEARNING (CBL) важным является предоставление свободы выбора для пользователя плана обследования и лечебной тактики пациента. CBL используется для передачи знаний в различных областях здравоохранения, а во всемирной сети Интернет широко представлены разнообразные сайты с наборами кейсов для совершенствования медицинского образования по различным дисциплинам. Развитие Web-технологий позволяет удалённым пользователям проводить виртуальную диагностику в режиме удалённого доступа и, соответственно, включать CBL в систему непрерывного профессионального развития врачей с дистанционной формой обучения. Медицинское образование с использованием Web-технологий прогрессивно развивается, что обусловлено лёгкостью обновления курса, лабильностью графика, индивидуальным образованием, инновационными методами обучения, автоматизацией ведения учебной документации.

CBL определяется как структурированный запрос, основанный на опыте использования

**TOPICALITY OF IMPLEMENTATION OF THE  
MODEL «CASE-BASED LEARNING» (CBL)  
SYSTEM IN PROFESSIONAL TRAINING  
AND CONTINUING PROFESSIONAL  
DEVELOPMENT OF DOCTORS**

*Yu. D. Hodovanets, A. G. Babintseva*

**Higher State Educational Establishment of  
Ukraine «Bukovinian State Medical University»  
(Chernivtsi, Ukraine)**

**Summary.** At the modern stage of development of the medical education system approaches to educational process change. They are aimed to active direct involvement of students, interns (residents) and doctors-trainees to learning suggested problematic issues.

Learning, based on discussion of certain cases or problematic clinical situations (case-based learning, CBL), belongs to modern imitating active methods of education and is considered as an instrument enabling to apply theoretical knowledge in order to solve practical tasks. The principle of construction of the intellectual educational system including cases assumes mastering skills of differential diagnostics in the process of examination of a virtual patient as well as the most optimal algorithm of treatment. Elaboration of educational systems on the basis of CASE-BASED LEARNING (CBL) assumes an important issue of giving free choice for users concerning the plan of examination and therapeutic tactics of a patient. CBL is used to transmit knowledge in different fields of health care. The Internet widely introduces various sites with sets of cases in order to improve medical education in different branches of learning. Development of Web-technologies enables distant learners to make virtual diagnostics within the regimen of distance access and include CBL in the system of continuing professional advance of doctors with a distant form of learning. Medical education with application of Web-technologies develops progressively, which is caused by easy updating of the course, labile schedule, individual learning, innovation methods of education, automatic registration of educational documents.

CBL is determined as a structured model based on the experience of using “living” or imitating cases of patients directed to solving or examining a clinical issue under supervision of a teacher, and achieving assigned tasks of education. Advantages of CBL use include greater focusing on the objectives of learning, flexibility in application of methods, ability to promote deeper level of education, formation of

«живых» или имитационных случаев у пациентов, направленный на решение или исследование клинической проблемы под руководством преподавателя и достижения изложенных целей обучения. Преимущества использования CBL включают большее фокусирование на цели обучения, гибкость в использовании случая, способность вызвать более глубокий уровень обучения, формируя навыки критического мышления. CBL является инструментом, который предусматривает согласование клинических случаев в сфере здравоохранения с массивом теоретических и практических знаний для улучшения клинической эффективности, отношения или коллективной работы. Представленный тип обучения повышает качество клинических знаний, улучшает работу в команде, совершенствует клинические навыки и практику поведения, а также результаты лечения пациентов. Дальнейшие исследования эффективности и влияния CBL на качество обучения требуют согласования по терминологии и определения методологий, а также создание мощной междисциплинарной базы (электронной и бумажной) с включением клинических случаев от «простого» к более «сложному».

**Ключевые слова:** медицинское образование; обучение, основанное на случаях; резидентура; интернатура; непрерывное профессиональное развитие.

the skills of critical thinking. CBL is an instrument assuming coordination of clinical cases in the sphere of health care, with a content of theoretical and practical knowledge in order to improve clinical efficacy, attitude or group work. The suggested type of education increases quality of clinical knowledge, improves the team work, advances clinical skills and behavioral practice, as well as the results of treatment of patients. Further studies of efficacy and effect of CBL on the quality of education require coordination concerning methodological terminology and definitions, creation of a powerful interdisciplinary base (electronic and printed), including clinical cases from “simple” to more “complicated”.

**Key words:** Medical Education; Case-Based Learning; Residence; Internship; Continuing Professional Development.

**Контактна інформація:**

**Годованець Юлія Дмитрівна** – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

**Контактна адреса:** площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

**Контактний телефон:** +38 (050) 6189959.

**e-mail:** godovanec.julia@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>

**Бабінцева Анастасія Генадіївна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua

**Контактна адреса:** площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

**Контактний телефон:** +38 (050) 6662230.

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922>

© А. Г. Бабінцева, Ю. Д. Годованець, 2019

**Контактная информация:**

**Годованец Юлия Дмитриевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

**Контактный адрес:** площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58000, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (050) 6189959.

**e-mail:** godovanec.julia@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>

**Бабінцева Анастасія Геннадіївна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua

**Контактный адрес:** площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58002, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (050) 6662230.

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922>

© А. Г. Babintseva, Yu. D. Hodovanets, 2019

**Contact Information:**

**Hodovanets Yuliya** – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

**Contact Address:** Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

**Contact Phone:** +38 (050) 6189959.

**e-mail:** godovanec.julia@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-0922-8696>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/S-8224-2016>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57205579303>

**Anastasiya Babintseva** – PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

**Contact Address:** Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

**Contact Phone:** +38 (050) 6662230.

**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922>

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

УДК: 618.8.612.82-037-053.31

DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.3

ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ (ІЛ-6, ФНП-А)  
ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ЧИННИК  
ВАЖКОСТІ УРАЖЕННЯ МОЗКУ  
У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

*О. С. Яблонь, Т. В. Бондаренко*

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

### Резюме

**Вступ.** Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) доношених новонароджених призводить до несприятливих віддалених наслідків та порушує якість життя дитини та цілої родини.

**Мета дослідження.** Встановити зв'язок між рівнем прозапальних цитокінів, досліджених у перший тиждень життя дітей з ГІЕ, та віддаленими несприятливими наслідками.

**Матеріали та методи дослідження.** Під спостереженням знаходились 40 доношених новонароджених дітей з ГІЕ. Середній термін гестації становив  $39,1 \pm 1,9$  тижнів гестації. Вага при народженні  $3290 \pm 454$  г, зріст  $51,6 \pm 2,96$  см. Групу контролю склали 20 практично здорових новонароджених. У віці 3 дів були отримані зразки крові, в яких досліджувався вміст інтерлейкінів твердофазним імуноферментним методом, використовуючи набори фірми «ПроКон». Стан здоров'я оцінювали у віці 12 місяців. Віддаленими несприятливими наслідками ГІЕ вважали дитячий церебральний параліч, затримку психомоторного розвитку, гідроцефалію, епісиндром.

**Результати дослідження.** Всі діти народилися в стані асфіксії від вагітності, яка мала патологічний перебіг, і отримали невідкладну допомогу відповідно до сучасних протокольних рекомендацій. За результатами катamnестичного спостереження встановлено, що у віці 12 місяців 14 дітям була призначена соціальна допомога по інвалідності, що склало 35 %. Причинами інвалідності були дитячий церебральний параліч у 9 дітей (22,5 %), гідроцефалія – у 3 дітей (7,5 %), епісиндром – у 2 дітей (5 %). 8 дітей на першому році життя мали затримку психомоторного розвитку та синдром рухових порушень, що склало 20 % дітей з ГІЕ. Розвиток решти 18 (45 %) пацієнтів основної групи відбувався відповідно до фізіологічних закономірностей і у віці 12 місяців вони не мали несприятливих наслідків ГІЕ. Показник інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у новонароджених з ГІЕ становив  $76,32 \pm 20,3$  нг/л і достовірно перевищував значення цього цитокіну у дітей контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Показник фактора некрозу пухлин - альфа (ФНП-а) був  $336,37 \pm 79,3$  нг/л, що достовірно вище показника здорових новонароджених ( $p < 0,05$ ). Подальший аналіз показників цитокінів був проведений у групах дітей, сформованих у залежності від наслідків ГІЕ. Вміст ІЛ-6 у дітей-інвалідів був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП-а в цих групах був вищим на 30 %. Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді для прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ за допомогою ROC-кривих показав, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,759 [95 % ДІ 0,579-0,939]. Точка відсічки знаходиться на рівні 27,8 нг/л (чутливість 73,3 %, специфічність 72,2 %).

**Висновки.** ГІЕ новонароджених призводить до несприятливих віддалених наслідків у 35 % дітей у віці 12 місяців. Встановлено наявність зв'язку між рівнем прозапальних цитокінів, досліджених у перший тиждень життя доношених дітей з ГІЕ, та наслідками ураження мозку у віці 12 місяців. Так, ІЛ-6 був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП-а у цій групі був вищим на 30 %. Показники корелюють з оцінкою за шкалою Апгар при народженні, тривалістю штучної вентиляції легень та оксигенотерапії. Показник вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді є чутливим (73,3%) і специфічним (72,2 %) маркером щодо прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ.

**Ключові слова:** гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; несприятливі віддалені наслідки; інтерлейкін-6; фактор некрозу пухлин -  $\alpha$ .

### Вступ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) доношених новонароджених є важливою проблемою громадської охорони здоров'я в світі та однією з найбільш загально визнаних причин важкого, довгострокового неврологічного дефіциту у дітей [1, 2]. Діти, які зазнали ушкодження центральної нервової системи (ЦНС) в перинатальному періоді та не мали важкої інвалідності, ризикують мати довгострокові інтелектуальні, мовні та рухові по-

рушення. Для клінічного прогнозу розвитку дитини, яка зазнала пошкодження ЦНС, необхідна своєчасна і точна оцінка ступеня пошкодження [3]. Сучасні методи нейровізуалізації дозволяють на макроскопічному рівні визначити глибину та поширеність дефекту. Водночас, діагностика змін на клітинному та молекулярному рівні ще не стала рутинною клінічною практикою.

Патогенетичні механізми ураження мозку, попри багаторічні дослідження, в своїй молекуляр-



ній основі залишаються невідомими. Конкретні нейронні системи і популяції клітин вражаються вибірково, механізми ушкодження включають окислювальний стрес, ексайтотоксичність, запалення і активацію кількох різних шляхів клітинної загибелі. Деякий прогрес в цій області намітився в останні роки, коли стало зрозумілим, що надмірний запальний процес лежить в основі виникнення тканинних уражень при багатьох патологічних станах, а чисельні медіатори запалення і, зокрема, прозапальні цитокіни, здатні прямо чи опосередковано ініціювати програмовану чи некритичну смерть клітин [4, 5, 6].

Сучасні дослідження показали роль дисбалансу прозапальних та протизапальних медіаторів запалення у розвитку основних патологічних станів та формуванні наближених та віддалених несприятливих наслідків [7, 8]. Водночас, достатньо фрагментарними і суперечливими є дані літератури щодо первинних механізмів реагування, які провокують так званий “цитокіновий шторм”. Крім того, визначити подальший розвиток цих дітей досить складно, головним чином, через відсутність реєстру новонароджених високого перинатального ризику та недосконалість системи катамнестичного спостереження.

#### Мета і завдання дослідження

Встановити зв'язок між рівнем прозапальних цитокінів, досліджених у першій тиждень життя дітей з ГІЕ, та віддаленими несприятливими наслідками.

#### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходились 40 доношених новонароджених дітей з ГІЕ. Всі діти в ранньому неонатальному періоді були транспортовані з проявами пошкодження ЦНС у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених виїзною реанімаційною неонатологічною бригадою. Середній термін гестації становив  $39,1 \pm 1,9$  тижнів гестації. Вага при народженні у дітей становила  $3290 \pm 454$  г, зріст – відповідно  $51,6 \pm 2,96$  см. У віці 3 діб були отримані зразки крові, в яких досліджувався вміст інтерлейкінів твердофазним імуноферментним методом, використовуючи набори фірми «ПроКон».

Діагноз формулювався згідно МКХ-10 та клінічного протоколу «Первинна реанімація і післяреанімаційна допомога новонародженим» МОЗ

України № 312 від 08.06.2007 р. Обсяг обстежень, невідкладної та післяреанімаційної допомоги відповідав вищезазначеному документу. Зміни в мозку оцінювали за даними нейровізуалізації. Нейросонограму (НСГ) проводили апаратом Simens Sonoline, датчик 7 мГ, на 1 і 3 тижнях життя. При необхідності здійснювали магнітно-резонансу томографію головного мозку.

Групу контролю склали 20 практично здорових новонароджених. Середній термін гестації становив  $39,9 \pm 1,2$  тижнів. Вага при народженні становила  $3320 \pm 344$  г, зріст – відповідно  $52,3 \pm 1,92$  см.

Після виписки зі стаціонару всі діти були поставлені на облік в кабінет катамнезу консультативної поліклініки Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Забезпечувався індивідуальний підхід до кожного пацієнта з визначенням програми огляду спеціалістами в день звернення (офтальмолог, отоларинголог, фізіотерапевт, невропатолог, ортопед, нейрохірург) та проведення обстежень (лабораторні обстеження, НСГ, ультразвукове обстеження, рентгенообстеження, електроенцефалографія). Стан здоров'я оцінювали у віці 12 місяців. Віддаленими несприятливими наслідками ГІЕ вважали дитячий церебральний параліч, затримку психомоторного розвитку, затримку фізичного розвитку, епісиндром.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету програмного забезпечення Statistica 6.1. Для обробки результатів дослідження використовували стандартні методи математичної статистики із визначенням середньоарифметичних величин (M), стандартного відхилення ( $\delta$ ) і похибки середньої величини (m). Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначалось за методом кутового перетворення Фішера “ $\phi$ ”. Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом було проведено з використанням t-критерію Стюдента, з непараметричним розподілом – U-критерію Манна-Уїтні. Різницю параметрів вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ . З метою визначення чутливості та специфічності було застосовано ROC – аналіз.

Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Всі діти народилися від вагітності, що мала патологічний перебіг. Дані представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

#### Перебіг вагітності та пологів у матерів дітей з ГІЕ (абс., %)

Ускладнення даної вагітності і пологів		Основна група, n=40	Контрольна група, n=20
Вагітність	Загроза переривання вагітності	19 (47,5)*	2 (10)
	Анемія вагітних	28 (70)*	8 (40)
	Гестоз	22 (55)*	0
	Хоріонамніоніт	13 (32,5)*	0
	Мало- багатоводдя	8 (20)*	0
	Хронічна фетоплацентарна недостатність	24 (60)*	4 (20)
Пологи	Передчасне відшарування плаценти	11 (27,5)*	0
	Передчасний розрив плодових оболонок	16 (40)*	1 (5)
	Обвиття пуповиною навколо шиї плода	18 (45)*	3 (15)
	Тривалий безводний проміжок (>18 год.)	15 (37,5)*	0

Примітки: \* - достовірна різниця відносно контрольної групи,  $p < 0,05$

Аналіз даних про особливості перебігу вагітності і пологів показав, що у всіх дітей з гіпоксичною енцефалопатією мав місце обтяжений перебіг вагітності і пологів, а у 45 % жінок спостерігалося поєднання різних видів патології.

Стан після народження за шкалою Апгар у 55 % дітей основної групи оцінений від 1 до 4 балів, у решти дітей – 5-6 балів. Всім дітям відповідно до важкості стану проводилися невідкладні заходи у пологовій залі, які включали відновлення прохідності дихальних шляхів, стимуляцію та відновлення дихання, забезпечення респіраторної підтримки та підтримку серцевої діяльності. Слід зазначити, що більше половини дітей мали забруднені меконієм навколоплідні води, відповідно реанімаційні заходи включали санацію трахеї через інтубаційну трубку. Подальше лікування 30 (75 %) дітей полягало в забезпеченні штучної вентиляції легень (ШВЛ), середня тривалість перебування на ШВЛ складала  $5,36 \pm 2,3$  дні. Проводилася підтримка гемодинаміки, парентеральне та ентеральне харчування, раннє відновне лікування.

Характеристика ураження мозку за даними НСГ у першу добу життя показала зміни пульсації судин головного мозку: зниження – у 24 (60 %) дітей, підвищення – у 8 (20 %); розширення бічних шлуночків мало місце у 15 (37,5 %) пацієнтів, ущільнення паренхіми мозку – у 12 (30 %). Подальше обстеження дозволило виявити нетрав-

матичні крововиливи в мозок у 6 (15 %) дітей, лейкомаляція сформувалася у 4 (10 %) пацієнтів.

За результатами катamnестичного спостереження встановлено, що у віці 12 місяців 14 дітям була призначена соціальна допомога по інвалідності, що склало 35 %. Причинами інвалідності були дитячий церебральний параліч (ДЦП) у 9 дітей (22,5 %), гідроцефалія – у 3 дітей (7,5 %), епісиндром – у 2 дітей (5 %). 8 дітей на першому році життя мали затримку психомоторного розвитку та синдром рухових порушень, що склало 20 % дітей з ГІЕ. Розвиток решти 18 (45 %) пацієнтів основної групи відбувався відповідно до фізіологічних закономірностей і у віці 12 місяців вони не мали несприятливих наслідків ГІЕ.

Показник інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у новонароджених з ГІЕ становив  $76,32 \pm 20,3$  нг/л і достовірно перевищував значення цього цитокіну у дітей контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Показник фактора некрозу пухлин - альфа (ФНП- $\alpha$ ) був  $336,37 \pm 79,3$  нг/л, що достовірно вище показника здорових новонароджених ( $p < 0,05$ ).

Подальший аналіз показників цитокінів був проведений в групах дітей, сформованих в залежності від наслідків ГІЕ у віці 12 місяців: групу А склали 14 дітей з важкими несприятливими наслідками ГІЕ, що призвели до інвалідності; у групу Б увійшли 18 дітей, які у віці 1 року не мали несприятливих наслідків та розвивалися фізіологічно. Показники цитокінів представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

**Показники прозапальних цитокінів у новонароджених дітей в залежності від несприятливих наслідків ГІЕ у віці 12 міс**

Показники цитокінів	Група А	Група В
ІЛ-1, нг/л	$95,18 \pm 4,22^*$	$20,26 \pm 4,11$
ІЛ-6, нг/л	$108,47 \pm 16,45^*$	$36,26 \pm 8,12$
ФНП- $\alpha$ , нг/л	$435,64 \pm 23,12^*$	$326,16 \pm 35,24$

Примітки: \* \* - достовірна різниця групи А відносно групи В,  $p < 0,05$

Отримані дані свідчать про наявність суттєвих відмінностей у показниках прозапальних цитокінів у ранній неонатальний період у дітей, розвиток ГІЕ у яких привів до формування важких неврологічних наслідків та формування в подальшому інвалідності у віці 12 місяців. Так, ІЛ-6 був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП- $\alpha$  в цих групах був вищим на 30 %.

Аналіз кореляційних залежностей показав наявність достовірного зв'язку між прозапальними

цитокінами та клініко-параклінічними показниками ГІЕ, причому, вищу кореляцію показників мають діти з важким ураженням мозку, котре призвело до формування несприятливих наслідків і інвалідності (табл. 3). Водночас, рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  не залежать від маси тіла при народженні, рівня гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, зокрема, лімфоцитів та моноцитів при народженні, білірубину крові, електролітів, цукру крові, тривалості зондового вигодовування та тривалості госпіталізації.

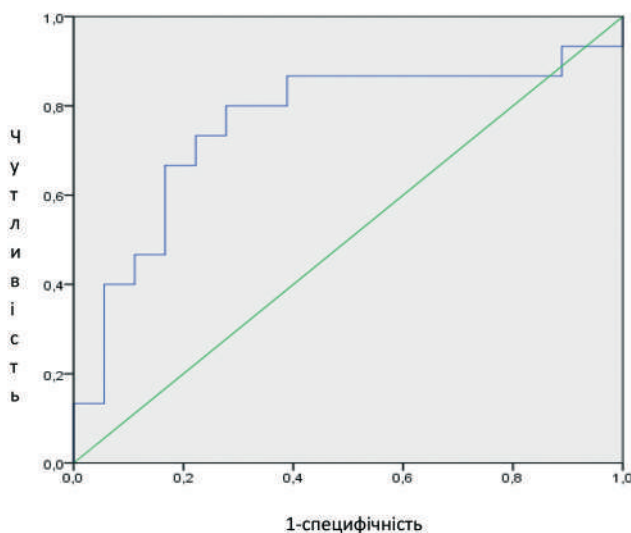
Таблиця 3

**Коефіцієнти кореляції прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  у новонароджених дітей з ГІЕ**

№ п/п	Показники	Всі діти з ГІЕ		Діти з несприятливими наслідками ГІЕ	
		ІЛ-6	ФНП- $\alpha$	ІЛ-6	ФНП- $\alpha$
1.	Оцінка Апгар на 1 хв.	-0,33*	-0,39*	-0,36*	-0,45*
2.	Оцінка Апгар на 5 хв.	-0,17	-0,39*	-0,40*	-0,50*
3.	Тривалість ШВЛ	0,40*	0,81*	0,45*	0,81*
4.	Тривалість оксигенотерапії	0,50*	0,50*	0,53*	0,60*
5.	Гемоглобін у 4 тижні	-0,29	-0,43*	-0,33*	-0,47*

Проаналізовано діагностичну цінність значення вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді в залежності від наявності чи відсутності інвалідності у віці 12 міс. (рис. 1).

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді для прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ за допомогою ROC-кривих показав, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,759 [95% ДІ 0,579-0,939]. Точка відсічки знаходиться на рівні 27,8 нг/л (чутливість 73,3 %, специфічність 72,2 %).



**Рис. 1. ROC-крива залежності вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді від наявності чи відсутності інвалідності у віці 12 міс.**

Оцінка неврологічного прогнозу немовлят, які перенесли перинатальну гіпоксію та ГІЕ є складним завданням. Прогнози зазвичай базуються на даних,

### Література

1. Касян СН, Тарасова ИВ, Клименко ТМ. Состояние здоровья детей, перенесших перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы. Перинатология и педиатрия. 2014;1:101-4. doi: 10.15574/PP.2014.57.101
2. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. Eur J Paediatr Neurol. 2009;13(3):224-34. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.05.001.
3. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. Pediatrics. 2013;131(1):88-98. doi: 10.1542/peds.2012-1297.
4. Graham EM, Everett AD, Delpech JC, Northington FJ. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy: state of the art. Curr Opin Pediatr. 2018;30(2):199-203. doi: 10.1097/MOP.0000000000000591.
5. Wang Y, Cao M, Liu A, Di W, Zhao F, Tian Y, et al. Changes of inflammatory cytokines and neurotrophins emphasized their roles in hypoxic-ischemic brain damage. Int J Neurosci. 2013;123(3):191-5. doi: 10.3109/00207454.2012.744755.
6. Bajnok A, Berta L, Orbán C, Tulassay T, Toldi G. Cytokine production pattern of T lymphocytes in neonatal arterial ischemic stroke during the first month of life—a case study. J Neuroinflammation. 2018;15(1):191. doi: 10.1186/s12974-018-1229-y.
7. Perrone S, Weiss MD, Proietti F, Rossignol C, Cornacchione S, Bazzini F, et al. Identification of a panel of cytokines in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. Cytokine. 2018;111:119-24. doi: 10.1016/j.cyto.2018.08.011.
8. Northington FJ, Chavez-Valdez R, Martin LJ. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2011;31(1):178-89. doi: 10.1002/ana.22419.
9. Chaparro-Huerta V, Flores-Soto ME, Merin Sigala ME, Barrera de León JC, Lemus-Varela ML, Torres-Mendoza BM, et al. Proinflammatory Cytokines, Enolase and S-100 as Early Biochemical Indicators of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Following Perinatal Asphyxia in Newborns. Pediatr Neonatol. 2017;58(1):70-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.05.001.
10. Šumanović-Glamuzina D, Čulo F, Čulo MI, Konjevoda P, Jerković-Raguž M. A comparison of blood and cerebrospinal fluid cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ ) in neonates with perinatal hypoxia. Bosn J Basic Med Sci. 2017;17(3):203-10. doi: 10.17305/bjbm.2017.1381.

отриманих від неврологічних тестів, електроенцефалографії і нейровізуалізації, але їхня чутливість і специфічність далеко не оптимальні, і вони не завжди надійно прогнозують майбутні неврологічні наслідки. Задля поліпшення прогностичної оцінки застосовують різні біохімічні маркери, зокрема, прозапальні цитокіни. Отримані нами дані співпадають з даними інших дослідників [9, 10] щодо суттєвого збільшення вмісту ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  в перші дні після народження у дітей, які мають глибокий неврологічний дефіцит у віці 12 місяців

### Висновки

1. ГІЕ новонароджених призводить до несприятливих віддалених наслідків у 35 % дітей у віці 12 місяців. Причинами інвалідності були ДЦП у 22,5 %, гідроцефалія – у 7,5 %, епісиндром – 5 %.

2. Отримані дані свідчать про наявність зв'язку між рівнем прозапальних цитокінів, досліджених у перший тиждень життя доношених дітей з ГІЕ, та наслідками ураження мозку у віці 12 місяців. Так, ІЛ-6 був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП- $\alpha$  в цій групі був вищим на 30 %. Показники корелюють з оцінкою за шкалою Апгар при народженні, тривалістю ШВЛ та оксигенотерапії.

3. Показник вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді є чутливим (73,3 %) і специфічним (72,2 %) маркером щодо прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ .

**Перспективи подальших досліджень** полягають у оптимізації катамнестичного спостереження за дітьми з ГІЕ з метою поліпшення віддалених несприятливих наслідків.

**Конфлікт інтересів:** автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування:** самофінансування.

**ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ  
(ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ  
ФАКТОР ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА  
У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

*О.С. Яблонь, Т.В. Бондаренко*

**Винницкий национальный медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины  
(г. Винница, Украина)**

**Резюме**

**Вступление.** Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЕ) доношенных новорождённых приводит к неблагоприятным отдалённым последствиям и нарушает качество жизни ребёнка и всей семьи.

**Цель исследования.** Установить связь между уровнем провоспалительных цитокинов, исследованных в первую неделю жизни детей с ГИЕ, и отдалёнными неблагоприятными последствиями.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находились 40 доношенных новорождённых детей с ГИЕ. Средний срок гестации составил  $39,1 \pm 1,9$  недель. Вес при рождении  $3290 \pm 454$  г, рост  $51,6 \pm 2,96$  см. Группу контроля составили 20 практически здоровых новорождённых. В возрасте 3 суток были получены образцы крови, в которых исследовали содержание интерлейкинов твердофазным иммуноферментным методом, используя наборы фирмы «ПроКон». Состояние здоровья оценивали в возрасте 12 месяцев. Отдалёнными неблагоприятными последствиями ГИЕ считали детский церебральный паралич, задержку психомоторного развития, гидроцефалию, эписиндром.

**Результаты исследования.** Все дети родились в состоянии асфиксии от беременности, которая имела патологическое течение, и получили неотложную помощь в соответствии с современными протокольными рекомендациями. По результатам катамнестического наблюдения установлено, что в возрасте 12 месяцев 14 детям была назначена социальная помощь по инвалидности, что составило 35 %. Причинами инвалидности были детский церебральный паралич у 9 детей (22,5 %), гидроцефалия – у 3 детей (7,5 %), эписиндром – у 2 детей (5 %). 8 детей на первом году жизни имели задержку психомоторного развития и синдром двигательных нарушений, что составило 20 %. Развитие остальных 18 (45 %) пациентов основной группы происходило в соответствии с физиологическими закономерностями и в возрасте 12 месяцев они не имели неблагоприятных последствий. Показатель интерлейкина-6 (ИЛ-6) у новорождённых с ГИЕ составил  $76,32 \pm 20,3$  нг/л и достоверно превышал значение этого цитокина у детей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Показатель фактора некроза опухолей - альфа (ФНО- $\alpha$ ) был  $336,37 \pm 79,3$  нг/л, что достоверно выше показателя здоровых новорождённых ( $p < 0,05$ ). Дальнейший анализ показателей цитокинов был проведен в группах детей, сформированных в зависимости

**INFLAMMATORY CYTOKINES  
(IL-6, TNF- $\alpha$ ) AS A PROGNOSTIC FACTOR IN  
THE SEVERITY OF BRAIN DAMAGE  
IN NEWBORNS**

*O. S. Yablon, T. V. Bondarenko*

**National Pirogov Memorial  
Medical University, Vinnytsia  
(Vinnytsia, Ukraine)**

**Summary**

**Introduction.** Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) of newborn infants leads to unfavorable long-term consequences and violates the quality of life of the child and the whole family.

**Objective.** Establish the connection between the level of proinflammatory cytokines studied in the first week of life of children with HIE, and the remote adverse consequences.

**Materials and methods.** Under observation, there were 40 full-term newborns with HIE. The average gestation period was  $39.1 \pm 1.9$  weeks gestation. Weight at birth was  $3290 \pm 454$  g, height  $51.6 \pm 2.96$  cm. The control group consisted of 20 virtually healthy newborns. At the age of 3 days, samples of blood were obtained, in which the content of interleukins was studied by solid-phase immunoassay using the ProKon firmware sets. The state of health was estimated at the age of 12 months. The remote adverse consequences of HIE were considered by children's cerebral palsy, delayed psychomotor development, hydrocephalus, episride.

**Results.** All children were born in the state of asphyxia from pregnancy, which had a pathological course and received emergency care in accordance with modern protocol recommendations. According to the results of catamnestic observation, it was determined that at the age of 12 months, 14 children were assigned social assistance in disability, which was 35%. The causes of disability were cerebrospinalism in 9 children (22.5 %), hydrocephalus - 3 children (7.5%), episride - 2 children (5 %). 8 children in the first year of life had a delay in psychomotor development and motor disorders, accounting for 20 % of children with HIE. The development of the remaining 18 (45%) patients in the main group occurred in accordance with physiological patterns and at the age of 12 months they had no adverse effects of HIE. Indicator interleukin-6 (IL-6) in newborns with HIE was  $76.32 \pm 20.3$  ng/l and significantly exceeded the values of this cytokine in the control group ( $p < 0.05$ ). Tumor necrosis factor -  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) was  $336.37 \pm 79.3$  ng/l, which is significantly higher than healthy newborns ( $p < 0.05$ ). Further analysis of cytokine parameters was performed in groups of children formed according to the effects of HIE. The content of IL-6 in children with disabilities was 3 times higher than in children with HIE without adverse long-term consequences. The TNF- $\alpha$  index in these groups was higher by 30 %. The analysis of the specificity and sensitivity of the indicator of serum IL-6 content in the early neonatal

от последствий ГИЕ. Содержание ИЛ-6 у детей-инвалидов был в 3 раза выше, чем у детей без неблагоприятных отдалённых последствий. Показатель ФНО- $\alpha$  в этих группах был выше на 30 %. Анализ оценки специфичности и чувствительности показателя содержания ИЛ-6 в сыворотке крови в раннем неонатальном периоде для прогнозирования неблагоприятных отдалённых последствий ГИЕ с помощью ROC-кривых показал, что площадь AUC под ROC-кривой составила 0,759 [95% ДИ 0,579-0,939]. Точка отсечки находится на уровне 27,8 нг/л (чувствительность 73,3 %, специфичность 72,2 %).

**Выводы.** ГИЕ новорождённых приводит к неблагоприятным отдалённым последствиям у 35 % детей в возрасте 12 месяцев. Установлено наличие связи между уровнем провоспалительных цитокинов, исследованных в первую неделю жизни доношенных детей с ГИЕ, и последствиями поражения мозга в возрасте 12 месяцев. Так, ИЛ-6 был в 3 раза выше, чем у детей с ГИЕ без неблагоприятных отдалённых последствий. Показатель ФНО- $\alpha$  в этой группе был выше на 30 %. Показатели коррелируют с оценкой по шкале Апгар при рождении, продолжительностью искусственной вентиляции лёгких и оксигенотерапии. Показатель содержания ИЛ-6 в сыворотке крови в раннем неонатальном периоде является чувствительным (73,3 %) и специфическим (72,2 %) маркером по прогнозированию неблагоприятных отдалённых последствий ГИЕ.

**Ключевые слова:** гипоксически-ишемическая энцефалопатия; неблагоприятные отдалённые последствия; интерлейкин-6; фактор некроза опухолей -  $\alpha$ .

period to predict the adverse long-term effects of HIE using ROC curves showed that the AUC area under the ROC curve was 0.759 [95 % CI 0.579-0.939]. The cut-off point is 27.8 ng/l (sensitivity 73.3 %, specificity 72.2 %).

**Conclusions.** HIE in newborns leads to adverse long-term effects in 35 % of children 12 months of age. There was established a connection between the level of proinflammatory cytokines examined in the first week of life of term children with HIE and the consequences of brain damage at the age of 12 months. Thus, IL-6 was 3 times higher than in children with HIE without adverse long-term consequences. The TNF- $\alpha$  score in this group was higher by 30 %. Indicators correlate with the estimate for Apgar at birth, duration of mechanical ventilation and oxygen therapy. Indicator of serum IL-6 content in the early neonatal period is sensitive (73.3 %) and a specific (72.2 %) marker in predicting adverse long-term effects of HIE.

**Key words:** Hypoxic Ischemic Encephalopathy; Unfavorable Long-Term Effects; Interleukin-6; Tumor Necrosis Factor -  $\alpha$ .

**Контактна інформація:**

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

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

**Контактний телефон:** +38 (067) 9548557. Факс: +38 (043) 2552048.

**E-mail:** oyablon@gmail.com

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

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

**Контактная информация:**

**Яблонь Ольга Степановна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова (г. Винница, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Пирогова, 56, г. Винница, 21027, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (067) 9548557. Факс: +38 (043) 2552048.

**E-mail:** oyablon@gmail.com

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

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

**Contact Information:**

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

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

**Phone:** +38 (067) 9548557. Fax: +38 (043) 2552048

**E-mail:** oyablon@gmail.com

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

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

УДК: 613.2.032-053.31: 611.14  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.4КОНТРОЛЬ БЕЗПЕКИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО  
ХАРЧУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ**І. О. Македонський\***, **Т. К. Мавропуло\*\***,  
**О. С. Буяльський\***, **Л. М. Маркаєва\***,  
**Г. М. Ярош\***

\*Комунальний заклад «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф.Руднева ДОР» (м. Дніпро, Україна)

\*\*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» (м. Дніпро, Україна)

**Резюме**

**Вступ.** Протягом останніх двох десятиліть серед різних міжнародних ініціатив з підвищення якості медичної допомоги, найбільша їх кількість спрямована на поліпшення ситуації з безпекою пацієнтів. Парентеральне харчування (ПХ) – комплексне лікування, яке задля безпеки пацієнтів вимагає високого рівня пильності, відповідної освіти та постійної оцінки компетентності лікарів. Клініцисти повинні проводити ретроспективну ідентифікацію несприятливих подій, прогнозувати такі проблеми, а також належним чином їх контролювати для запобігання в наступному.

**Мета дослідження.** Отримання інформації в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених щодо прогнозованих несприятливих подій при проведенні парентерального харчування для розширення можливостей сприяння безпеці пацієнтів.

**Матеріали і методи дослідження.** Для отримання інформації про несприятливі події при проведенні ПХ були застосовані: первинний етап – «формування рейтингу проблем» на підставі даних опитування лікарів у співставленні з даними літератури, на другому етапі – використання методики проспективного аналізу ризиків (Failure modes and effects analysis).

**Результати дослідження.** Ідентифіковані 73 проблемні ситуації. Етап виконання призначень вважався етапом з найвищим рівнем критичності щодо "режимів відмови". Окремі дії ПХ з найвищим рівнем індексу критичності у відношенні режиму «відмови» – маркування внесень змін в програму ПХ і контроль швидкості введення розчину після змін; прогалини в спілкуванні і обміні інформацією всередині команди, особливо коли відбулися зміни в програмі ПХ; порушення стерильності; відсутність «повного захисту» розчинів ПХ від світла; можливість помилок при наявності візуально схожих препаратів. На основі отриманих даних були розроблені рекомендації щодо цих аспектів процесу ПХ.

**Висновки.** Останні глобальні тенденції в охороні здоров'я, а саме акцент на безпеку пацієнтів, вимагають нових підходів до вирішення проблеми медичних помилок та несприятливих подій. ПХ є складним методом інтенсивної терапії і вимагає міждисциплінарного підходу для забезпечення безпечного використання. Необхідно заохочувати спеціалістів відділень до проведення досліджень щодо пріоритетності ризиків і їх аналізу для підвищення безпеки пацієнтів.

**Ключові слова:** новонароджений; парентеральне харчування; несприятливі події; безпека пацієнтів.

**Вступ**

Парентеральне харчування (ПХ) є важливою складовою інтенсивної терапії в неонатології. Відомо, що ПХ у новонароджених дітей пов'язане з численними короткостроковими вигодами, але чітких доказів довгострокових вигод конкретних схем ПХ не вистачає. ПХ може бути фактором ризику збільшення частоти випадків бактеріального та грибкового сепсису, механічних ускладнень, пов'язаних з венозним доступом, метаболічних розладів, порушень функції печінки, забруднень токсинами, такими як алюміній. ПХ повинно проводитись у відділеннях з хорошим контролем якості, суворою асептикою і контролем клінічних і лабораторних показників [1-3].

На термішній час широко обговорюються проблеми відмінності стратегій ПХ у доношених і недоношених дітей і недоцільності екстраполяції рекомендацій по харчуванню новонароджених з ДММТ на доношених і «пізніх недоношених ді-

тей». Раннє високе амінокислотне споживання, яке сприяє попередженню катаболізму, зменшенню частоти гіперглікемії і стимуляції росту (завдяки посиленій секреції інсуліну та інсуліноподібного фактора росту), і, можливо, покращенню нейророзвитку, може призводити до гіпераммоніємії, азотемії і метаболічного ацидозу, до більш повільного росту окружності голови, розвитку метаболічного синдрому з резистентністю до інсуліну та ожирінням в більш пізньому віці. Раннє висококалорійне споживання за рахунок ліпідів для запобігання дефіциту незамінних жирних кислот сприяє нормалізації рівнів довголанцюгових поліненасичених жирних кислот і, ймовірно, поліпшенню нейророзвитку. Але в той же час може мати наслідком посилення активності вільних радикалів, збільшення частоти сепсису і інших нозокоміальних інфекцій, погіршення дихальної функції при респіраторних розладах (РДС), збільшення ризиків для немовлят з гіпербілірубінемією [4-6].

При використанні сучасних програм ПХ, окрім рутинного моніторингу рівня натрію, калію, глюкози, витрат рідини, виникає і ряд інших проблем: необхідність контролю співвідношення рівнів хлоридів та ацетатів для запобігання гіперхлоремічному метаболічному ацидозу, контролю аміак-ацидозу, призначення фосфатів відповідно до концентрації у сироватці крові і споживання білка та кальцію, контролю тригліцеридів та холестерину і регулювання споживання ліпідів відносно здатності до окислення жиру, необхідність контролю рівня алюмінію сироватки крові та його добового навантаження (алюміній є поширеним забруднювачем багатьох компонентів ПХ, особливо препаратів кальцію), дотримання «повного фотозахисту», тощо [1-7].

Проведення ПХ вважається процедурою високого ризику, так як являє собою складну комбінацію дій з численними нутрітивними складовими та багатьма учасниками дій. Це комплексне лікування, яке потребує високого рівня пильності, відповідної освіти та постійної оцінки компетентності для забезпечення безпеки пацієнтів [8, 9]. Вважають, що лише біля 50-60 % відділень мають запобіжні заходи для запобігання помилкам і шкоді пацієнтам, які отримують ПХ [1-3, 7].

До структури компетенцій лікаря, який призначає ПХ, серед багатьох інших, входять наступні положення: «Знати про поширені типи помилок лікування і способи їм запобігти», «Моніторинг проблем безпеки, пов'язаних з призначенням лікуванням», «Перевірка ефективності поточної практики за допомогою звітів про помилки і промахи», «Оцінка результатів власної практики і практики інших спеціалістів і відповідні дії на основі механізму зворотного зв'язку», тощо [4].

Клініцисти повинні проводити ідентифікацію подій, пов'язаних з порушенням безпеки пацієнта, прогнозувати виникнення цих проблем і здійснювати належний моніторинг, щоб їх попередити. Об'єктом аналізу можуть стати будь-які інциденти з безпеки пацієнтів: медична помилка і несприятлива подія. Інструментами реєстрації несприятливих подій можуть бути ретроспективний аналіз і реєстрація несприятливих подій з нанесенням шкоди пацієнту, безпосереднє спостереження і реєстрація «незавершених подій», тригерні інструменти (реєстрація «тригерів» у медичній документації для виявлення несприятливої події), добровільна система інцидент-звітування. Але ці системи в значній кількості випадків не виявляють фактичну частоту інцидентів з безпеки пацієнтів [10].

Оскільки наслідки помилок ПХ можуть бути драматичними, оптимізація надійності процесу має першорядне значення. Тож, повинні застосовуватися попереджувальні підходи з аналізом можливих ризиків. Ці методи передбачають, що незалежно від того, як добре ми обізнані або обережні, завжди бувають ситуації, коли можливі помилки. Для підвищення безпеки є ряд інструментів, в тому числі методи аналізу потенційних ризиків (невідповідностей) та причин їх виникнення: FMEA (Failure modes and effects analysis), FMESA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis). Методи аналізують процес, визначають можливі або ймовірні помилки («режим збою»

/ «режим відмови» – все, що може піти не так і привести до інцидентів або помилок) і оцінюють їх можливі ефекти навіть до того, як вони відбудуться (FMESA – ідентифікує потенційні невдалі моменти в процесі, намагаючись кількісно оцінити їх наслідки, FMEA – надає якісну оцінку). Це дієвий інструмент оцінювання ризиків, який дає можливість розробити і вжити відповідні попереджувальні заходи до моменту виникнення порушень [11-13].

Згідно літературних даних FMESA/FMEA успішно виявляли потенційні помилки на різних етапах підготовки/проведення ПХ новонародженим, в результаті чого могли бути використані коригувальні заходи для поліпшення виявлення і запобігання помилкам.

Тож, метою дослідження було отримання інформації в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених щодо прогнозованих несприятливих подій при проведенні ПХ для розширення можливостей сприяння безпеці пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводилось на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева ДОР».

Перший етап – «формування рейтингу проблем ПХ» на підставі даних анонімного опитування щодо частоти інцидентів при ПХ новонароджених (в співставленні з даними літератури). В опитуванні взяли участь 16 лікарів неонатологів та дитячих анестезіологів першої та вищої категорій, які працюють в неонатальних відділеннях інтенсивного профілю не менше трьох років і щоденно призначають ПХ. Згідно з умовами опитування лікарям було запропоновано вказати ті інцидент-події, які були зафіксовані ними, як найчастіші.

На другому етапі – використанні методу аналізу ризиків, пов'язаних з процесом ПХ, який включав кілька фаз [11]:

- формування команди професіоналів, залучених до процесу ПХ на щоденній основі (з використанням комп'ютерної програми розрахунку ПХ) – 7 лікарів відділень інтенсивної терапії новонароджених першої та вищої категорії;

- розмежування окремих кроків процесу ПХ – від призначення до введення і контролю стану пацієнта (призначення програми, «транскрипція» («зчитування» призначень або перенесення інформації про призначення), приготування розчинів, доставка до пацієнта, введення препаратів ПХ, контроль стану дитини);

- проведення «мозкового штурму» членами команди для ідентифікації всіх елементів/складових процесу ПХ, які можуть не спрацювати, або в яких будуть виявлені помилки («режими відмови»);

- складання рейтингу «режимів відмови» (на підставі індивідуальних оцінок частоти проблеми, ймовірності її виявлення та серйозності згідно описаної методики з розрахунком індексу критичності);

- виділення пріоритетних «проблемних точок» для цільових коригувальних дій.

Необхідні розрахунки проводились відповідно до описаної методики [11]:

- оцінка кожним експертом рейтингу кожного

режиму «відмови» за ознаками можливої частоти (ймовірність виникнення «збою»), можливості виявлення (ймовірність того, що режим «відмови» буде виявлений раніше, ніж він вплине на процес) та тяжкості наслідків (рівень тяжкості наслідків у разі виникнення проблемної ситуації), яка надавалась в балах від 1 до 10;

- підрахування кожним експертом «індивідуального індексу критичності» кожного режиму «відмови» шляхом множення рейтингів трьох вищезазначених ознак (мінімальна оцінка – 0, максимальна оцінка – 1000);

- визначення «індексу критичності» окремих дій ПХ шляхом розрахунку середнього арифметичного «індивідуальних індексів критичності»;

- оцінка рівня критичності етапу ПХ шляхом підсумовування «індексів критичності» окремих дій ПХ.

Аналіз результатів проводився за критеріями: етап ПХ з найвищим рівнем критичності щодо режиму «відмови», окремі дії ПХ з найвищим рівнем індексу критичності щодо режиму «відмови» (з рівнем індексу критичності більше 500).

### Результати дослідження

Відділення інтенсивної терапії новонароджених розраховане на 15 ліжок, де щоденно отримують парентеральне харчування 70-100% пацієнтів. ПХ (повне або часткове) проводиться новонародженим дітям, якщо ентеральне харчування є неможливим (вроджені вади шлунково-кишкового тракту з кишковою непрохідністю, некротизуючий ентероколіт) або коли його об'єм недостатній для забезпечення метаболічних потреб дитини (насамперед – діти з екстремально малою масою при народженні). 25 % пацієнтів відділення становлять діти, які мають хірургічну патологію шлунково-кишкового тракту (на етапі підготовки до хірургічного втручання та в післяопераційному періоді), некротизуючий ентероколіт.

Процес призначення ПХ є стандартизованим. Розрахунок програми, «складання рецепта» проводиться щоденно лікарем з використанням комп'ютерної програми Dorado, яка враховує вимоги сучасного стандарту ПХ для новонароджених [14] і може забезпечити контроль кінцевих розрахунків (відповідність рекомендованих доз, концентрацій, співвідношення компонентів). Рецепт являє собою електронний документ, який може редагуватись.

«Транскрипція» являє собою процес роздру-

кування електронного рецепта в якості робочого листа з подальшим зчитування інформації при приготуванні розчинів ПХ.

Розчини для ПХ готуються індивідуально, щоденно (не використовуються комерційні багатокомпонентні композиції препаратів ПХ або «стандартизовані суміші») медичною сестрою, яка відповідає за приготування інфузійних розчинів, і не контактує з хворими дітьми. Приготування відбувається в асептичних умовах в спеціальному приміщенні, обладнаному ламінарною шафою. Компонентами ПХ є розчини глюкози, розчини амінокислот, препарати ліпідів, електроліти, вітаміни (за можливості), мікроелементи (за можливості). Заключна частина - розміщення етикеток відповідності на флаконах/шприцах.

Етап доставки включає перенесення місткостей з препаратами для ПХ, листів призначення до пацієнта (передача медичній сестрі, яка здійснює догляд за дитиною) зі здійсненням перевірки на відповідність пацієнту, його оригінальному листу призначень, маркування місткостей з ПХ та візуальної оцінки їх вмісту.

Етап введення препаратів ПХ включає підключення місткостей ПХ до систем для внутрішньовенного введення, проведення інфузії з урахуванням можливих змін призначень. Необхідні контроль швидкості введення, регулярний візуальний огляд стану інфузійної системи, використання фільтрів та захисту від світла, моніторинг можливих ускладнень ПХ (в тому числі ознак екстравазації)

Контроль включає ретельну клінічну оцінку стану (відповідність програми ПХ змінам стану дитини), контроль ваги, лабораторну оцінку (частота залежить від клінічного стану пацієнта), моніторинг можливих ускладнень.

При проведенні опитування найбільш значущими ускладненнями тривалого ПХ лікарі вважали інфекційні (100 % опитаних), асоційовані з ПХ ураження печінки (69 %), проблеми дотації та контролю рівня вітамінів і мікроелементів для ПХ (62,5 %). Був представлений перелік інцидент-подій, які вважались лікарями найбільш частими, а саме відсутність компоненту ПХ, неможливість забезпечення достатнього лабораторного контролю, дотримання «повного фотозахисту».

Опис проблем, виявлених за допомогою аналізу ризиків, був іншим.

При проведенні «мозкового штурму» командою спеціалістів були визначені 73 проблемних ситуації (табл.).

Таблиця 1

### Кількість режиму «відмови» та оцінка «індексів критичності» кожного етапу парентерального харчування

№	Етап ПХ	Кількість виявлених режимів «відмови»/ проблемних ситуацій	Перелік окремих дій ПХ з рівнем індексу критичності більше 500	Оцінка індексу критичності етапу ПХ/питома вага
1	Призначення програми ПХ («складання рецепта»)	13 <sup>1</sup>	маркування внесень змін в програму ПХ	2042,3/11,0%
2	«Транскрипція»	8 <sup>2</sup>	можливість помилок при наявності препаратів зі схожими назвами	2233,9/12,1%



3	Приготування розчинів ПХ	12 <sup>3</sup>	порушення стерильності, можливість помилок при наявності візуально схожих препаратів або препаратів зі схожими назвами	2621,1/14,2%
4	Доставка до пацієнта	7 <sup>4</sup>	порушення стерильності/мікробна контамінація, неправильна ідентифікація пацієнта	2037,4/11,0%
5	Введення препаратів ПХ	23 <sup>5</sup>	можливість помилок при наявності візуально схожих препаратів або препаратів зі схожими назвами, порушення стерильності/мікробна контамінація, несвоєчасне внесення змін в програму ПХ при зміні стану пацієнта, недостатнє спілкування і обмін інформацією всередині команди, особливо коли відбулися зміни в рецепті, відсутність «повного світлового захисту» розчинів ПХ	6857,2/37,0%
6	Контроль стану дитини	10 <sup>6</sup>	недостатнє спілкування і обмін інформацією всередині команди, особливо коли відбулися зміни в програмі ПХ, неефективність мікробіологічних досліджень/нездатність виявити мікробне забруднення	2729,4/14,7%

**Примітки** – режим «відмови»/проблемна ситуація («індекс критичності»):

<sup>1</sup> (13) – відсутність маркування/урахування внесення змін в програму в ході ПХ (582,8); помилки при написанні програми щодо показань для призначення (114,3); помилки при написанні програми щодо протипоказань для призначення (114,3); неправильний вибір препарату (93,7); неправильний розрахунок доз (93,7), концентрацій (146,4), швидкості введення препаратів (146,4); помилки комп'ютерної програми розрахунку (88,0); неправильно вказані прізвища (115,4), вага (115,4), вік (115,4); відсутність необхідного компоненту (133,7); затримка складання програми (182,8).

<sup>2</sup> (8) – неправильна ідентифікація препарату - можливість помилок при наявності препаратів зі схожими назвами (601,4); неправильна ідентифікація пацієнта - подібні прізвища (197,7); неправильна ідентифікація пацієнта - двійнята (220,6); неправильна ідентифікація дози (272,9), об'єму (272,9), концентрації препарату (272,9); проблеми «зчитування інформації» - погана якість друку або дрібний/нечіткий шрифт або погане освітлення/поганий зір (118,9); пропуск компонента препарату, зазначеного в рецепті (276,6).

<sup>3</sup> (12) – можливість помилок при наявності візуально схожих препаратів (513,4); порушення стерильності (209,3); невідповідність концентрації розчинів (227,1); невідповідність дози препаратів (271,4); невідповідність осмолярності розчинів при периферичному введенні (227,1); неправильна ідентифікація пацієнта - подібні прізвища (197,7); неправильна ідентифікація пацієнта - двійнята (220,6); неправильне маркування місткостей: помилкове прізвище (167,2), вік (167,2), дата (167,2), компоненти інфузії (167,2); хімічне забруднення (85,7).

<sup>4</sup> (7) – порушення стерильності/мікробна контамінація (592,8), неправильна ідентифікація пацієнта (513,4), запізнення з доставкою препаратів (182,8), помилки маркування ємностей ПХ (242,8), відсутня візуальна оцінка їх вмісту (220,0), відсутність контролю відповідності даних пацієнта (142,8), відсутність контролю відповідності листу призначень (142,8).

<sup>5</sup> (23) – можливість помилок при наявності візуально схожих препаратів (601,4) або препаратів зі схожими назвами (601,4); порушення стерильності/мікробна контамінація (599,1); несвоєчасне внесення змін в програму ПХ при зміні стану пацієнта (582,8); недостатнє спілкування і обмін інформацією всередині команди, особливо коли відбулися зміни в рецепті (582,8); відсутність «повного світлового захисту» розчинів ПХ (507,1); затримка виконання призначень (182,8); неправильні швидкості введення (261,7); відсутність фільтрів (209,3); неправильне підключення до інфузійних ліній (242,9); неправильне маркування інфузійних ліній (107,1); вчасно не встановлена розгерметизація інфузійної системи (242,9); неправильна ідентифікація інфузійної лінії (177,1); екстравазація препаратів ПХ (182,9); надлишкова осмолярність при введенні через периферичну лінію (227,1); «пропуск» введення необхідного препарату (276,6); невідповідність послідовності введення препаратів (125,0); невчасне виявлення помилок дозування (192,5) і швидкості введення (192,5); неможливість контролю дози (254,0); відсутність необхідного препарату (133,7); відсутність візуального моніторингу стану інфузійної лінії (267,4); відсутність маркування (107,1).

<sup>6</sup> (10) – недостатнє спілкування і обмін інформацією всередині команди, особливо коли відбулися зміни в програмі ПХ (582,8); неефективність мікробіологічних досліджень/нездатність виявити мікробне забруднення (599,1); помилки біохімічних аналізів (222,9); відсутність постійного контролю швидкості введення препаратів (177,6); відсутність можливості виконання необхідних лабораторних досліджень (222,9); несвоєчасна ідентифікація можливих ускладнень ПХ інфекційних (205,7), механічних (171,4), метаболічних (182,5); неможливість виявити помилку дозування (172,0); неможливість виявити помилку вибору препарату (192,5).

Етапом з найвищим рівнем критичності у відношенні режиму «відмови» вважали етап виконання призначень. Значно нижчою була «критичність» оцінки у відношенні етапів призначення програми, «транскрипції», приготування розчинів, доставки до пацієнта та контролю. Питома вага рівнів критичності різних етапів ула представлена наступним чином: призначення програми – 11,0%, «транскрипція» – 12,1%, приготування розчинів – 14,2%, доставка до пацієнта – 11,0%, виконання призначень – 37,0%, контроль – 14,7% (табл.).

Виявлені окремі етапи ПХ з найвищим індексом критичності у відношенні «режиму відмови». Це можливість помилок при наявності візуально схожих препаратів або препаратів зі схожими назвами; порушення стерильності та можливість мікробної контамінації; маркування внесень змін в лист призначень ПХ і контроль швидкості введення після внесення змін; прогалини в спілкуванні і обміні інформацією всередині команди, особливо коли відбулися зміни в програмі ПХ; відсутність «повного фотозахисту» розчинів ПХ від світла.

### Обговорення

Згідно з даними дослідження МасКау М. et al. (2016) частота виявлених інцидентів при проведенні ПХ, які могли призвести до порушення безпеки пацієнтів, складала 0,27 % і за етапом лікування вони розподілялись таким чином: етап призначення – 1 %, етап «транскрипції» – 39 %, приготування розчинів – 24 %, доставка препаратів ПХ до пацієнта – 0, введення розчинів ПХ – 35 % (зміни швидкості введення розчинів після ініціації ПХ, несумісність препаратів) [15]. За результатами досліджень Nagula P. et al. (2011) частота виявлених інцидентів з безпеки пацієнтів при проведенні ПХ складала 0,24 % (46 помилок на 18 588 днів ПХ), і за етапом лікування вони розподілялись наступним чином: етап призначення – 11 %, етап «транскрипції» – 20 %, приготування розчинів – 24 %, доставка препаратів ПХ до пацієнта – 15 %, введення розчинів ПХ – 30 % [16]. В дослідженні Нертманспанн Т. et al. (2017) частота виявлених інцидентів з безпеки пацієнтів складала 3,9 % для 3 012 призначень (з них 6,0 % помилок в діапазонах концентрацій препаратів) [17]. В даній публікації сповіщалося про виявлені дозувальні помилки (неправильні дози вітамінів і мікроелементів) в 0,46 % випадків, відсутність компоненту ПХ – в 0,6 %, неправильну концентрацію глюкози – в 0,20 %, помилки щодо сумісності препаратів – в 0,2%, помилки в даних пацієнта – в 0,26 %.

Дані вище приведені досліджень були отримані шляхом безпосереднього спостереження і за допомогою добровільної системи інцидент-звітування.

В ході проведеного нами анонімного опитування щодо частоти інцидентів при ПХ лікарі зосередились на проблемах технічного забезпечення процедури (відсутність компоненту ПХ, неможливість забезпечення достатнього лабораторного контролю, дотримання «повного фотозахисту»), що, з урахуванням їх стурбованості можливими побічними ефектами ПХ, не може відображати повного спектру проблем. І цьому є пояснення. Незважаючи на те, що стандартом виявлення несприятливих медичних подій є система інцидент-звітування, вона не може виявити їх фактичну частоту, адже, згідно даних літератури,

медичний персонал добровільно звітує лише про 10-20% помилок, безпечних з їх точки зору [10, 18].

В дослідженні Arenas Villafranca J. J. et al. (2014) для виявлення можливих помилок і проведення заходів щодо підвищення безпеки парентерального харчування новонароджених використовувалася аналіз FMEA [13]. Процес оцінки виявив у цілому 82 можливих проблемних елементів. Серед етапів ПХ з найбільшою кількістю можливих помилок були вказані «транскрипція призначень» і етап підготовки препаратів. Окремі дії ПХ з найвищим рівнем індексу критичності у відношенні режиму «відмови» в цьому дослідженні – неправильна ідентифікація даних пацієнта, неправильне дозування компонентів ПХ, порушення стерильності, помилки при призначенні мікроелементів. Після розрахунків індексів критичності цих 82 можливих проблем був розроблений «контрольний список дій» для виявлення помилок. Дослідники продемонстрували, що використання «контрольного списку дій» зменшило рівень ризику та покращило виявлення помилок ПХ [13].

Згідно публікації Bonnabry P. et al. (2005) було вказано 1 397 потенційних випадків «режимів відмови» при проведенні ПХ (використовувався аналіз FMECA). Етап ПХ з найвищим рівнем індексу критичності – етап підготовки препаратів. Окремі дії ПХ з найвищим рівнем індексів критичності у відношенні режиму «відмови» – неправильне дозування компонентів ПХ, неприпустиме дозування компонентів при внесенні змін в добову програму і неадекватне маркування після того, як зміни були зроблені, порушення стерильності [12].

Boulé M. et al. (2018) [11] вважали етапом з найвищим рівнем індексу критичності у відношенні «режимів відмови» етап виконання призначень/введення препаратів ПХ, а етапом ПХ з найвищою кількістю випадків «режимів відмови» – «зчитування» призначень або перенесення інформації про призначення (використовувався аналіз FMECA). В якості окремих дій ПХ з найвищим рівнем індексів критичності були вказані відхилення від стандартів ПХ, порушення стерильності, порушення дозування мікроелементів, виправлення в листі призначень, відсутність захисту розчинів ПХ від світла, прогалини в обміні інформацією в команді медсестер. В даному дослідженні було встановлено, що протягом доби потенційно можуть спостерігатися від 57 (найкращий варіант) до 99 проблемних подій (найгірший сценарій), з них 18-36 можуть бути не виявленими [13].

Представлена в роботі оцінка проблем, виявлених за допомогою аналізу ризиків, демонструвала співпадіння з даними Boulé M. et al. [11] - найвищий рівень критичності етапу введення препаратів ПХ. Відмінності оцінки питомих ваг рівнів критичності інших етапів можуть бути обумовлені специфікою роботи відділення та особливостями обраної експертної команди: використання комп'ютерної системи розрахунку програми ПХ з контролем діапазону доз; відсутність централізованого (аптечного) приготування розчинів ПХ та участі дієтолога, клінічного фармацевта; необхідність тривалого проведення ПХ у новонароджених з хірургічною патологією; відсутність медичних сестер в експертній команді.

Звісно, одне з обмежень використаного методу

аналізу – це суб'єктивність. Різні експерти можуть приходити до різних висновків. Але якщо ці професіонали працюють в однакових умовах, то усереднений розрахунок індексів критичності (усереднена класифікація проблемних дій відповідно до їх пріоритетності) в своєму власному середовищі допоможе у плануванні можливих змін в контексті обмеженого часу і ресурсів. Визначення ситуацій з найвищим індексом критичності дозволяє виділити пріоритетні завдання для цільових коригувальних дій.

На підставі отриманих даних щодо окремих дій ПХ з найвищим рівнем індексу та етапу ПН з найвищим рівнем критичності були розроблені рекомендації щодо найважливіших аспектів процесу:

- запровадження для лікарів і медичних сестер відділення освітньої програми, яка розглядає можливі ризики та помилки при проведенні ПХ та практику використання тригерних інструментів;
- курс для медичних сестер щодо препаратів ПХ та техніки проведення ПХ (в тому числі індивідуальний контроль навичок проведення ПХ, умов дотримання стерильності, необхідність «повного фотозахисту»);
- забезпечення візуального акценту в листі призначень при винесенні змін в процесі лікування;
- запровадження чек-листів контролю швидкості введення розчинів ПХ, перевірка маркування препаратів ПХ і незалежна подвійна перевірка на-

лаштувань інфузійного насосу;

- запровадження чек-листа передачі інформації при зміні персоналу.

В якості окремої рекомендації – необхідність залучення медичних сестер до команди аналізу ризиків, необхідності перегляду/створення протоколів сестринської справи щодо проведення ПХ.

### Висновки

ПХ є складним методом інтенсивної терапії і вимагає міждисциплінарного підходу для досягнення безпечного використання. Необхідно заохочувати спеціалістів відділень до проведення досліджень щодо виявлення вірогідних ризиків та їх аналізу для підвищення безпеки пацієнтів. І саме метод проспективного аналізу ризиків може бути корисним завдяки профілактичному підходу та спрямуванню на попередження можливих помилок.

### Конфлікт інтересів

Ми підтверджуємо, що фактичний або потенціальний конфлікт інтересів у відношенні до даної публікації відсутній.

### Джерела фінансування

Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

### Література

1. Ayers P, Boullata J, Sacks G. Parenteral Nutrition Safety: The Story Continues. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(1):46-52. doi: 10.1002/ncp.10023.
2. Hartman C, Shamir R, Simchowitz V, Lohner S, Cai W, Decsi T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: complications. *Clin Nutr.* 2018;37:2418-29. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.956.
3. Boullata JI, Guenter P, Mirtallo JM. A parenteral nutrition use survey with gap analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:212-22. doi: 10.1177/0148607112464781.
4. Guellec I, Gascoïn G, Beuchee A, Boubred F, Tourneux P, Ramful D, et al. Biological Impact of Recent Guidelines on Parenteral Nutrition in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):516. doi: 10.1097/MPG.0000000000000898
5. Moon K, Athalye-Jape GK, Rao U, Rao SC. Early versus late parenteral nutrition for critically ill term and late preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2018[cited 2019 Mar 16];9. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013141/epdf/full> doi: 10.1002/14651858.CD013141
6. Avery's Diseases of the Newborn. Tenth Edition. Elsevier Inc; 2018. Denne S. Parenteral Nutrition for the High-Risk Neonate. p.1023-31. doi: 10.1016/B978-0-323-40139-5.00069-3.
7. Nguyen MR, Mosel C, Grzeskowiak LE. Interventions to reduce medication errors in neonatal care: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;9(2):123-155. doi: 10.1177/2042098617748868.
8. Crews J, Rueda-de-Leon E, Remus D, Sayles R, Mateus J, Shakeel F. Total Parenteral Nutrition Standardization and Electronic Ordering to Reduce Errors: a Quality Improvement Initiative. *Pediatr Qual Saf.* [Internet]. 2018[cited 2019 Mar 23];3(4):e093. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6135557/> doi:10.1097/pq9.0000000000000093.
9. Guenter P, Boullata JI, Ayers P, Gervasio J, Malone A, Raymond E, et al. Standardized Competencies for Parenteral Nutrition Prescribing: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Model. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(4):570-6. doi: 10.1177/0884533615591167.
10. Ковальова ОМ, Белорус АІ, Похилько ВІ, Цвіренко СМ, Солов'йова ГО. Сучасні підходи до ідентифікації несприятливих подій у перинатальній медицині. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2018;8(2):28-39. doi: 10.24061/2413-4260.VIII.2.28.2018.5.
11. Boulé M, Lachapelle S, Collin-Lévesque, Demers É, Nguyen C, Fournier-Tondreau M, et al. Failure Mode, Effect, and Criticality Analysis of the Parenteral Nutrition Process in a Mother-Child Hospital: The AMELIORE Study. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(5):656-66. doi: 10.1002/ncp.10094.
12. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister RE. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(2):93-8. doi: 10.1136/qshc.2003.007914.
13. Arenas Villafranca JJ, Gomez Sanchez A, Nieto Guindo M, Faus Felipe V. Using failure mode and effects analysis to improve the safety of neonatal parenteral nutrition. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(14):1210-8. doi: 10.2146/ajhp130640.
14. MacKay M, Anderson C, Boehme S, Cash J, Zobell J. Frequency and Severity of Parenteral Nutrition Medication Errors at a Large Children's Hospital After Implementation of Electronic Ordering and Compounding. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(2):195-206. doi: 10.1177/0884533615591606.
15. Narula P, Hartigan D, Puntis JWL. The frequency and importance of reported errors related to parenteral nutrition in a regional paediatric centre. *Clinical Nutrition and Metabolism.* [Internet]. 2011 [cited 2019 Mar 3];6(3):131-4. Available from: [https://clinicalnutritionespen.com/article/S1751-4991\(11\)00020-5/fulltext](https://clinicalnutritionespen.com/article/S1751-4991(11)00020-5/fulltext) doi:10.1016/j.eclnm.2011.02.005.
16. Hermanspann T, Schoberer M, Robel-Tillig E, Härtel C, Goelz R, Orlikowsky T, et al. Incidence and Severity of Prescribing Errors in Parenteral Nutrition for Pediatric Inpatients at a Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit. *Front Pediatr.* 2017;5:149. doi: 10.3389/fped.2017.00149.

## ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ В НЕОНАТОЛОГИИ (ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ)

*И. А. Македонский\**, *Т. К. Мавропуло\*\**,  
*А. С. Буяльский\**, *Л. М. Маркаева\**, *А. Н. Ярош\**

\* Коммунальное учреждение «Днепропетровский  
специализированный клинический  
медицинский центр матери и ребенка  
им. проф. М.Ф.Руднева ДОС»  
(г. Днепр, Украина)

\*\* Государственное учреждение  
«Днепропетровская медицинская академия  
Министерства здравоохранения Украины»  
(г. Днепр, Украина)

### Резюме

**Вступление.** В течение последних двух десятилетий среди различных международных инициатив по повышению качества медицинской помощи, наибольшее их количество направлено на улучшение ситуации с безопасностью пациентов. Парентеральное питание (ПП) – комплексное лечение, которое для обеспечения безопасности пациентов требует высокого уровня бдительности, соответствующего образования и постоянной оценки компетентности врачей. Клиницисты должны проводить ретроспективную идентификацию неблагоприятных событий, прогнозировать такие проблемы, а также должным образом их контролировать для предотвращения в будущем.

**Цель исследования.** Получение информации в условиях отделения интенсивной терапии новорождённых о прогнозируемых неблагоприятных событиях при проведении ПП для расширения возможностей обеспечения безопасности пациентов.

**Материалы и методы исследования.** Для получения информации о неблагоприятных событиях при проведении ПП были применены: на первом этапе – «формирование рейтинга проблем» на основании данных опроса врачей в сопоставлении с данными литературы, на втором этапе – использование методики проспективного анализа рисков (Failure modes and effects analysis).

**Результаты исследования.** Идентифицированы 73 проблемные ситуации. Этап выполнения назначений считался этапом с наиболее высоким уровнем критичности в отношении «режимов отказа». Отдельные действия ПП с высоким уровнем индекса критичности в отношении «режима отказа» – маркировка внесений изменений в программу ПП и контроль скорости введения после изменений; пробелы в общении и обмене информацией внутри команды, особенно когда произошли изменения в программе ПП; нарушения стерильности; отсутствие «полной световой защиты» растворов ПП от света; возможность ошибок при наличии визуально похожих препаратов. На основе полученных данных были разработаны рекомендации по этим аспектам процесса ПП.

**Выводы.** Последние глобальные тенден-

## PARENTERAL NUTRITION IN NEONATOLOGY (SAFETY ISSUES)

*I. O. Makedonskyi\**, *T. K. Mavropulo\*\**,  
*O. S. Buyalskyi \**, *L. M. Markaieva \**, *G. M. Yarosh \**

\* Municipal institution "Dnipropetrovsk  
Specialized Clinical Medical  
Center for Mother and Child named after prof.  
M. F. Rudnev DOR  
(Dnipro, Ukraine)

\*\* State institution "Dnipropetrovsk Medical  
Academy of the Ministry  
of Health of Ukraine  
(Dnipro, Ukraine)

### Summary

**Introduction.** In the past two decades, among the various international initiatives aimed at enhancing the quality of medical care, the greatest number of them is aimed at improving the patient's safety situation. Parenteral nutrition (PN) is a complex treatment requiring a high level of alertness, appropriate education and continuous assessment of competence for patient safety. Clinicians should conduct retrospective identification of adverse events, predict such problems, and monitor appropriately to prevent them.

**Objective.** Receiving information on adverse events during PN, which may occur at the level of a separate medical institution that provides intensive care to newborn babies to enhance the ability to contribute to patient safety.

**Materials and methods.** For information on adverse events during PN, the primary stage was "formation of the problem rating", based on the data of the survey in comparison with the literature data", in the second stage - the use of the method of prospective analysis of risks FMEA (Failure modes and effects analysis).

**Results.** 73 problem situations were identified. The stage of implementation of appointments was considered to be the stage with the highest level of criticality with regard to "failure" modes. The individual steps of the PN process with the highest level of criticality index, such as labeling changes in the PN program and infusion rate control after the changes; lack of communication and exchanging information within the team, especially when changes are made in the PN program; impaired sterility; absence of complete protection of PN solutions from light; possibility of errors in the presence of visually similar drugs were identified. Based on the received data, recommendations for these aspects of the PN process were developed.

**Conclusions.** The recent global trend in healthcare, namely the emphasis on patient safety, requires new approaches to solving the problem of medical errors and adverse events. PN is a complex method of intensive care, which requires an interdisciplinary approach to ensure safe use. Institutions should be encouraged to prioritize research and analysis to

ции в здравоохранении, а именно акцент на безопасность пациентов, требуют новых подходов к решению проблемы медицинских ошибок и неблагоприятных событий. ПП является сложным методом интенсивной терапии и требует междисциплинарного подхода для обеспечения безопасного использования. Необходимо поощрять специалистов отделений к проведению исследований по приоритетности рисков и их анализу для повышения безопасности пациентов.

**Ключевые слова:** новорождённый; парентеральное питание; неблагоприятные события; безопасность пациентов.

**Контактна інформація:**

**Мавропуло Тетяна Карлівна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро, Україна).

**Контактна адреса:** вул. Володарського, 125, м. Дніпро, 49037, Україна

**Контактний телефон:** +38 (050) 321 42 08

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

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

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

**Контактная информация:**

**Мавропуло Татьяна Карловна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепр, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Володарского, 125, г. Днепр, 49037, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (050) 321 42 08

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

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

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

improve patients' safety.

**Key words:** Newborn; Parenteral Nutrition; Adverse Events; Patient Safety.

© I. O. Makedonskyi, T. K. Mavropulo, O. S. Buyalskyi, L. M. Markaieva, G. M. Yarosh, 2019

© I. O. Makedonskyi, T. K. Mavropulo, O. S. Buyalskyi, L. M. Markaieva, G. M. Yarosh, 2019

Надійшло до редакції 18.02.2019 р.  
Підписано до друку 15.05.2019 р.

УДК: 616.831-005.1-036-037-084-053.31  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.5ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВІ  
КРОВОВИЛИВИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ:  
ПРИЧИНИ, УСКЛАДНЕННЯ ТА МЕТОДИ  
ПРОФІЛАКТИКИ*М. Т. Клим\*, Н. В. Кіна,  
Т. С. Сищенко, В. М. Любченко*Національна медична академія післядипломної  
освіти імені П. Л. Шупика  
(м. Київ, Україна)  
КЛПЗ «Чернігівська обласна дитяча лікарня»  
(м. Чернігів, Україна)**Резюме**

**Вступ.** Внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) займають провідне місце в структурі перинатальних уражень нервової системи у новонароджених дітей, особливо передчасно народжених. Знання чинників ризику та патогенетичних механізмів розвитку ВШК, своєчасна профілактика, рання діагностика і лікування ускладнень дозволить значно знизити рівень малюкової смертності та важких віддалених неврологічних наслідків.

**Мета та завдання дослідження.** Провести ретроспективний аналіз медичної документації у дітей, які мали ВШК, для визначення основних факторів ризику, ускладнень для покращення надання медичної допомоги даній групі хворих.

**Матеріал та методи дослідження.** В основу даної роботи покладено аналіз 148 історій хвороби дітей, які мали ВШК різного ступеню за даними нейросонографії та комп'ютерної томографії головного мозку і знаходились на лікуванні на базі Чернігівської обласної дитячої лікарні за період 2015-2018 рік.

**Результати дослідження.** У статті представлені результати аналізу захворюваності новонароджених дітей з ВШК за період 2015-2018 рік на базі КЛПЗ «Чернігівська обласна дитяча лікарня». Визначені основні фактори ризику. На перший план виступають: асфіксія в пологах, гестаційний вік (недоношені діти склали 72,3%), проведення штучної вентиляції легень з жорсткими параметрами, інфікування матері, гостра гіпоксія в пологах, тромбоцитопенія. Доведено достовірний зв'язок між терміном гестації і частотою виникнення ВШК. Серед всіх дітей, які мали ВШК, переважають діти з терміном гестації 29-32 тижні, третина з яких потребувало проведення штучної вентиляції легень з жорсткими параметрами, але значно менший відсоток отримали препарати сурфактанту в порівнянні з групою 22-28 тижнів гестації. Це свідчить про недостатнє використання препаратів сурфактанту з профілактичною та лікувальною метою в даній групі. Частіше всього зустрічаються ВШК I-II ступенів. I ступень – це переважна більшість доношених дітей, ВШК IV ступеню відмічалось лише у дітей з терміном гестації до 32 тижнів. Діти даної групи мають досить тривалий термін перебування у відділеннях інтенсивної терапії.

Окремо розглядалися ускладнення та їх основні методи лікування. Постгеморагічна неоклюзійна гідроцефалія відмічалась переважно у дітей з терміном гестації 22-28 тижнів і доношених з терміном 37-42 тижні, після ВШК III ступеню (52,6%), жодна дитина не потребувала хірургічного втручання і летальність складала 10,5%. Оклюзійна гідроцефалія – це переважна більшість дітей з терміном гестації 29-32 тижнів (57,1%), після ВШК III ступеню (71,4%), всі мали асфіксію при народженні, менингіт і вентрикуліт, 71,4% з них потребували хірургічного втручання, відмічалась досить висока летальність (57,2%).

**Висновки.** Враховуючи тривале, складне, затратне лікування, високу летальність та частоту інвалідації даної групи дітей, основні зусилля необхідно спрямовувати на профілактику розвитку ВШК і своєчасне хірургічне втручання з приводу ускладнень.

**Ключові слова:** новонароджений; недоношені; внутрішньошлуночкові крововиливи.

**Вступ**

Внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) займають чільне місце в структурі перинатальних уражень нервової системи у новонароджених дітей. Їх відносять до гіпоксично-геморагічного ушкодження центральної нервової системи (ЦНС).

ВШК мають мультифакторний генез: це перебіг вагітності та пологів, внутрішньоутробне інфікування, ускладнений перебіг раннього неонатального періоду. До основних причин виникнення ВШК у новонароджених у постнатальному періоді відносять гіпоксію та порушення гомеостазу внутрішнього середовища організму (гіперкапнія, ацидоз, гіперосмолярність, гіпоглікемія, гіпернатріємія). Наявність респіраторного дистрес-синдрому (РДС), застосування штучної вентиляції легень призводять до хвилеподібного характеру

мозкового кровотоку, що є фактором ризику ВШК [4, 5]. Функціонуюча артеріальна протока, необгрунтоване введення гіперосмолярних розчинів, швидкий темп інфузії, навіть транспортування передчасно народжених дітей у спеціальних кузовезах можуть сприяти виникненню ВШК [6, 12].

Останнім часом роботи науковців спрямовані на пошук генетичних детермінант ВШК у новонароджених [7, 11]. Виявлені гени - кандидати, які асоціюються зі спадковою схильністю до розвитку даної перинатальної патології. До них належать гени сімейства глутатіон-S-трансфераз (GSTT, GSTM1, GSTP1); ген, що кодує синтез ангіотензин - перетворюючого ферменту (ACE); ген, що кодує рецептор ангіотензин 2 тип 1 (AT2R1); ген, що кодує синтез ферменту метиленфосфатредуктази (MTHFR), а також, ген тумор-некротич-

ного фактору (TNF- $\alpha$ ) [ 3, 7, 8, 11]. Зрозуміло, що поєднаний вплив ряду зазначених факторів має більше клінічне значення, ніж наявність будь-якого одного ізольованого порушення.

Важливою ланкою в патогенезі ВШК є стан гермінального матриксу. Джерелом крововиливу у 80-90 % є судини матриксу, що оточують голівку хвостатого ядра. Ці судини мають особливу будову: тонкі стінки, відносно широкий просвіт, відсутній м'язевий шар, незрілі міжендотеліальні поєднання і базальну мембрану, а також часто відсутній контакт з периваскулярними гліальними структурами, що зменшує зовнішню підтримку судин. Наявність підвищеної фібринолітичної активності, високої швидкості кровотоку та відсутність авторегуляції є причиною надзвичайної уразливості гермінального матриксу [1, 2, 9].

За локалізацією ВШК у передчасно народжених з терміном гестації більше 28 тижнів частіше виникають в субпендимальній та паравентрикулярній зонах - над голівкою і тілом хвостатого ядра на рівні міжшлуночкового отвору. У 20 % новонароджених паралельно з наявним ВШК мають місце крововиливи у зону інфаркту мозку, тому часто в літературних джерелах, окрім терміну ВШК (IVH, intraventricular hemorrhage), можна зустріти іншу назву даного геморагічного ураження – пери-інтравентрикулярний крововилив (ПІВК) [1, 2]. ВШК виникають і у дітей, що народилися доношеними, проте частота виникнення даної патології є меншою (1:1000). Крововиливи у таких дітей виникають частіше із хоріоїдального сплетіння, а не з субпендимального зародкового матриксу, що повністю редукується до 38-40 тижнів гестації [1, 2]. Досить часто у доношених новонароджених виникають ВШК із поширенням в паренхіму головного мозку.

Ступінь ПІВК, відповідно до класифікації Papile та співав. (1978), визначається місцем крововиливу та ступенем розширення шлуночків. ПІВК I ступеню (ВШК I ст.) локалізується у субпендимальних ділянках і /або гермінальному матриксу; ПІВК II ст. (ВШК II ст.) включає субпендимальний крововилив з мінімальним вмістом крові (10-40 %) у латеральних шлуночках і незначною вентрикулодилатацією або без неї; ПІВК III ст. (ВШК III ст.) діагностують при субпендимальних крововиливах зі значним вмістом крові (> 50 %) у латеральних шлуночках та суттєвою вентрикулодилатацією; ПІВК IV ст. (перивентрикулярний геморагічний інфаркт) визначають при наявності ВШК III ст. та інтрапаренхіматозному венозному крововиливі.

Частота ВШК коливається у межах 13-47 %, а у випадках важкого РДС може сягати 82 %. Частота виникнення ВШК залежить від гестаційного віку і маси тіла дитини при народженні - чим вони менші, тим більший ризик виникнення крововиливу. Більше 50 % крововиливів стається антенатально і протягом перших 24 годин життя [1].

Частіше зустрічаються крововиливи I-II ступенів: ПІВК I ступеню визначають у 40 % дітей, ПІВК II ступеню – у 30 %, ПІВК III ступеню – у 20 %, а ПІВК IV ступеню – у 10 %.

Серед дітей з крововиливом III-IV ст. у 50 % розвивається постгеморагічна гідроцефалія, у

інших 50 % - стабільна або транзиторна вентрикуломегалія. Понад 70 % недоношених з масою тіла менше 1500 г при народженні, в яких розвинувся ВШК, мають перивентрикулярну лейкомаляцію [1].

ВШК зумовлюють високу захворюваність і смертність передчасно народжених дітей. Ці крововиливи нерідко ускладнюються розвитком постгеморагічної гідроцефалії і призводять до важких віддалених неврологічних наслідків.

### Мета дослідження

Провести ретроспективний аналіз медичної документації у дітей, які мали ВШК, для визначення основних факторів ризику, ускладнень та віддалених наслідків для покращення надання медичної допомоги даної групи хворих.

### Матеріали та методи дослідження

В основу даної роботи покладено аналіз 148 історій хвороби дітей, які мали ВШК різного ступеню за даними нейросонографії (НСГ) та комп'ютерної томографії (КТ) головного мозку і знаходились на лікуванні на базі Чернігівської обласної дитячої лікарні в період 2015-2018 рр.

При проведенні дослідження автори дотримувалися принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення клінічних/біомедичних досліджень, а саме: Гельсінської декларації (1964-2013), Конституції України та Цивільного кодексу України (2006), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992), Настанови з клінічних досліджень МОЗ України № 42- 7.0:2005 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (2005), Типового положення про комісії з питань етики при лікувальних закладах, у яких проводять клінічні випробування (Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.).

Статистична обробка отриманих даних проводилась із використанням стандартних методів обробки результатів у пакетному редакторі Excel. Відмінності між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, достовірними вважались результати з рівнем значущості більше 95% ( $p < 0,05$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

За період 2015-2018 рр. у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) було проліковано 516 дітей, з них у 148 дітей діагностовано ВШК різного ступеню, що відповідно складає 28,6 % (даний показник коливається у межах 13-47 % на території України).

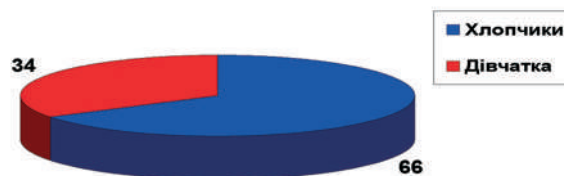


Рис. 1. Розподіл за статтю

Розподіл за статтю - хлопчики 66 %, дівчатка 34 %.

Доба транспортування і поступлення дітей до відділення: 1-3 доба – 56 % (83 дитини), 3-10 діб – 15 % (22 дитини), більше 10 діб – 29 % (43 дитини), з яких 93 % поступили з Чернігівського пологового будинку,

на базі якого працює відділення інтенсивної терапії для новонароджених і є доступною високоспеціалізована допомога. Раннє транспортування дітей у відділення обумовлене відсутністю перинатального центру

в Чернігівській області і недостатньою матеріально-технічною базою пологових відділень центральних районних лікарень. За даними Medscape > 50% ВШК з'являються у перші 24 години.

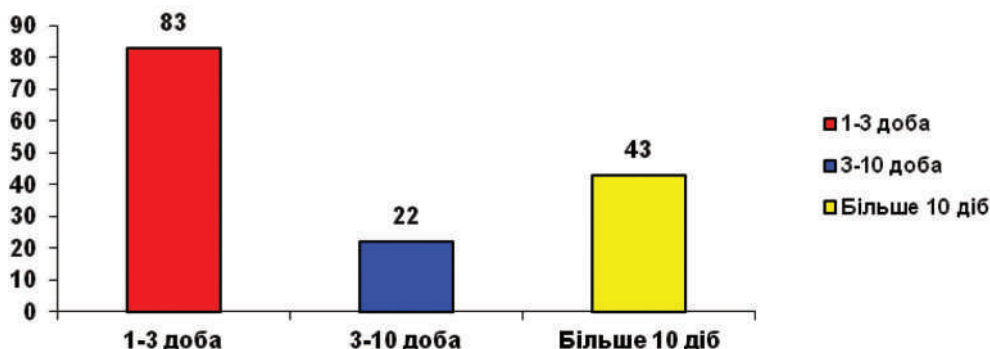


Рис. 2. Доба транспортування і поступлення дітей у відділення

Досліджуючи можливі пре- та інтранатальні фактори ризику розвитку ВШК були виявлені такі причини:

1. Асфіксія у пологах – 77,7 % (важка асфіксія складала 21 %, помірною асфіксією при народженні – 56,7 %).

2. Гестаційний вік – недоношені діти складала 72,3 % (107 дітей).

3. Проведення респіраторної підтримки – штучної вентиляції легень (ШВЛ) – 68,9 % (з них жорстких параметрів потребували 40,2 %).

4. Наявність інфікування у матері – 48,6 %.

5. Гостра гіпоксія у пологах (відшарування плаценти, дистрес плода) – 40,5 %.

6. Наявність внутрішньоутробної інфекції у дитини – 39,8 %.

7. Тромбоцитопенія при народженні – 38,5 %.

8. Гестоз у матері – 27,7 %.

9. Відкрита артеріальна протока (ВАП) гемодинамічно значима – 20,9 %.

10. Пологова травма – 15,5 %.

11. Вік матері > 35 років – 14,8 %.

Таким чином, згідно нашого дослідження найбільш значимими пре- та інтранатальними факторами ризику розвитку ВШК, є:

- асфіксія у пологах (77,7 %);
- гестаційний вік – недоношені діти складала 72,3 %;
- проведення ШВЛ (68,9 %);
- наявність інфікування у матері (48,6 %);
- гостра гіпоксія у пологах (відшарування плаценти, дистрес плода) – 40,5 %;
- наявність внутрішньоутробної інфекції у дитини (39,8%);
- тромбоцитопенія при народженні (38,5%).

При розподілі за терміном гестації відмічається значна перевага недоношених дітей:

- недоношені діти складала – 72,3 % (107 дітей),
- доношені (37-42 тижні) – 27,7 % (41 дитина).

При визначенні частоти виникнення ВШК залежно від терміну гестації ми отримали наступні дані:

- 22-28 тижнів – 64 % (загальна кількість – 50 дітей, з них ВШК мали 32 дитини);
- 29-32 тижнів – 56 % (загальна кількість – 73 дитини, з них ВШК мала 41 дитина);
- 32-37 тижнів – 24,1 % (загальна кількість –

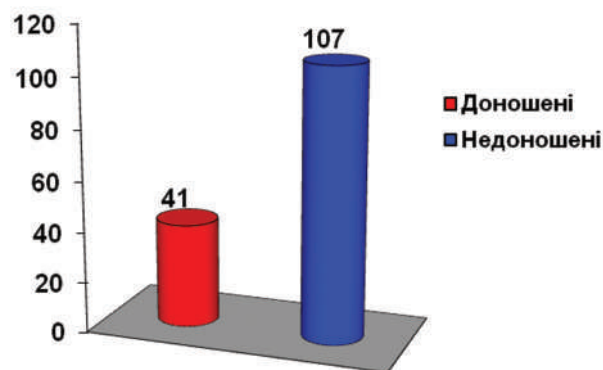


Рис. 3. Розподіл дітей з ВШК за ступенем доношеності

141 дитина, з них ВШК мали 34 дитини);  
• 37-42 тижнів – 16,2 % (загальна кількість – 252 дитини, з них ВШК мала 41 дитина).

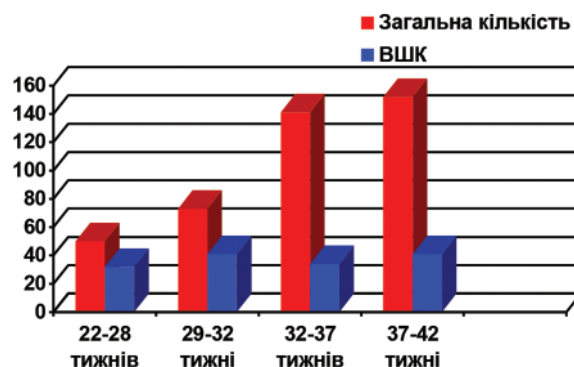


Рис. 4. Частота виникнення ВШК залежно від терміну гестації

Згідно даних результатів, частота виникнення ВШК має пряму залежність від терміну гестації - чим він менший, тим більша вірогідність виникнення, але різниця між групами 22-28 тижнів та 29-32 тижнів не була суттєвою.

Аналізуючи історії хвороби недоношених дітей, які мали ВШК різних ступенів, ми отримали відповідно:

- 22-28 тижнів – 30 % (32 дитини),
- 29-32 тижнів – 38 % (41 дитина),



- 33-37 тижнів – 32 % (34 дитини).

Переважає група дітей з терміном гестації 29-32 тижні.

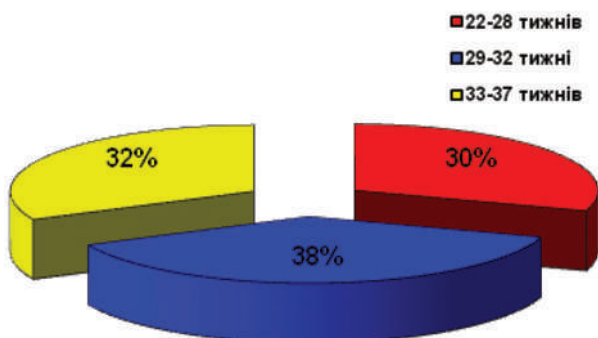


Рис. 5. Частота виникнення ВШК у недоношених

Враховуючи не суттєву різницю між групами за терміном гестації 22-28 тижнів і 29-32 тижнів і переважну більшість ВШК у терміні 29-32 тижнів поміж всіх недоношених дітей, ми провели більш ретельні дослідження, враховуючи необхідність проведення ШВЛ, у тому числі, з жорсткими параметрами і проведення терапії препаратами сурфактанту.

Згідно табл.1, у необхідності проведення ШВЛ значно превалює група дітей з терміном гестації 22-28 тижнів, але має місце незначна різниця щодо потреби проведення ШВЛ з жорсткими параметрами між групами 22-28 тижнів і 29-32 тижнів. А відсоток дітей, які отримали препарати сурфактанту, відрізняється майже вдвічі - 68,7 % у групі дітей з терміном гестації 22-28 тижнів проти 36,5 % у групі дітей 29-32 тижнів. Це свідчить про недостатнє використання препаратів сурфактанту з профілактичною та лікувальною метою в даній групі новонароджених

Таблиця 1

### Респираторна підтримка

Термін гестації	Кількість	Діти, які знаходились на ШВЛ		ШВЛ з жорсткими параметрами		Діти, які отримали сурфактант	
22-28 тижнів	32	90,6%	29 дітей	40,6%	13 дітей	68,75%	22 дитини
29-32 тижні	41	68,3%	28 дітей	36,5%	15 дітей	36,5%	15 дітей
33-37 тижнів	34	58,8%	20 дітей	23,5%	8 дітей	8,8%	Здитини

При визначенні ступеню ВШК спостерігалась наступна картина: ВШК I ступеню – 33,1 % (49 дітей), II ступеню – 41,2 % (61 дитина), III ступеню – 21,6 % (32 дитини), IV ступеню – 4 % (6 дітей).

Більший відсоток дітей склали діти з ВШК I і II ступеню.

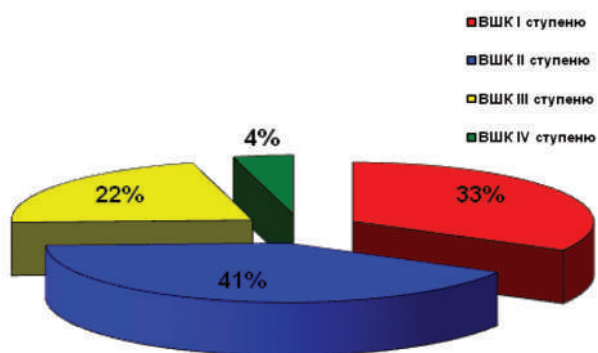


Рис. 6. Ступінь ВШК

ВШК I ступеня: 22-28 тижнів – 10,2 % (5 дітей), 29-32 тижнів – 22,4 % (11 дітей), 33-36 тижнів – 24,5 % (12 дітей), 37-42 тижнів – 42,8 % (21 дитина). Переважну більшість склали доношені діти, які мали термін гестації більше 37 тижнів.

ВШК II ступеня: 22-28 тижнів – 21,3 % (13 дітей), 29-32 тижні – 29,5 % (18 дітей), 33-36 тижні – 26,2 % (16 дітей), 37-42 тижні – 22,9 % (14 дітей). Не відмічалось вірогідної різниці між групами.

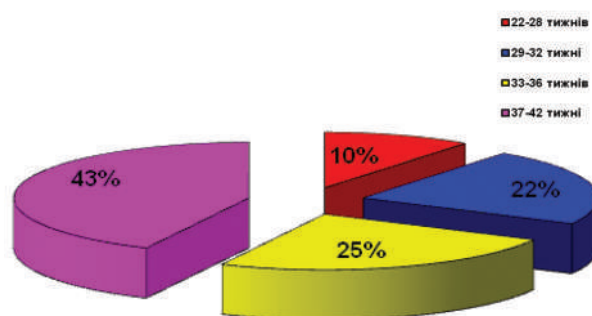


Рис. 7. ВШК I ступеня відповідно до терміну гестації

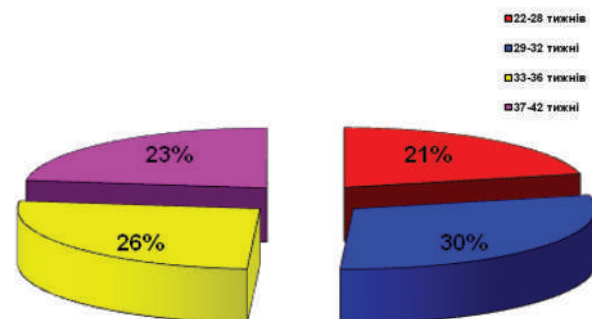
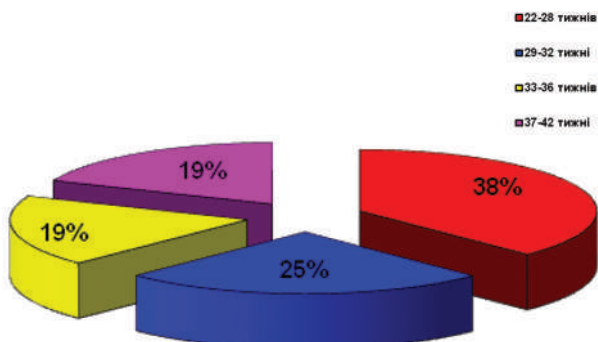


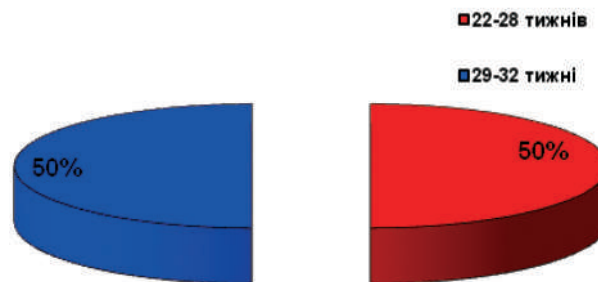
Рис. 8. ВШК II ступеня відповідно до терміну гестації

ВШК III ступеня: 22-28 тижнів – 37,5 % (12 дітей), 29-32 тижні – 25 % (8 дітей), 33-36 тижнів – 18,7 % (6 дітей), 37-42 тижні – 18,7 % (6 дітей). Незначна перевага в групі дітей з терміном гестації 22-28 тижнів.



**Рис. 9. ВШК III ступеню відповідно до терміну гестації**

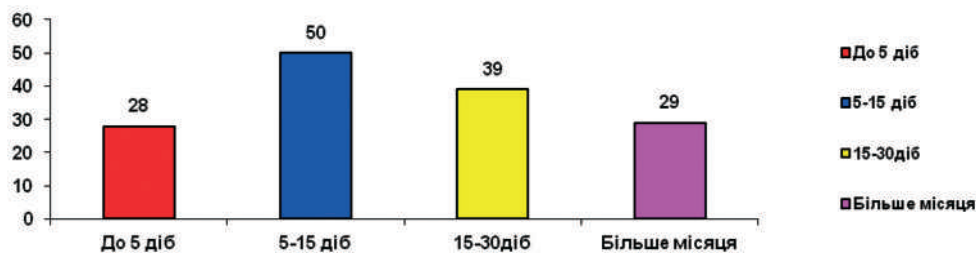
ВШК IV ступеню: 22-28 тижнів – 50 % (3 дитини), 29-32 тижнів – 50 % (3 дитини), у групі 33-36 тижнів та 37-42 тижнів – ВШК IV ступеню відсутні. Однаковий відсоток лише в групах 22-28 тижнів і 29-32 тижнів.



**Рис. 10. ВШК IV ступеню відповідно до терміну гестації**

Можна прослідкувати чітку залежність ступенів ВШК від терміну гестації. ВШК I ступеню характерно для доношених дітей, з терміном гестації більше 37 тижнів, IV ступеню – для дітей с терміном гестації до 32 тижнів.

Термін перебування у відділенні: до 5 діб – 18,9 % (28 дітей), 5-15 діб – 33,7 % (50 дітей), 15-30 діб – 26,3 % (39 дітей), більше місяця – 19,5 % (29 дітей).



**Рис. 11. Термін перебування у відділеннях інтенсивної терапії**

Дана група дітей мала досить тривалий термін перебування у відділеннях інтенсивної терапії.

Досліджуючи ускладнення ВШК, ми отримали наступну картину:

- вентрикулодилатація: I-II ступеню – 32,4 % (48 дітей), III-IV ступеню – 2,7 % (4 дитини);
- тяжка рання анемія (перші три доби) – 21,6 % (32 дитини);
- менінгіт – 17,5 % (26 дітей);
- постгеморагічна неоклюзійна гідроцефалія – 12,8 % (19 дітей);
- лейкомаляція – 10,1 % (15 дітей);
- вентрикуліт – 7,4 % (11 дітей);
- оклюзійна гідроцефалія – 4,7 % (7 дітей).

У табл. 2 представлено характеристику груп дітей з проявами постгеморагічної неоклюзійної та оклюзійної гідроцефалії.

Сучасні методи лікування гідроцефалії включають: не хірургічні, тимчасові хірургічні, для негайного і короткочасного видалення спинномозкової рідини (імплантація підшкірних вентрикулярних резервуар-катетерів, зовнішній вентрику-

лярний дренаж, вентрикулосубгалеальний шунт) і постійні – вентрикулоперитонеальне шунтування, який залишається методом вибору при прогресуючій гідроцефалії. Аналізуючи наш досвід лікування ускладнень ВШК, важливим є не лише вибір методу хірургічного втручання, а й термін його застосування, - для зменшення як летальності, так і віддалених неврологічних наслідків.

Тривають нові клінічні дослідження, одним з них є - використання мезенхімальних стовбурових клітин пуповиної крові у недоношених дітей з ВШК III-IV ступенів, аналізуються відстрочені результати [13].

Летальність дітей з ВШК складала – 14,8 % (21 дитина).

• за терміном гестації: 22-28 тижнів – 38 % (8 дітей), 29-32 тижні – 33,3 % (7 дітей), 33-36 тижнів – 23,8 % (5 дітей), 37-42 тижні – 4,7 % (1 дитина).

• за ступенем ВШК: ВШК I ступеню – 19 % (4 дитини), II ступеню – 9,5 % (2 дитини), III ступеню – 61,9 % (13 дітей), IV ступеню – 9,5 % (2 дитини).

Таблиця 2

### Характеристика груп дітей з проявами постгеморагічної неоклюзійної та оклюзійної гідроцефалії

	Постгеморагічна неоклюзійна гідроцефалія	Оклюзійна гідроцефалія
Термін гестації	незначна перевага доношених дітей з терміном гестації 37-42 тижні – 31,6 % (6 дітей), 22-28 тижнів – 26,3 % (5 дітей), 29-32 тижні – 21 % (4 дитини), 33-37 тижнів – 21 % (4 дитини)	переважна більшість дітей з терміном гестації 29-32 тижні – 57,1 % (4 дитини), 22-28 тижнів – 14,2 % (1 дитина), 33-37 тижнів – 28,5 % (2 дитини);
По ступеню ВШК	переважало ВШК III ступеня – 52,6 % (10 дітей), ВШК I ступеня – 10,5 % (2 дитини), ВШК II ступеня – 26,3 % (5 дітей), ВШК IV ступеня – 14,3 % (1 дитина)	переважало ВШК III ступеня – 71,4 % (5 дітей), ВШК I ступеня – 14,3 % (1 дитина), ВШК IV ступеня – 14,3 % (1 дитина)
Перинатальні фактори ризику	серед перинатальних факторів ризику: гостра гіпоксія в пологах – 42,1 % (6 дітей), інфікування у матері – 36,8 % (7 дітей), тромбоцитопенія при народженні – 36,8 % (7 дітей), пологову травму мали 21 % (4 дитини)	серед перинатальних факторів ризику значний відсоток складала гостра гіпоксія в пологах – 85,7 % (6 дітей), пізній гестоз та інфікування у матері – 57,1 % (4 дитини), тромбоцитопенія при народженні – 42,8 % (3 дитини)
Наявність асфіксії	94,7 % мали асфіксію при народженні (важка – 42,1 %, помірна – 52,6 %)	100 % мали асфіксію при народженні (важка – 42,8 %, помірна – 57,2 %)
Наявність менінгіта, венікуліта	менінгіт – 36,8 % (7 дітей) та венікуліт – 21 % (4 дитини)	100 % дітей мали менінгіт та венікуліт
ШВЛ	78,9 % дітей знаходились на ШВЛ	100 % дітей знаходились на ШВЛ
Зовнішній венікулярний дренаж	зовнішній венікулярний дренаж – 10,5 % (2 дитини)	зовнішній венікулярний дренаж – 71,4 % (5 дітей);
Венікулоперитоніальне шунтування	венікулоперитоніальне шунтування на базі нашої лікарні не проводилось, 5,2 % (1 дитина) – переведена в нейрохірургічне відділення м. Києва	венікулоперитоніальне шунтування на базі нашої лікарні – 42,8 % (3 дитини), 28,5 % (2 дитини) – переведені в нейрохірургічне відділення м. Києва
Летальність	летальність – 10,5 % (2 дитини).	летальність – 57,2 % (4 дитини).

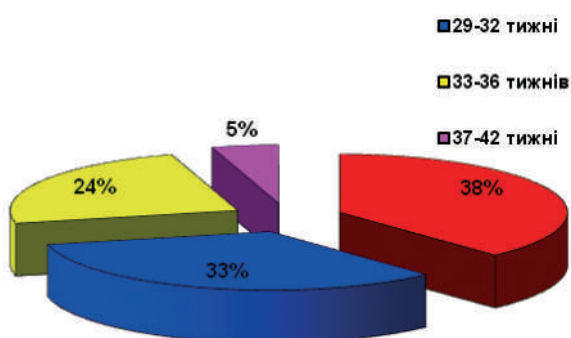


Рис. 12. Летальність за терміном гестації

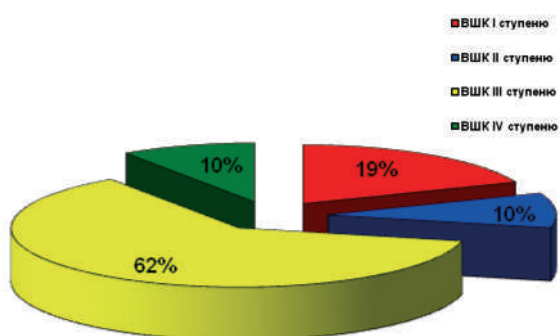


Рис. 13. Летальність за ступенем ВШК

- 71,4 % складала діти, які поступили у віці до 3 діб від народження;
- основними перинатальними факторами ри-

зику у дітей були: гостра гіпоксія в пологах – 76,2 % (16 дітей), інфікування у матері – 57,1 % (12 дітей), тромбоцитопенія при народженні – 47,6 % (10 дітей), пізній гестоз – 38 % (8 дітей), пологова травма – 28,5 % (6 дітей);

- 90 % дітей мали асфіксію при народженні (важка – 38 %, помірна – 52 %);

- менінгіт – 23,8 % (5 дітей) та венікуліт – 23,8 % (5 дітей);

- ускладнення: оклюзійна гідроцефалія – 19 % (4 дитини), постгеморагічна неоклюзійна гідроцефалія – 9,5 % (2 дитини), венікулодилатація I-II ступеня – 9,5 % (2 дитини), венікулодилатація III-IV ступеня – 14,2 % (3 дитини), лейкомаляція – 23,8 % (5 дітей);

- зовнішній венікулярний дренаж – 23,8% (5 дітей);

- венікулоперитоніальне шунтування на базі нашої лікарні – 9,5 % (2 дитини);

- термін перебування у відділенні до 5 діб – 47,6 % (10 дітей), 5-15 діб – 23,8 % (5 дітей), 15-30 діб – 4,7 % (1 дитина), більше місяця – 23,8 % (5 дітей). Малий термін перебування говорить про важкість стану новонародженого.

Профілактичні напрямки попередження розвитку ВШК та їх ускладнень з метою зниження рівня та покращення віддалених неврологічних наслідків:

1. Планування вагітності (лікування хронічних вогнищ запалень), профілактика передчасних пологів (токолітична терапія), антенаталь-

не застосування глюкокортикостероїдів (знижує частоту РДС), кесарів розтин у дітей з малим терміном гестації як метод дбайливого розродження.

2. Проведення комплексу реанімаційних заходів, принцип «золотої» хвилини, пізні перетискання пуповини (мінімізує виникнення ВШК і зменшує потребу в подальших гемотрансфузіях).

3. Сучасна стратегія респіраторної підтримки, яка включає в себе замісну терапію сурфактантом (профілактичне та терапевтичне введення, особливо у дітей до 32 тижнів гестації), синхронізація з апаратом ШВЛ та раннє застосування неінвазивної дихальної підтримки – самостійного дихання з постійним позитивним тиском на видиху та високочастотної вентиляції.

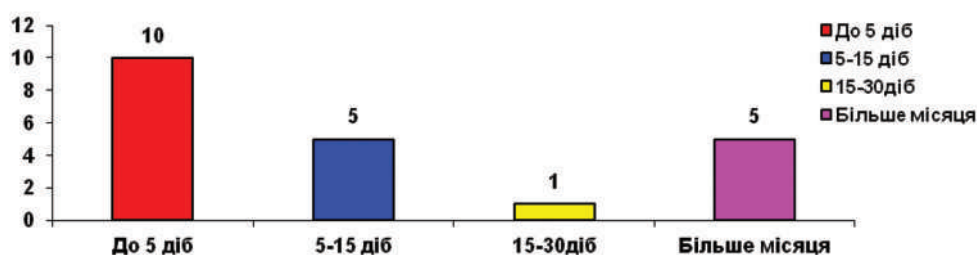


Рис. 14. Термін перебування у відділенні (для померлих)

#### Висновки:

1. Частота ВШК обернено пропорційно залежить від гестаційного віку – чим менший термін гестації, тим більша вірогідність виникнення (22-28 тижнів гестації – 64 %, 29-32 тижнів гестації – 56 %, 32-37 тижнів гестації – 24,1 %, 37-42 тижнів гестації – 16,2 %), що узгоджується і доповнює результати попередніх досліджень.

2. Введення препарату екзогенного сурфактанту має безпосередній вплив на частоту розвитку ВШК у дітей з гестаційним віком 29-32 тижні. Незважаючи на те, що потреба у проведенні ШВЛ є значно більшою в групі дітей з терміном гестації 22-28 тижнів, має місце незначна різниця у ШВЛ з жорсткими параметрами між групами 22-28 тижнів і 29-32 тижні. А відсоток дітей, які отримали препарати сурфактанту, відрізняється майже вдвічі: 68,7 % у групі дітей з терміном гестації 22-28 тижнів проти 36,5 % у групі дітей 29-32 тижні. Це свідчить про недостатнє використання препаратів сурфактанту з профілактичною та лікувальною метою в даній групі.

3. Частіше зустрічаються крововиливи I-II ступенів (74,3 %), що відповідає загальним статистичним даним. ВШК I ступеню - це переваж-

4. Застосування етамзилату доведено знижує ризик розвитку ВШК [10], але не поліпшує довгострокові неврологічні наслідки. У дослідженні R.W. Соен висловлюється думка, що концентрація тромбоцитів нижче  $200 \cdot 10^9/\text{л}$  протягом перших трьох діб життя стає підґрунтям для розвитку ВШК. Якщо результати будуть підтвердженні подальшими дослідженнями, то існує можливість застосування переливання тромбоцитарної маси для покращення гемостатичної функції чи в якості активного лікування [3].

5. Застосування охоронного режиму в новонароджених, особливо недоношених дітей, та по можливості, відстрочене транспортування.

6. Своєчасне використання провідних методів хірургічного лікування гідроцефалії.

но доношені діти, серед ВШК II-III ст. не відмічалось достовірної різниці залежно від терміну гестації, ВШК IV ступеню мали лише діти з терміном гестації до 32 тижнів (50 % - 22-28 тижнів, 50% - 29-32 тижні гестації).

4. Найбільш прогностично несприятливі ускладнення, а саме, постгеморагічна неоклюзійна та оклюзійна гідроцефалії, спостерігались переважно після ВШК III ступеню. Постгеморагічна неоклюзійна гідроцефалія превалювала у дітей з терміном гестації 22-28 тижнів і доношених з терміном 37-42 тижні (52,6 %), жодна дитина не потребувала хірургічного втручання, летальність складала 10,5 %. Оклюзійна гідроцефалія була характерною для переважної більшості дітей з терміном гестації 29-32 тижні (57,1 %), всі мали асфіксію при народженні, менінгіт і венрикуліт, 71,4 % з них потребували хірургічного втручання, відмічалась досить висока летальність (57,2 %).

5. Летальність даної групи дітей залишається на високому рівні (14,8%), переважали діти з терміном гестації до 32 тижнів з ВШК III ст., термін перебування у відділенні складав до 5 діб, що говорить про значну важкість стану.

#### Література

1. Шунько ЄС, редактор. Неонатологія: національний підручник. Т 1. Київ; 2014. Розділ 4, Внутрішньошлуночкові, перивентрикулярні (нетравматичні) крововиливи у новонароджених; с. 632-43.
2. Барашнев ЮИ. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях. Акушерство и гинекология. 2000;5:39-42.
3. Михалев ЕИ, Ермоленко СП, Филиппов ГП, Желев ВА, Елизарова МГ. Инструментальные исследования гемостаза у недоношенных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(1):386-7.
4. Калюжка ОО. Перинатальні та гемостазіологічні аспекти внутрішньошлуночкових крововиливів у новонароджених дітей в ранньому неонатальному періоді [автореферат]. Харків: Харківська медична академія післядиплом-

ної освіти; 2006. 22 с.

5. Хромова С.К. Состояние центральной нервной системы и церебральная гемодинамика у доношенных детей первых двух лет жизни, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния [автореферат]. Иваново; 2004. 20с.

6. Семенов ОГ, Иова АС, Шоломов ИА. Основные причины и прогностические критерии неблагоприятных исходов у новорожденных, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010;6(3):658-63.

7. Горовенко НГ, Шунько СС, Россоха ЗІ, Ковальова ОМ, Похилько ВІ. Аналіз внеску поліморфних варіантів генів GSTT1, GSTM1, GSTP1 у розвиток критичних станів та органних дисфункцій у недоношених новонароджених новонароджених з низькою масою тіла. Здоровье женщины. 2010;5:176-9.

8. Горовенко НГ, Россоха ЗІ, Подольська СВ. Роль спадкових факторів у розвитку перинатальної патології новонароджених. Сучасна педіатрія. 2007;1:162-8.

9. Аль-Жайфий Нафиса Хамуд. Клинико-морфологическая характеристика перивентрикулярных поражений мозга у недоношенных детей [автореферат]. Санкт-Петербург; 1995. 23 с.

10. Володин НН, Рогаткин СО. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. Фарматека. 2004;1:72-82.

11. Miller SP, Wu YW, Lee J, Lammer EJ, Iovannisci DM, Glidden DV, et al. Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls. Stroke. 2006;37(11):2678-83. doi: 10.1161/01.STR.0000244810.91105.c9

12. Hirokawa E, Morioka T, Nishio S, Inamura T, Yoshida F, Hikino S, et al. Twin-twin transfusion syndrome and intraventricular hemorrhage followed by hydrocephalus: report of two cases. No To Shinkei. 2001;53(11):1045-9.

13. Koschnitzky JE, Keep RF, Limbrick DD Jr, McAllister JP 2nd, Morris JA, Strahle J, et al. Opportunities in posthemorrhagic hydrocephalus research: outcomes of the Hydrocephalus Association Posthemorrhagic Hydrocephalus Workshop. Fluids Barriers CNS. 2018;15(1):11. doi: 10.1186/s12987-018-0096-3.

### ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ У НОВОРОЖДЁННЫХ: ПРИЧИНЫ, ОСЛОЖНЕНИЯ, МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

*М. Т. Клим\*, Н. В. Кипа, Т. С. Сищенко,  
В. М. Любченко*

Национальная медицинская академия  
последипломного образования имени  
П. Л. Шупика  
(г. Киев, Украина)

КЛПЗ «Черниговская областная детская  
больница»  
(г. Чернигов, Украина)

#### Резюме

**Вступление.** Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) занимают важное место в структуре перинатальных поражений нервной системы у новорождённых детей, особенно среди недоношенных. Знание факторов риска и патогенетических механизмов развития ВЖК, своевременная профилактика, ранняя диагностика и лечение осложнений позволит значительно снизить уровень младенческой смертности и тяжёлых отдалённых неврологических исходов.

**Цель и задания исследования.** Провести ретроспективный анализ медицинской документации среди детей, перенесших ВЖК, для определения основных факторов риска, осложнений для улучшения оказания помощи данной группе больных.

**Материалы и методы исследования.** В основу данной работы положен анализ 148 историй болезни детей, перенесших ВЖК разной степени тяжести по данным нейросонографии и компьютерной томографии головного мозга, которые находились на лечении в Черниговской областной детской больнице за период 2015-2018 гг.

**Результаты исследования.** В статье представлены результаты анализа заболеваемости новорождённых детей с ВЖК в период 2015-2018 годы на базе КЛПУ "Черниговская областная

### INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES OF NEWBORNS, CAUSES, COMPLICATIONS AND PREVENTION METHODS

*М. Т. Klim\*, N. V. Kipa, T. S. Syshchenko,  
V. M. Lyubchenko*

National Medical Academy  
of Postgraduate Education named  
after P. L. Shupik  
(Kiev, Ukraine),  
Chernigiv Oblast  
Children's Hospital  
(Chernigiv, Ukraine)

#### Summary

**Introduction.** Intraventricular hemorrhages (IVH) occupy a prominent place in the structure of perinatal lesions of the nervous system among newborns, especially premature birth. Knowledge of risk factors and pathogenic mechanisms of development of IVH, timely prophylaxis, early diagnostic and treatment of complications will significantly reduce infant mortality and severe distant neurological effects.

**Objective.** Conduct a retrospective analysis of medical records among infants with IVH to determine the main risk factors, complications for improving of medical care to this group of patients.

**Materials and methods.** In the basis of this work is the analysis of 148 stories of disease among children, who had IVH of varying degrees according neurosonography and computed tomography of the brain and were treated at Chernigiv Oblast Children's Hospital during 2015-2018.

**Results.** The article presents the results of the analysis of the morbidity of newborn infants with intraventricular hemorrhages for the period of 2015-2018 on the basis of the Chernigiv Oblast Children's Hospital. The main risk factors were identified. At the forefront are: asphyxia in labor, gestational age (premature infants were 72.3 %), mechanical ventilation with severe parameters, mother's

детская больница". Выделены основные фактора риска. На первый план выходят: асфиксия в родах, гестационный возраст (недоношенные дети составили 72,3 %), проведение искусственной вентиляции лёгких с жёсткими параметрами, инфицирование матери, острая гипоксия в родах, тромбоцитопения. Доказана достоверная связь между сроком гестации и частотой возникновения ВЖК. Среди всех детей, перенёвших ВЖК, преобладают дети со сроком гестации 29-32 недели, трети из которых проводилась искусственная вентиляция лёгких с жёсткими параметрами, но значительно меньший процент из них получили препараты сурфактанта в сравнении с группой 22-28 недель гестации. Это свидетельствует о недостаточном использовании препаратов сурфактанта с профилактической и лечебной целью в данной группе. Чаще всего встречаются ВЖК I – II степени. I степень – в основном доношенные дети, ВЖК IV степени отмечались только у детей со сроком гестации до 32 недель. Дети данной группы имели длительный срок пребывания в отделении интенсивной терапии.

Отдельно рассматривались осложнения и их основные методы лечения. Постгеморрагическая неокклюзионная гидроцефалия отмечалась преимущественно у детей со сроком гестации 22-28 недель и доношенных со сроком 37-42 недели, после ВЖК III степени (52,6 %) никому из детей не потребовалось хирургическое лечение и летальность составила 10,5 %. Окклюзионная гидроцефалия – преимущественное большинство детей со сроком гестации 29-32 недели (57,1 %) после ВЖК III степени (71,4 %), все перенесли асфиксию при рождении, менингит, вентикулит, 71,4 % из них требовали хирургического лечения, отмечалась высокая летальность (57,2 %).

**Выводы.** Учитывая длительное, сложное, затратное лечение, высокую летальность и частоту инвалидизации данной группы детей, основные усилия необходимо направить на профилактику и своевременное хирургическое лечение осложнений.

**Ключевые слова:** новорождённый; недоношенные; внутрижелудочковые кровоизлияния.

**Контактна інформація:**

Клим Михайло Танасійович – лікар вищої категорії, завідувач відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії для новонароджених та недоношених дітей, КЛПЗ «Чернігівська обласна дитяча лікарня» (м. Чернігів, Україна).

**Контактна адреса:** вул. Пирогова. 16. м. Чернігів, 14005, Україна.

**Контактний телефон:** +38(067) 4932166  
**E-mail:** mihaiklim@gmail.com

**Контактная информация:**

Клим Михаил Танасиевич - врач высшей категории, заведующий отделением анестезиологии с койками интенсивной терапии для новорожденных и недоношенных детей, КЛПУ «Черниговская областная детская больница» (г. Чернигов, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Пирогова. 16. г. Чернигов, 14005, Украина.

**Контактный телефон:** +38(067) 4932166  
**E-mail:** mihaiklim@gmail.com

**Contact Information:**

Klim Mikhail – doctor of the highest category, Head of the Department of Anesthesiology with Intensive Beds Therapies for Newborns and Premature Babies, Chernihiv Regional Children's Hospital (Chernigiv, Ukraine).

**Contact Address:** st. Pirogov. 16. Chernigiv, 14005, Ukraine.

**Contact phone:** +38 (067) 4932166

**E-mail:** mihaiklim@gmail.com

УДК: 616.12-008.28-073:612.22-073.763.5-053.31  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.6

ВИКОРИСТАННЯ ЕЛЕКТРОННОЇ  
АУСКУЛЬТАЦІЇ СЕРЦЯ  
У НОВОНАРОДЖЕНИХ  
(ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ)

*В. А. Шелевицька\**, *Т. К. Мавропуло\**,  
*І. В. Шелевицький\*\**

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» \*  
(м. Дніпро, Україна),  
Криворізький економічний інститут Державного вищого навчального закладу «Київський національний економічний університет імені Вадима Гетьмана» \*\*  
(м. Кривий Ріг, Україна)

### Резюме

**Вступ.** Відомо, що належне дослідження аускультативних змін серцевих тонів надає життєво важливу клінічну інформацію, яка може допомогти у діагностиці та лікуванні захворювань серця у новонароджених. Вивчення електронної аускультативної серця були проведені в різних популяціях. Показано, що співвідношення амплітуди першого серцевого тону  $S1$  до амплітуди другого серцевого тону  $S2$  могло б забезпечити неінвазивну оцінку серцевої діяльності. Доведено, що ці показники можуть бути використані для відображення взаємозв'язку між скорочувальною здатністю серця та периферичним опором, а також для оцінки відносного стану робочого навантаження лівого та правого шлуночків.

Основною метою роботи було дослідження показників, що ґрунтуються на відносних значеннях неонатальних електронних фонокардіограм для оцінки відмінностей між ними у новонароджених різного гестаційного віку та для оцінки серцевої функції у новонароджених.

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежені 343 новонароджені дитини гестаційного віку від 26 до 42 тижнів. У групі обстежених дітей не було виявлено пренатально або після народження вад розвитку серця і великих судин, а також не було виявлено патологічних змін за допомогою традиційної аускультативної. Наступні дослідження методом електронної аускультативної були виконані за допомогою цифрового стетоскопу Thinklabs Model ds32a + у п'яти стандартних точках прослуховування. Запис звуку проводився цифровим диктофоном Sony-ICD-UX71. Аналіз отриманих фонокардіограм здійснювався за допомогою розробленої комп'ютерної програми "Hearttone D".

**Результати дослідження.** Вимірювали, обчислювали та аналізували співвідношення амплітуди першого серцевого тону до амплітуди другого тону серця ( $s1\_a\_max / s2\_a\_max$ ), співвідношення ширини першого серцевого тону до ширини другого серцевого тону ( $s1\_width / s2\_width$ ) у новонароджених. Виявлені достовірні відмінності цих показників у новонароджених різного гестаційного віку.

Новонароджені діти з гестаційним віком 33-35 тижнів мали достовірні відмінності показників  $s1\_a\_max / s2\_a\_max$  за наявності відкритої артеріальної протоки. У дітей з відкритою артеріальною протокою значення цього параметра були вищими.

**Висновки.** Існують значні відмінності електронних фонокардіограм новонароджених різних гестаційних вікових груп. Новонароджені діти з гестаційним віком 33-35 тижнів мали достовірні відмінності показників  $s1\_a\_max / s2\_a\_max$  за наявності відкритої артеріальної протоки. Отримані результати доводять необхідність подальших досліджень електронної аускультативної серця для раннього рентабельного скринінгу та контролю перебігу серцево-судинних захворювань у новонароджених дітей.

**Ключові слова:** електронна аускультативна; параметри фонокардіограми; новонароджені різного гестаційного віку.

### Вступ

Аускультативна залишається стандартним методом скринінгової оцінки новонароджених та дітей під час планових обстежень, хоча діагностична значущість цього методу сильно залежить від досвіду лікаря. Комп'ютерний аналіз серцевих звуків, записаних за допомогою електронного стетоскопу, дозволяє розрізнити патологічну та фізіологічну аускультативну картину. Такий підхід дозволяє стандартизувати результати аускультативної та уникнути непотрібних додаткових обстежень.

Доступ до спеціалізованої медичної допомоги в країнах, що розвиваються, утруднений, і, як наслідок, дослідження, яке може безпечно зменшити потребу в такому втручанні, може бути дуже

вигідним. Подібний алгоритм діагностики може бути використаний і в умовах достатніх ресурсів для допомоги медичному персоналу, який не має достатніх навичок кардіологічної діагностики (більшість направлень до кардіологів чи для проведення ехокардіографії є результатом нездатності лікарів загальної практики розрізнити фізіологічні і патологічні серцеві шуми). Спрощення діагностики серцевих шумів може бути використаним також в практиці лікарів-спеціалістів, наприклад, для розмежування дихальних та серцевих шумів, шумів апаратів штучної вентиляції. Тож, автоматизований аналіз і інтерпретація серцевих звуків знаходиться у центрі уваги багатьох досліджень [1, 2].

В порівнянні з ехокардіографічним обстеженням, як золотим стандартом, комп'ютерний алгоритм оцінки даних електронної аускультатії у відношенні патологічних шумів має чутливість 87 %, специфічність 100 %, позитивну прогностичну цінність 100 %, негативну прогностичну цінність 90 % і точність 94 % [1, 3].

Нормальний серцевий звук має виразніші періодичні складові, ніж шум функціонуючої артеріально протоки (ФАП) та шум закриття ФАП. Цю інформацію пропонують використовувати для оцінки ефективності процедури закриття ФАП у недоношених новонароджених [4].

Спектральний аналіз частот серцевих звуків з використанням записів цифрового стетоскопа відрізняється у дітей з та без легеневої гіпертензії [5].

Доведений зв'язок між амплітудою першого тону серця (S1) та скоротливістю міокарда. Так як існує багато факторів, які впливають на абсолютні дані амплітуди звуків серця, запропоновано використання показників співвідношення амплітуди першого тону S1 до амплітуди другого тону серця S2 (S1/S2) і співвідношення тривалості періодів серцевого циклу. Було доведено, що ці показники можуть бути використані для відображення співвідношення між скоротливістю серця і периферичним опором, для оцінки відносного стану навантаження лівого і правого шлуночків [6-9]. В дослідженнях X. Yang, W. Zeng (2010, 2011) було доведено, що показники співвідношення параметрів електронної фонокардіограми розрізняються у дітей різного гестаційного віку та можуть бути використаними для вимірювання та оцінки серцевого резерву у новонароджених (межі нормальних діапазонів можуть бути використаними для відсіву новонароджених, які потребують додаткового консультування) [8, 9].

Тож, основною метою роботи було дослідження показників, що ґрунтуються на відносних значеннях неонатальних електронних фонокардіограм, для оцінки відмінностей між ними у новонароджених різного гестаційного віку та для оцінки серцевої функції у новонароджених.

### Матеріали та методи досліджень

Обстежені 343 новонароджені дитини протягом перших п'яти діб життя. Гестаційний вік становив від 26 до 42 тижнів (розподіл дітей за гестаційним віком відображено в таблицях 1, 2).

Протягом перших 4-х діб життя була проведена доплерехокардіографія, диференційована пульсоксиметрія та електронна аускультатія. Пренатальне ультразвукове дослідження плоду та постнатальна клінічна та ультразвукова оцінка не виявляла ознак будь-яких структурних аномалій серця та великих судин. У групі обстежених дітей не визначалися будь-які патологічні зміни при традиційній аускультатії.

Електронна аускультатія виконувалася цифровим стетоскопом Thinklabs Model ds32a+ у режимі максимального підсилення звуку та звуженого сектора вислуховування. Запис звуку здійснювався на цифровий диктофон Sony-ICD-UX71. Процедура здійснювалася під час сну або за умови відсутності крику та підвищеної рухливості дитини. Аускультатія проводилася у 5 стандартних точках. Тривалість запису у кожній точці становила біля 10-15 секунд для отримання 20-30 серцевих циклів. Аналіз отриманих фонокардіограм здійснювався за допомогою розробленої комп'ютерної програми «Hearttone-D» (розробник Шелевицький І.В.) та включав виділення стабільних фрагментів в точках запису, автоматичне виявлення тонів серця у фрагментах, розрахунок і оцінку параметрів серцевих циклів після ідентифікації серцевих тонів [10]. Аналізувалися співвідношення максимальних по модулю значень амплітуд першого та другого тонів ( $s1\_a\_max/s2\_a\_max$ ) та співвідношення ширини першого та другого тонів ( $s1\_width/s2\_width$ ), зареєстрованих в першій точці вислуховування (було проведено аналіз 1371 записів).

Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

### Результати дослідження та їх обговорення

Значення параметру  $s1\_a\_max/s2\_a\_max$  в обстеженій групі становило  $1,38 \pm 0,028$  (медіана – 1,06), значення 25-го перцентиля – 0,72, 75-го – 1,71. Значення параметру  $s1\_width/s2\_width$  в обстеженій групі становило  $9,38 \pm 0,24$  (медіана – 6,53), значення 25-го перцентиля – 3,79, 75-го – 12,03. Були оцінені співвідношення максимумів першого та другого тонів у першій точці вимірювання у дітей перших чотирьох днів життя з різним гестаційним віком (табл. 1).

Таблиця 1

### Показники співвідношення максимальних по модулю значень амплітуд першого та другого тонів у дітей перших чотирьох днів життя з різним гестаційним віком

№	Гестаційний вік	Кількість вимірів	Співвідношення максимальних по модулю значень амплітуд першого та другого тонів ( $s1\_a\_max/s2\_a\_max$ )			Достовірні відмінності з дітьми різного гестаційного віку (в тижнях). Множинні порівняння, LSD-тест ( $p < 0,05$ )
			Середнє значення	Середнє квадратичне відхилення	Стандартна похибка середнього	
1	26	9	3,524669	1,932397	0,644132	27-42
2	27	24	1,083646	0,885712	0,180795	26, 29-34, 37
3	29	6	2,110377	0,815277	0,332836	26, 27, 36, 38, 40-41
4	30	19	1,913944	1,234242	0,283155	26, 27, 33, 36, 38-41
5	31	24	1,989982	1,153747	0,235508	26, 27, 33, 35, 36, 38-41
6	32	25	2,401682	1,547324	0,309465	26, 27, 34-41



7	33	27	2,615430	1,476019	0,284060	26,27, 30,31, 34-41
8	34	34	1,708537	0,923698	0,158413	26,27, 32,33,36, 38-41
9	35	67	1,499962	1,285374	0,157033	26, 31-33, 38, 40, 41
10	36	59	1,217440	0,754094	0,098175	26, 29-34, 37
11	37	117	1,589922	1,307861	0,120912	26,27,32,33,36, 38-41
12	38	169	1,116841	0,776386	0,059722	26, 29-35, 37, 39
13	39	346	1,342963	0,881066	0,047366	26, 30-34, 37,38, 41
14	40	302	1,221006	0,877124	0,050473	26, 29-35, 37
15	41	137	1,137525	0,733292	0,062649	26, 29-35, 37, 39
16	42	6	1,886845	0,811705	0,331377	26
		1371	1,379234	1,024580	0,027671	

Дослідження X. Yang, W. Zeng (2010) продемонстрували, що показник співвідношення амплітуд першого та другого тонів серця в групі доношених новонароджених (в цілому) був вищим, ніж у недоношених ( $1,25 \pm 1,22$  проти  $1,16 \pm 0,75$ ), але відмінності між ними не були достовірними. Використання статистичного методу множинних порівнянь (LSD-тест) показало наявність відмінностей вказаного співвідношення між дітьми різного гестаційного віку в нашому дослідженні. Найбільша кіль-

кість достовірних відмінностей була зафіксована щодо дітей з гестаційним віком 26, 31-34, 36-41 тижні. Менша кількість відмінностей зафіксована в групах з гестаційним віком 42 тижні, що, можливо, було обумовлено меншою кількістю дітей в групі.

Статистичні відмінності у дітей різних вікових груп також були продемонстровані відносно співвідношення тривалості першого та другого тонів у дітей перших чотирьох днів життя з різним гестаційним віком (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники співвідношення тривалості першого та другого тонів серця у новонароджених перших чотирьох днів життя з різним гестаційним віком**

№	Гестаційний вік	Кількість вимірів	Співвідношення тривалості першого та другого тонів			Достовірні відмінності з дітьми різного гестаційного віку (в тижнях). Множинні порівняння, LSD-тест ( $p < 0,05$ )
			Середнє значення	Середнє квадратичне відхилення	Стандартна похибка середнього	
1	26	9	9,82705	6,94401	2,314672	-
2	27	24	8,32428	10,69684	2,183483	34
3	29	6	6,14912	2,86633	1,170175	34
4	30	19	9,27128	11,14631	2,557139	34
5	31	24	11,93802	17,85276	3,644179	33,36, 41
6	32	25	10,86008	7,33178	1,466356	33, 36
7	33	27	5,31349	3,46887	0,667583	31, 32, 34, 35, 39, 40
8	34	34	15,07644	18,61869	3,193079	27, 29, 30, 33, 35, 40, 41
9	35	67	10,25125	7,79837	0,952723	33, 34, 36
10	36	59	5,93710	4,43784	0,577758	31, 32, 34, 35, 37, 40
11	37	117	8,91973	8,23914	0,761709	34, 36
12	38	169	8,76342	8,47267	0,651744	34, 36
13	39	346	10,09288	9,09482	0,488941	33, 34, 36, 41
14	40	302	9,87301	8,72936	0,502318	33, 34, 36, 41
15	41	137	7,72521	5,76618	0,492638	31, 34, 39, 40
16	42	6	7,88029	6,99036	2,853802	-
		1371	9,37748	8,97395	0,242362	

Достовірні відмінності між групами дітей з різним гестаційним віком також були виявлені, але їх було набагато менше. Найбільша кількість відмінностей характеризувала дітей з гестаційним віком 33, 34, 36 тижнів.

На наступному етапі роботи ми проаналізували показники співвідношення максимумів амплітуди першого та другого тонів у дітей перших чотирьох днів життя з різним гестаційним віком в залежності від стану артеріальної протоки (закрита або відкрита гемодинамічно незначуща/малозначуща) (табл. 3).

Діти гестаційного віку 33-35 тижнів з функціонуючою артеріальною протокою мали достовірно вищі показники співвідношення максимумів амплітуди першого та другого тонів серця, в порів-

нянні з новонародженими з закритою протокою.

В якості прикладу. Було проведено обстеження 10 новонароджених з гестаційним віком 34 тижні на третю добу життя. У 5 дітей функціонуюча артеріальна протока при проведенні ехокардіографічного обстеження не виявлялась. Показник співвідношення максимумів амплітуди першого та другого тонів становив в групі  $1,54 \pm 0,10$  (minimum-maximum – 1,36-1,94). У 5 новонароджених функціонуюча артеріальна протока виявлялась і показник співвідношення максимумів амплітуди першого та другого тонів становив в групі  $2,73 \pm 0,46$  (minimum-maximum – 1,54-3,87). Відмінності між групами були достовірними ( $p = 0,0472$  згідно підрахування критерія Kruskal-Wallis).

Таблиця 3

**Показники співвідношення максимумів амплітуди першого та другого тонів у новонароджених перших чотирьох днів життя з різним гестаційним віком в залежності від стану артеріальної протоки**

№	Гестаційний вік	Артеріальна протока (0 – закрита, 1 – відкрита)	Кількість дітей	Співвідношення максимумів амплітуди першого та другого тонів		
				Середнє	Середнє квадратичне відхилення	Стандартна похибка середнього
1.	26	0	0			
2.	26	1	9	3,711148	2,250996	0,750332
3.	27	0	0			
4.	27	1	24	1,117023	0,855414	0,174611
5.	29	0	0			
6.	29	1	6	2,245703	1,109079	0,452779
7.	30	0	0			
8.	30	1	19	1,502299	0,861413	0,197622
9.	31	0	7	3,628032	1,980633	0,748609
10.	31	1	17	1,492757	0,664340	0,161126
11.	32	0	0			
12.	32	1	25	1,863813	0,795823	0,159165
13.	33	0	9	1,485769*	0,800577	0,266859
14.	33	1	18	2,592245*	1,194470	0,281539
15.	34	0	18	1,352029*	0,424086	0,099958
16.	34	1	16	1,980201*	0,754637	0,188659
17.	35	0	24	0,744199*	0,317183	0,064745
18.	35	1	43	1,799103*	1,345921	0,205251
19.	36	0	20	1,203135	0,481071	0,107571
20.	36	1	39	1,197197	0,828160	0,132612
21.	37	0	86	1,678580	1,294194	0,139557
22.	37	1	31	1,549435	0,644583	0,115771
23.	38	0	121	1,230014	0,804282	0,073117
24.	38	1	48	0,900271	0,472429	0,068189
25.	39	0	212	1,372809	0,767824	0,052734
26.	39	1	134	1,340750	0,701944	0,060639
27.	40	0	164	1,297325	0,763323	0,059605
28.	40	1	138	1,008859	0,442371	0,037657
29.	41	0	80	1,265052	0,891658	0,099690
30.	41	1	57	1,187783	0,623269	0,082554
31.	42	0	4	1,551958	0,686714	0,343357
32.	42	1	2	1,424690	0,548239	0,387663
	All Groups		1371	1,361563	0,899005	0,024280

**Примітка.** \* - наявність достовірних відмінностей показника у дітей одного гестаційного віку ( $p < 0,05$  згідно підрахування критерія Kruskal-Wallis).

Діти гестаційного віку 33-35 тижнів з функціонуючою артеріальною протокою мали достовірно вищі показники співвідношення максимумів амплітуди першого та другого тонів серця, в порівнянні з новонародженими з закритою протокою.

В якості прикладу. Було проведено обстеження 10 новонароджених з гестаційним віком 34 тижні на третю добу життя. У 5 дітей функціонуюча артеріальна протока при проведенні ехокардіографічного обстеження не виявлялась. Показник співвідношення максимумів амплітуди першого та другого тонів становив в групі  $1,54 \pm 0,10$  (minimum-maximum – 1,36-1,94). У 5 новонароджених функціонуюча артеріальна протока виявлялась і показник співвідношення максимумів амплітуди першого та другого тонів становив в групі  $2,73 \pm 0,46$  (minimum-maximum – 1,54-3,87). Відмінності між групами були достовірними ( $p = 0,0472$  згідно підрахування критерія Kruskal-Wallis).

### Висновки

При проведенні електронної аускультатії серця виявлені достовірні відмінності між показниками співвідношення максимумів амплітуди першого та другого тонів серця та співвідношення тривалості першого та другого тонів у новонароджених перших чотирьох днів життя з різним гестаційним віком. Зважаючи на це, оцінка параметрів фонокардіографії у новонароджених дітей повинна проводитись відповідно до гестаційного віку при народженні.

Діти гестаційного віку 33-35 тижнів з функціонуючою артеріальною протокою мали вищі показники співвідношення максимумів амплітуди першого та другого тонів серця, в порівнянні з новонародженими з закритою протокою.

### Перспективи подальших досліджень

Отримані результати доводять необхідність подальших досліджень електронної аускультатії

серця для раннього рентабельного скринінгу та контролю перебігу серцево-судинних захворювань у новонароджених дітей.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту

### Література

1. Lai LS, Redington AN, Reinisch AJ, Unterberger MJ, Schriebl AJ. Computerized Automatic Diagnosis of Innocent and Pathologic Murmurs in Pediatrics: A Pilot Study. *Congenit Heart Dis.* 2016;11(5):386-95. doi: 10.1111/chd.12328.
2. Dwivedi AK, Imtiaz SA, Rodriguez-Villegas E. Algorithms for Automatic Analysis and Classification of Heart Sounds – A Systematic Review. *IEEE Access [Internet].* 2018[cited 2019 Mar 16];7:8316-8345. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/8586788> doi: 10.1109/access.2018.2889437.
3. Fenster ME, Hokanson JS. Heart murmurs and echocardiography findings in the normal newborn nursery. *Congenit Heart Dis.* 2018;13(5):771-5. doi: 10.1111/chd.12651.
4. Po-Hsun S, Jieh-Neng W, Bo-Wei C, Ling-Sheng J, Jhing-Fa W. Auditory-inspired heart sound temporal analysis for patent ductus arteriosus. In: 2013 1st International Conference on Orange Technologies (ICOT). 2013 Mar 12-16; Taiwan. Piscataway, NJ; 2013, p.231-4. doi: 10.1109/icot.2013.6521199.
5. Elgendi M, Bobhate P, Jain S, Guo L, Rutledge J, Coe Y, Zemp R, Schuurmans D, Adataia I. Spectral analysis of the heart sounds in children with and without pulmonary artery hypertension. *Int J Cardiol.* 2014;173(1):92-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.02.025.
6. Xiao S, Guo X, Sun X, Xiao Z. A relative value method for measuring and evaluating cardiac reserve. *Biomed Eng Online [Internet].* 2002[cited 2019 Mar 23];1:6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC149375/> doi: 10.1186/1475-925X-1-6.
7. Wu WZ, Guo XM, Xie ML, Xiao ZF, Yang Y, Xiao SZ. Research on First heart sound and second heart sound amplitude variability and reversal phenomenon-a new finding in athletic heart study. *J Medical and Biological Engineering.* 2009;29(4): 202-5.
8. Yang X, Zeng W. A relative value method for measuring and evaluating neonatal cardiac reserve. *Indian J Pediatr.* 2010;77(6):661-4. doi: 10.1007/s12098-010-0058-5.
9. Yang X, Zeng W. Determination of cardiac reserve in preterm infants. *Turk J Pediatr.* 2011;53(3):308-
10. Shelevytsky I, Shelevytska V, Golovko V, Semenov B. Segmentation and Parametrization of the Phonocardiogram for the Heart Conditions Classification in Newborns. In: *IEEE Second International Conference on Data Stream Mining and Processing.* 2018 Aug 21-25; Lviv. Lviv; p. 430-3. doi: 10.1109/DSMP.2018.8478495.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОННОЙ АУСКУЛЬТАЦИИ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЁННЫХ (ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

*В. А. Шелевицкая, Т. К. Мавропуло, И. В. Шелевицкий*

Государственное учреждение «Днепропетровская  
медицинская академия Министерства  
здравоохранения Украины» \*

(г. Днипро, Украина)

Криворожский экономический институт

Государственного высшего учебного заведения  
«Киевский национальный экономический  
университет имени Вадима Гетьмана» \*\*

(г. Кривой Рог, Украина)

### Резюме

**Вступление.** Известно, что надлежащее исследование аускультативных изменений сердечных тонов предоставляет жизненно важную клиническую информацию, которая может помочь в диагностике и лечении заболеваний сердца у новорождённых. Изучения электронной аускультации были проведены в различных популяциях. Показано, что соотношение амплитуды первого сердечного тона S1 и амплитуды второго сердечного тона S2 могло бы обеспечить неинвазивную оценку сердечной деятельности. Доказано, что эти показатели могут быть использованы для отражения взаимосвязи между сократительной способностью сердца и периферическим сопротивлением, а также для оценки относительного состояния рабочей нагрузки левого и правого желудочков.

Основной целью работы было исследование по-

интересів при підготовці даної статті.

### Джерела фінансування

Дослідження виконано за грантової підтримки  
Grand Challenges Canada.

### USE OF ELECTRONIC CARDIAC AUSCULTATION IN THE NEWBORNS (PRACTICAL ASPECTS)

*V. A. Shelevytska\*, T. K. Mavropulo\*, I. V. Shelevytsky\*\**

State institution  
«Dnipropetrovsk Medical Academy of the  
Ministry of Health of Ukraine» \*

(Dnipro, Ukraine),

Kryvyi Rih economical institute

of «Kyiv state national  
economical university  
of Vadim Getman» \*\*

(Kryvyi Rih, Ukraine)

### Summary

**Intriduction.** Proper investigation of the abnormalities in heart sounds is known to provide vital clinical information that can assist in the diagnosis and management of cardiac conditions in the newborns. Systematic studies were conducted in various populations by using electronic cardiac auscultation and the ratio of the amplitude of first heart sound S1 to the amplitude of second heart sound S2 could provide a non-invasive assessment of cardiac activity. It has been proved that these indicators can be used to reflect the relationship between the cardiac contractility and the peripheral resistance and to evaluate the relative workload status of the left and right ventricles, respectively.

**Objective.** The primary objective of this work was to devise some indicators based on relative values

казателей, основанных на относительных значениях неонатальных электронных фонокардиограмм для оценки различий между ними у новорождённых различного гестационного возраста и для оценки сердечной функции у новорожденных.

**Материалы и методы исследования.** Обследованы 343 новорожденных ребенка гестационного возраста от 26 до 42 недель. В группе обследованных детей пренатально или после рождения не было выявлено пороков развития сердца и крупных сосудов, а также не было выявлено патологических изменений с помощью традиционной аускультации. Последующие исследования методом электронной аускультации были выполнены с помощью цифрового стетоскопа Thinklabs Model ds32a + в пяти стандартных точках прослушивания. Запись звука проводился цифровым диктофоном Sony-ICD-UX71. Анализ полученных фонокардиограмм осуществлялся с помощью разработанной компьютерной программы "Hearttone D".

**Результаты исследования.** Измеряли, вычисляли и анализировали соотношение амплитуды первого сердечного тона к амплитуде второго тона сердца ( $s1\_a\_max / s2\_a\_max$ ), соотношение ширины первого сердечного тона к ширине второго сердечного тона ( $s1\_width / s2\_width$ ) у новорожденных. Были выявлены достоверные различия этих показателей у новорожденных различного гестационного возраста.

Новорожденные дети с гестационным возрастом 33-35 недель имели достоверные отличия показателей  $s1\_a\_max / s2\_a\_max$  при наличии открытого артериального протока. У детей с открытым артериальным протоком значение этого параметра было более высоким.

**Выводы.** Существуют значительные различия электронных фонокардиограмм новорождённых различных гестационных возрастных групп. Новорождённые дети с гестационным возрастом 33-35 недель имели достоверные отличия показателей  $s1\_a\_max / s2\_a\_max$  при наличии открытого артериального протока. Полученные результаты доказывают необходимость дальнейших исследований электронной аускультации для раннего рентабельного скрининга и контроля течения сердечно-сосудистых заболеваний у новорождённых детей.

**Ключевые слова:** электронная аускультация; параметры фонокардиограммы; новорождённые различного гестационного возраста.

**Контактна інформація:**

**Мавропуло Тетяна Карлівна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро, Україна).  
**Контактна адреса:** вул. Володарського, 125, м. Дніпро, 49037, Україна  
**Контактний телефон:** +38 (050) 321 42 08  
**e-mail:** mavropulotk@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>  
**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

**Контактная информация:**

**Мавропуло Татьяна Карловна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепр, Украина).  
**Контактный адрес:** ул. Володарского, 125, г. Днепр, 49037, Украина.  
**Контактный телефон:** +38 (050) 321 42 08  
**e-mail:** mavropulotk@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>  
**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

**Contact Information:**

**Mavropulo Tatiana** – MD, Professor, Professor of Pediatric and Neonatology Department at the SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine» (Dnipro, Ukraine).  
**Contact address:** ul. Volodarsky, 125, Dnepro, 49037, Ukraine.  
**Contact phone:** +38 (050) 321 42 08  
**e-mail:** mavropulotk@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>  
**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

УДК: 616.61-008.64-053.32:618.3  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.7

## ГОСТРЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: ПЕРИНАТАЛЬНІ ЧИННИКИ РИЗИКУ

**А. В. Фрунза**

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»  
(м. Чернівці, Україна)

### Резюме

**Вступ.** Гостре пошкодження нирок (ГПН) є одним з найбільш загрозливих проявів синдрому поліорганної недостатності у новонароджених критично хворих дітей, особливо за умов їх передчасного народження. Частота діагностування ГПН у пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених складає від 18 до 70 %. ГПН у новонароджених дітей асоціюється з високим ризиком смертності, тривалою госпіталізацією, несприятливими ранніми та пізніми наслідками.

**Мета дослідження.** Встановити перинатальні чинники ризику формування ГПН у критично хворих передчасно народжених дітей.

**Матеріали та методи дослідження.** Проведено ретроспективний аналіз даних обмінних карт вагітних, історій пологів та історій розвитку новонароджених у 46 критично хворих передчасно народжених дітей з оцінкою за модифікованою шкалою NEOMOD більше 7 балів. I групу дослідження склали 23 дітей з ознаками ГПН, II групу дослідження – 23 дітей без ознак ГПН. Діагностика ГПН у новонароджених проведена згідно рекомендацій міжнародної групи експертів *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* з модифікацією J. G. Jetton та D. J. Askenazi (2015). Для встановлення зв'язку між перинатальними чинниками ризику та формуванням ГПН у дітей здійснено логістичний регресійний аналіз з розрахунком коефіцієнту співвідношення шансів (КСШ) та його 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ).

**Результати дослідження.** У ході дослідження не встановлено статистичної значимості жодного окремого несприятливого фактора анамнезу, соматичної та гінекологічної патології у матері щодо формування ГПН у передчасно народжених дітей, але відмічено тенденції до більшої частоти їх народження від матерів із віком старше 35 років, при неплідді та серцево-судинній патології у матері.

Розвиток ГПН у передчасно народжених дітей асоційований з наявністю загрози мимовільного викидню (КСШ 4,68; 95 % ДІ 1,28-16,98,  $p=0,0189$ ) й загрози передчасних пологів (КСШ 5,64; 95 % ДІ 1,31-24,32,  $p=0,0203$ ), анемії у матері (КСШ 5,31; 95 % ДІ 1,49-18,84,  $p=0,0097$ ), а також, відсутністю антенатальної профілактики респіраторного дистрес-синдрому (КСШ 4,68; 95 % ДІ 1,29-16,98,  $p=0,0189$ ).

Продемонстровано статистично значимі асоціації ГПН у дітей, які народилися раніше фізіологічного терміну гестації, з внутрішньочерепними крововиливами (КСШ 5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p=0,0451$ ), раннім неонатальним сепсисом (КСШ 5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p=0,0451$ ), анемією (КСШ 6,75; 95 % ДІ 1,26-36,03,  $p=0,0254$ ), геморагічним синдромом (КСШ 5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p=0,0451$ ) та зниженою толерантністю до їжі (КСШ 3,56; 95 % ДІ 1,05-12,05,  $p=0,0417$ ).

Встановлено статистично значимі асоціації формування ГПН у критично хворих передчасно новонароджених дітей з призначенням свіжозамороженої плазми (КСШ 5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p=0,0451$ ), еритроцитів (5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p=0,0451$ ), петльових діуретиків (5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p=0,0451$ ) та антибактеріальних препаратів групи карбапенемів (5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p=0,0451$ ).

**Висновки.** Формування ГПН у критично хворих передчасно народжених дітей має мультифакторну етіологію, яка більше пов'язана з несприятливим перебігом гестаційного періоду, відсутністю антенатальної стероїдної профілактики респіраторного дистрес-синдрому, розвитком поліорганної недостатності після народження та застосуванням потенційно нефротоксичного лікувального комплексу. Подальші дослідження нададуть можливість створити комплексний алгоритм прогнозування розвитку ГПН у пацієнтів відділень інтенсивної терапії з урахуванням можливих перинатальних чинників ризику.

**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок; передчасно народжені діти; чинники ризику; відношення шансів.

### Вступ

Гостре пошкодження нирок (ГПН) є одним з найбільш загрозливих проявів синдрому поліорганної недостатності (СПОН) у новонароджених критично хворих дітей, особливо за умов їх передчасного народження [1-4]. За даними різних дослідників, частота діагностування ГПН у пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) складає від 18 до 70 % [3, 5-7]. ГПН у новонароджених дітей асоціюється з високим ризиком смертності, тривалою госпіталізацією, несприятливими ранніми та пізніми наслідками

[7-9].

Необхідно відмітити відсутність консенсусу щодо діагностики ГПН саме у когорті передчасно народжених дітей, особливо з малою та екстремально малою масою тіла (ЕММТ) при народженні. Результати дослідження Daga A. та співав. (2017) показали, що у групі дітей з ЕММТ більшою чутливістю щодо визначення ГПН є використання критеріїв pRIFLE (pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage), порівняно з критеріями AKIN (Acute Kidney Injury Network) [5].

За даними сучасних епідеміологічних дослі-

джен, формування ГПН у передчасно народжених дітей тісно асоційоване з малим терміном гестації, малою масою тіла при народженні, розвитком респіраторного дистрес-синдрому (РДС), гемодинамічно значимою відкритою артеріальною протокою, артеріальною гіпотензією, а також пізнім початком сепсису [6, 5, 10, 11]. Суттєвим несприятливим впливом на становлення ренальних функцій у передчасно народжених дітей є призначення нестероїдних протизапальних препаратів [5], сечогінних препаратів та препаратів позитивної інотропної дії [6, 11].

Результати мультицентрового дослідження Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN) із залученням 24 неонатальних центрів та включенням 2000 неонатальних пацієнтів усіх гестаційних когорт засвідчили, що високі шанси розвитку ГПН спостерігаються у критично хворих новонароджених, які потребували проведення реанімаційних заходів із застосуванням адреналіну, при розвитку гіпербілірубінемії, наявності вроджених дефектів метаболізму та хірургічної патології, а також, при необхідності раннього транспортування у інші заклади [7].

Мета дослідження: встановити перинатальні чинники ризику формування ГПН у критично хворих передчасно народжених дітей.

Матеріали та методи дослідження: проведено ретроспективний аналіз даних обмінних карт вагітних (Ф № 113/о), історій пологів (Ф № 096/о) та історій розвитку новонароджених (Ф № 112/о) у 46 передчасно народжених дітей, які отримували лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених МКМУ «Клінічний пологовий будинок №2» м. Чернівці за період 2015-2017 років.

Оцінка ступеня тяжкості («критичності») порушень загального стану новонароджених впродовж раннього неонатального періоду проведена за допомогою модифікованої шкали NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction) [12]. Стан усіх дітей впродовж раннього неонатального періоду був розцінений як вкрай важкий з оцінкою ступеня тяжкості за шкалою NEOMOD більше 7 балів.

Групи дослідження сформовано з урахуванням наявності проявів ГПН: I групу дослідження склали 23 передчасно народжених дітей з проявами ГПН на першому тижні життя, II групу дослідження – 23 новонароджених без ознак ГПН.

Діагностика ГПН у передчасно народжених дітей проведено згідно рекомендацій міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes з модифікацією J. G. Jetton та D. J. Askenazi [13], а саме, збільшення рівня креатиніну сироватки крові більш ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох вимірювань, проведених з інтервалом 48 годин, та/або рівня погодинного діурезу менше 0,5 мл/кг/годину протягом 6 годин. Ідентифікацію критеріїв ГПН у новонароджених проведено після перших 24 годин життя.

Критерії включення: термін гестації менше 37 тижнів та більше 22 тижнів, маса тіла менше 2500 г та більше 500 г, максимальна оцінка за шкалою

NEOMOD більше 7 балів. Критерії виключення: термін гестації більше 37 тижнів, маса тіла більше 2500 г, максимальна оцінка за шкалою NEOMOD менше 7 балів, наявність вроджених вад розвитку сечової системи, смерть на першому тижні життя.

Для статистичного аналізу результатів використано ліцензовані програми Statistica (StatSoft Inc., Version 10) та MedCalc Software (Version 16.1). Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначалася за методом кутового перетворення Фішера « $\chi$ ». При відсутності нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка  $< 0,05$  при  $n < 30$ ) застосовано непараметричні методи статистики з визначенням медіани (Me) й інтерквартильного розмаху [Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль]. Для порівняння двох вибірок з ненормальним розподілом використовували непараметричний Mann-Whitney U test. Різницю параметрів вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

Для встановлення зв'язку між перинатальними чинниками ризику та формуванням ГПН у передчасно народжених дітей здійснено логістичний регресійний аналіз з розрахунком коефіцієнту співвідношення шансів (КСШ) та його 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ). Результати вважали статистично значимими, якщо значення ДІ не містили «1».

Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Вишого державного навчального закладу України «Буквинський державний медичний університет».

Результати дослідження. Враховуючи основні загальноприйняті критерії діагностики ГПН [13], у 11 дітей (47,8 %) I групи дослідження дана патологія встановлена відповідно до зниження рівня погодинного діурезу, у 7 дітей (30,4 %) – патологічного підвищення сироваткового креатиніну, у 5 дітей (21,8 %) – поєднання обох критеріїв.

Встановлено, що групи дослідження були співставними щодо терміну гестації та антропометричних показників при народженні. Так, середній термін гестації у дітей I групи дослідження склав 31,9 тижнів [29,0; 34,0], у дітей II групи – 31,6 тижнів [30,0; 33,0],  $p > 0,05$ . Середня маса тіла при народженні відповідно до груп дослідження склала 1647,1 г [1200,0; 2300,0] та 1503,3 [1300,0; 1800,0],  $p > 0,05$ ; довжина тіла – відповідно 41,1 см [38,0; 45,0] та 41,3 см [38,0; 44,0],  $p > 0,05$ . Слід зауважити, що ГПН найчастіше формувалося у передчасно народжених дітей жіночої статі, які у I групі дослідження склали 60,9 % випадків, у II групі – 30,4 % випадків,  $p = 0,04$ .

За нашими дослідженнями аналіз особливостей анамнезу, соматичної та гінекологічної патології у матерів дітей груп дослідження не встановив жодного статистично значимого чиннику ризику формування ГПН у критично хворих передчасно народжених дітей (табл. 1). Отримані результати є співставними з даними інших дослідників, які засвідчують відсутність статистичної значимості окремих нозологічних одиниць у матерів щодо підвищення ризику розвитку тяжкої ренальної дисфункції у новонароджених [6, 7].

Таблиця 1

Показник	I група (n=23)	II група (n=23)
Дані анамнезу:		
Міські мешканки	15 (65,2)	13 (56,5)
Сільські мешканки	8 (34,8)	10 (43,5)
Паритет вагітності 1	10 (43,5)	8 (34,8)
Паритет вагітності $\geq 2$	13 (56,5)	14 (60,9)
Паритет пологів 1	12 (52,2)	10 (43,5)
Паритет пологів $\geq 2$	11 (47,8)	13 (56,5)
Вік матері $\leq 17$ років	1 (4,3)	1 (4,3)
Вік матері $\geq 35$ років	5 (21,7)	3 (13,0)
Обтяжений акушерський анамнез:		
Непліддя	7 (30,4)	2 (8,7)
Мимовільні викидні	4 (17,49)	3 (13,0)
Штучні переривання вагітностей	1 (4,3)	1 (4,3)
Завмерла вагітність	1 (4,3)	1 (4,3)
Вроджені вади розвитку у дітей	1 (4,3)	1 (4,3)
Передчасне народження	1 (4,3)	1 (4,3)
Мертвонародження	1 (4,3)	1 (4,3)
Постнатальна смертність	1 (4,3)	1 (4,3)
Позаматкова вагітність	1 (4,3)	1 (4,3)
Соматична патологія:		
Патологія сечової системи	6 (26,1)	5 (21,7)
Патологія травної системи	2 (8,7)	2 (8,7)
Патологія дихальної системи	2 (8,7)	1 (4,3)
Патологія серцево-судинної системи	14 (60,9)	11 (47,8)
Патологія ендокринної системи	5 (21,7)	4 (17,4)
Носійство умовно-патогенної мікрофлори:		
цитомегаловірусу	1 (4,3)	1 (4,3)
уреаплазми	1 (4,3)	-
вірусу простого герпесу	1 (4,3)	-
хламідії	1 (4,3)	-
стафілококу	1 (4,34)	-
Гінекологічна патологія	5 (21,7)	3 (13,0)

Але необхідно відмітити тенденції до більшої частоти формування ГПН у передчасно народжених дітей від матерів із віком старше 35 років (21,7 та 13,0 %,  $p>0,05$ ), за умов обтяженого акушерського анамнезу – наявності непліддя (30,4 та 8,7 %,  $p>0,05$ ), а також, серцево-судинної патології у матері (60,9 та 47,8 %,  $p>0,05$ ). За даними Саврун Т. І. та співав. (2017) у матерів передчасно народжених ді-

тей, у яких розвинулося ГПН на першому тижні життя, відмічалася статистично значимо більша частота комплексу соматичних захворювань, у тому числі, патології серцево-судинної системи, хронічних захворювань органів дихання та сечової системи [1].

Результати оцінки особливостей перебігу даної вагітності та пологів у матерів груп дослідження представлено у таблиці 2.

Таблиця 2

### Особливості перебігу вагітності та пологів у матерів дітей груп дослідження, n (%)

Показник	I група (n=23)	II група (n=23)
Перебіг даної вагітності:		
Загроза мимовільного викидню	13 (56,5)*	5 (21,7)
Загроза передчасних пологів	10 (43,5)*	3 (13,0)
Прееклампсія легкого ступеня	3 (13,0)	-
Прееклампсія тяжкого ступеня	3 (13,0)	1 (4,3)
Анемія вагітних	15 (65,2)*	6 (26,1)
Багатоводдя	4 (17,4)	-
Маловоддя	4 (17,4)	3 (13,0)
Вагініт	6 (26,1)	4 (17,4)
Гестаційний пієлонефрит	2 (8,7)	1 (4,3)
СЗРП I ст.	4 (17,4)	1 (4,3)
СЗРП II ст.	3 (13,0)	1 (4,3)
СЗРП III ст.	6 (26,1)*	1 (4,3)
Перебіг даних пологів:		

Продовження таблиці 2

Дистрес плода у пологах, що загрожує життю	9 (39,1)*	3 (13,0)
Ургентний кесарський розтин	13 (56,5)*	7 (30,4)
Передчасне відшарування плаценти	7 (30,4)	3 (13,0)
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	3 (13,0)	7 (30,4)
Вакуум-екстракція плода	1 (4,3)	-
Обвиття пуповиною	1 (4,3)	-
Випадіння петель пуповини	2 (8,7)	-
Меконіальні навколоплідні води	1 (4,3)	1 (4,3)
Сідничне передлежання плода	1 (4,3)	1 (4,3)
Нижнє передлежання плода	1 (4,3)	1 (4,3)
Поперечне положення плода	1 (4,3)	-
Відсутність антенатальної профілактики РДС	13 (56,5)*	5 (21,7)
стафілококу	1 (4,34)	-
Гінекологічна патологія	5 (21,7)	3 (13,0)

**Примітка:** \* - статистично значима різниця між групами дослідження,  $p < 0,05$ .

У ході дослідження встановлено статистично значимі асоціації формування ренальної патології тяжкого ступеня у передчасно народжених дітей з наявністю загрози мимовільного викидню (КСШ 4,68; 95 % ДІ 1,28-16,98,  $p = 0,0189$ ) й загрози передчасних пологів (КСШ 5,64; 95 % ДІ 1,31-24,32,  $p = 0,0203$ ) у вагітних. Розвиток ГПН у дітей, які народилися передчасно, також пов'язаний з наявністю у матері анемії, що підтверджено КСШ 5,31 (95 % ДІ 1,49-18,84,  $p = 0,0097$ ). Слід зазначити статистично значиму різницю частоти діагностики синдрому затримки розвитку плода (СЗРП) III ступня у матерів I групи дослідження, порівняно з матерями II групи (26,1 та 4,3 %,  $p = 0,0175$ ), та виражені тенденції до більшої частоти розвитку прееклампсії тяжкого ступеня (відповідно 13,0 та 4,3 %). За даними Peticó N. та співав. (2018) внутрішньоутробна затримка розвитку плода асоціюється з несприятливим розвитком нефронів [14].

У I групі дослідження, діти якої мали прояви тяжкої ренальної дисфункції, порівняно з II групою, виявлена статистично значимо більша частота пологорозршення на фоні дистресу плода у пологах, який загрожує життю (39,1 та 13,0%,  $p = 0,0007$ ), та проведення ургентного кесарева розтину за комплексними показниками (відповідно 56,5 та 30,4 %,  $p = 0,0007$ ). Результати дослідження

Daga A. та співав. (2017) також засвідчили тісний зв'язок формування ГПН у дітей з ЕММТ та проведенням кесарева розтину (КСШ 5,56; 95% ДІ 1,54-20,06) [5-]. За даними Charlton J. R. та співав. (2019) проведення планового кесарева розтину було пов'язано з меншою ймовірністю формування ГПН у новонароджених (КСШ 0,6; 95% ДІ 0,5-0,8,  $p < 0,001$ ) [7].

Необхідно відмітити статистично значиму асоціацію формування ГПН у критично хворих передчасно народжених дітей з відсутністю антенатальної профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС), про що свідчив КСШ 4,68 (95 % ДІ 1,29-16,98,  $p = 0,0189$ ). Отримані нами дані підтверджують дані групи авторів на чолі з Charlton J. R., які засвідчили асоціацію низького ризику формування ГПН у новонароджених дітей та призначення антенатальної стероїдної профілактики вагітним (КСШ 0,6; 95 % ДІ 0,4-0,9,  $p < 0,01$ ). Експериментальні дослідження демонструють, що стероїдна терапія у вагітних тварин підвищує середній артеріальний тиск, нирковий кровоплин та, відповідно, швидкість клубочкової фільтрації у новонароджених [7].

Результати вивчення особливостей перебігу основної та супутньої патології, а також ускладнень у дітей групи дослідження продемонстровано у таблиці 3.

Таблиця 3

**Структура основної, супутньої патології та ускладнень у дітей груп дослідження у ранньому неонатальному періоді, n (%)**

Показник	I група (n=23)	II група (n=23)
Хвороба гіалінових мембран	16 (69,6)	11 (47,8)
Важка асфіксія при народженні	8 (34,8)	7 (30,4)
Помірна асфіксія при народженні	7 (30,4)	5 (21,7)
ВШК	8 (34,8)*	2 (8,7)
Ранній неонатальний сепсис	8 (34,8)*	2 (8,7)
Вроджена пневмонія	1 (4,3)	-
Синдром аспірації меконію	1 (4,3)	1 (4,3)
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	15(65,2)	12 (52,2)
Серцево-судинна недостатність	9 (39,1)*	3 (13,0)
Пневмоторакс	1 (4,3)	-
Гідроторакс	1 (4,3)	-



## Продовження таблиці 3

Анемія	9 (39,1)*	2 (8,7)
Геморагічний синдром	8 (34,8)*	2 (8,7)
Синдром зниженої харчової толерантності	16 (69,6)*	9 (39,1)
Некротичний ентероколіт	4 (17,4)	2 (8,7)
Неонатальна жовтяниця	5 (21,7)	3 (13,0)

**Примітка:** \* - статистично значима різниця між групами дослідження,  $p < 0,05$ .

Статистичний аналіз отриманих результатів надав змогу встановити асоціації між розвитком ренальної дисфункції тяжкого ступеня у дітей, які народилися раніше фізіологічного терміну гестації, та формуванням внутрішньочерепних крововиливів (ВШК), про що свідчив КСШ 5,6 (95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ). Результати дослідження Stoops С. та співав. (2018) засвідчили статистично значиму залежність між формуванням ГПН у передчасно народжених дітей з гестаційним віком  $\leq 31$  тиждень та масою тіла  $\leq 1200$  г з розвитком ВШК II ступеня (коефіцієнт відносного ризику 3,55; 95 % ДІ 1,39-9,07) та ВШК III ступеня та вище (коефіцієнт відносного ризику 4,34; 95 % ДІ 1,43-13,21) [15].

У критично хворих передчасно народжених дітей також виявлено статистично значимі асоціації між ГПН та раннім неонатальним сепсисом (КСШ 5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ). За даними Daga A. та співав. (2017), у новонароджених з ЕММТ встановлено тісний зв'язок між форму-

ванням ГПН та розвитком пізнього неонатального сепсису (КСШ 12,54; 95 % ДІ 3,88-40,49) [5]. Дослідження Weintraub A. S. та співав. (2016) показали, що ранній неонатальний сепсис у дітей, які народилися раніше 30 тижнів гестації, є чинником ризику щодо формування ГПН у пізньому неонатальному періоді [10].

Слід відмітити статистично значимий зв'язок розвитку ГПН у передчасно народжених дітей з анемією (КСШ 6,75; 95 % ДІ 1,26-36,03,  $p = 0,0254$ ) та геморагічним синдромом (КСШ 5,6; 95% ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ), а також, зниженою толерантністю до їжі (КСШ 3,56; 95 % ДІ 1,05-12,05,  $p = 0,0417$ ).

За даними літератури, суттєве значення щодо розвитку ренальної дисфункції у пацієнтів відділень інтенсивної терапії усіх вікових груп мають терапевтичні втручання та медикаментозна корекція, частота яких у дітей груп дослідження представлена у таблиці 4.

## Таблиця 4

## Частота терапевтичних втручань та медикаментозного лікування у дітей груп дослідження, n (%)

Показник	I група (n=23)	II група (n=23)
Штучна вентиляція легень	23 (100)	23 (100)
Препарати сурфактанту	16 (69,6)	11 (47,8)
Інфузійна терапія	23 (100)	23 (100)
Фототерапія	5 (21,7)	3 (13,0)
Препарати інотропної дії	9 (39,1)*	3 (13,0)
Свіжозаморожена плазма	8 (34,8)*	2 (8,7)
Еритроцити	8 (34,8)*	2 (8,7)
Петльові діуретики	8 (34,8)*	2 (8,7)
Протисудомні засоби	8 (34,8)*	2 (8,7)
Цефалоспорини III генерації	11 (47,8)	7 (30,4)
Карбапенеми	8 (34,8)*	2 (8,7)
СЗРП II ст.	3 (13,0)	1 (4,3)
СЗРП III ст.	6 (26,1)*	1 (4,3)

**Примітка:** \* - статистично значима різниця між групами дослідження,  $p < 0,05$ .

Результати проведених нами досліджень засвідчили наявність статистично значимих асоціацій між розвитком ГПН у критично хворих новонароджених дітей та призначенням свіжозамороженої плазми (КСШ 5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ), еритроцитів (5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ) та петльових діуретиків (5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ), а також антибактеріальних препаратів групи карбапенемів (5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ). Необхідно відмітити більшу частоту призначення препаратів позитивної інотропної дії на тлі проявів серцево-судинної недостатності у передчасно народжених дітей I групи

дослідження, порівняно з II групою дослідження (39,1 проти 13,0 %,  $p = 0,003$ ). Результати наших досліджень співзвучні з даними Daga A. та співав. (2017), які показали статистично значиму асоціацію між формуванням ГПН у дітей з ЕММТ та застосуванням препаратів вазопресорної дії (КСШ 3,25; 95 % ДІ 1,14-9,23) [5], а також Elmas A. T. та співав. (2018) [6]. Група дослідників під керівництвом Lee C.-C. (2017) також продемонстрували асоціацію між розвитком ГПН у дітей з ЕММТ та застосуванням інотропних препаратів (КСШ 2,6; 95 % ДІ 1,31-5,21,  $p = 0,006$ ) [11].

Результати досліджень, які представлені

Charlton J. R. та співав. (2019), засвідчили проти-лежні дані – меншу ймовірність формування ГПН у критично хворих дітей, народжених у терміні гестації 22-28, 29-35 та більше 36 тижнів гестації, за умов призначення антимікробних препаратів, метилксантинів, діуретиків та вазопресорів. Автори пояснюють дані результати «класифікаційною упередженістю», тобто отриманням нефротоксичних препаратів новонародженими перед діагностикою ГПН [6].

Таким чином, формування ГПН у критично хворих передчасно народжених дітей має мультифакторну етіологію, яка більше пов'язана з несприятливим перебігом гестаційного періоду, відсутністю антенатальної стероїдної профілактики РДС, розвитком поліорганної недостатності після народження та застосуванням потенційно нефротоксичного лікувального комплексу.

### Висновки

1. У ході дослідження не встановлено статистичної значимості жодного окремого несприятливого фактора анамнезу, соматичної та гінекологічної патології у матері щодо формування ГПН у передчасно народжених дітей, але відмічено тенденції до більшої частоти їх народження від матерів із віком старше 35 років, при неплідді та серцево-судинній патології у матері.

2. Розвиток ГПН у передчасно народжених дітей асоційований з наявністю загрози мимовільного викидню (КСШ 4,68; 95 % ДІ 1,28-16,98,  $p=0,0189$ ) й загрози передчасних пологів (КСШ 5,64; 95 % ДІ 1,31-24,32,  $p = 0,0203$ ), анемії у матері (КСШ 5,31; 95 % ДІ 1,49-18,84,  $p = 0,0097$ ), а також, відсутністю антенатальної профілактики респіраторного дистрес-синдрому (КСШ 4,68; 95% ДІ 1,29-16,98,  $p = 0,0189$ ).

3. Продемонстровано статистично значимі асо-

ціації ГПН у дітей, які народилися раніше фізіологічного терміну гестації, з внутрішньочерепними крововиливами (КСШ 5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ), раннім неонатальним сепсисом (КСШ 5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ), анемією (КСШ 6,75; 95 % ДІ 1,26-36,03,  $p = 0,0254$ ), геморагічним синдромом (КСШ 5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ) та зниженою толерантністю до їжі (КСШ 3,56; 95 % ДІ 1,05-12,05,  $p = 0,0417$ ).

4. Встановлено статистично значимі асоціації формування ГПН у критично хворих передчасно новонароджених дітей з призначенням свіжозамороженої плазми (КСШ 5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ), еритроцитів (5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ), петльових діуретиків (5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ) та антибактеріальних препаратів групи карбапенемів (5,6; 95 % ДІ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ).

**Перспективи подальших досліджень** передбачають продовження вивчення питань епідеміології та визначення чинників ризику ГПН у передчасно народжених дітей на основі проведення багатоцентрових досліджень із залученням великої кількості пацієнтів та створення комплексної моделі прогнозування тяжкої ренальної дисфункції у пацієнтів ВІГН з визначенням «червоних прапорців», особливо корисних для лікарів практичної медицини.

### Конфлікт інтересів

Ми підтверджуємо, що фактичний або потенціальний конфлікт інтересів у відношенні до даної публікації відсутній.

### Джерела фінансування

Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

### Література

1. Саврун ТІ, Кочерга ЗР, Чекотун ТВ, Биковська ОА, Кислова ЮО. Дослідження гострого ураження нирок у передчасно народжених новонароджених, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії. Світ медицини та біології. 2017;4:71-6. doi: 10.26724/2079-8334-2017-4-62-71-76
2. Arcinue R, Kantak A, Elkhwad M. Acute kidney injury in ELBW infants (< 750 grams) and its associated risk factors. J Neonatal Perinatal Med. 2015;8(4):349-57.
3. El-Gamasy MA, Nassar MAE. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in newly born infants with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). A single center experience. International Journal of Research Studies in Medical and Health Sciences. 2017;2(12):4-11.
4. Ghobrial E, Elhouchi S, Eltatawy S, Beshara L. Risk factors associated with acute kidney injury in newborns. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018;(1):81-7.
5. Daga A, Dapaah-Siakwan F, Rajbhandari S, Arevalo C, Salvador A. Diagnosis and risk factors of acute kidney injury in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(3):258-63. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.08.002>
6. Elmas AT, Tabel Y, Özdemir R. Risk factors and mortality rate in premature babies with acute kidney injury. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(7):e22441. doi: 10.1002/jcla.22441
7. Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, Brophy PD, D'Angio C, Fuloria M. et al. Incidence and risk factors of early onset neonatal AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:184-95. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03670318>
8. Stojanović V, Barišić N, Radovanović T, Bjelica M, Milanović B, Doronjski A. Acute kidney injury in premature newborns - definition, etiology, and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(10):1963-70.
9. Pradhan DD, Meher BK, Panda SK, Samal D. Prevalence and factors affecting prognosis in neonates with acute kidney injury in a neonatal intensive care unit. *J Clin Neonatol.* 2018; 7:237-42.
10. Weintraub AS, Connors J, Carey A, Blanco V, Green RS. The spectrum of onset of acute kidney injury in premature infants less than 30 weeks gestation. *J Perinatol.* 2016;36(6):474-80. doi: 10.1038/jp.2015.217
11. Lee C-C, Chan O-W, Lai M-Y, Hsu K-H, Wu T-W, Lim W-H et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. *PLoS ONE.* 2017;12(11):e.0187764. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187764>
12. Cetinkaya M, Koksall N, Ozkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *Am J Crit Care.* 2012;21(5):328-37. doi: 10.4037/ajcc2012312
13. Selewski D, Charlton J, Jetton J, Guillet R, Mhanna M, Askenazi D, Kent A. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics.* 2015;136(2):463-73. doi: 10.1542/peds.2014-3819
14. Perico N, Askenazi D, Cortinovis M, Remuzzi G. Maternal and environmental risk factor for neonatal AKI and its long-term consequences. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(11):688-703. doi: 10.1038/s41581-018-0054-y
15. Stoops C, Sims B, Griffin R, Askenazi DJ. Neonatal acute kidney injury and the risk of intraventricular hemorrhage in the very low birth weight infant. *Neonatology.* 2016;110(4):307-12. doi: 10.1159/000445931

**ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК  
У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ:  
ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА**

*A. V. Frunza*

**Высшее государственное учебное заведение  
Украины «Буковинский государственный  
медицинский университет»  
(г. Черновцы, Украина)**

**Резюме**

**Вступление.** Острое повреждение почек (ОПП) является одним из наиболее угрожающих проявлений синдрома полиорганной недостаточности у новорождённых критически больных детей, особенно при условии их преждевременного рождения. Частота диагностирования ОПП у пациентов отделений интенсивной терапии новорождённых составляет от 18 до 70%. ОПП у новорождённых детей ассоциируется с высоким риском смертности, длительной госпитализацией, неблагоприятными ранними и поздними последствиями.

**Цель исследования.** Установить перинатальные факторы риска формирования ОПН у критически больных преждевременно рождённых детей.

**Материалы и методы исследования.** Проведён ретроспективный анализ данных обменных карт беременных, историй родов и историй развития новорождённых у 46 критически больных преждевременно рождённых детей с оценкой по модифицированной шкале NEOMOD более 7 баллов. I группу исследования составили 23 новорождённых с признаками ОПП, II группу исследования - 23 новорождённых без признаков ОПП. Диагностика ОПП у новорождённых проведена согласно рекомендациям международной группы экспертов Kidney Disease: Improving Global Outcomes с модификацией J. G. Jetton и D. J. Askenazi (2015). Для установления связи между перинатальными факторами риска и формированием ОПП у детей проведён логистический регрессионный анализ с расчётом коэффициента соотношения шансов (КСШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ).

**Результаты исследования.** В ходе исследования не установлено статистической значимости ни одного отдельного неблагоприятного фактора анамнеза, соматической и гинекологической патологии у матери относительно формирования ОПП у преждевременно рождённых детей, но отмечены тенденции к большей частоте их рождения от матерей с возрастом старше 35 лет, при бесплодии и сердечно-сосудистой патологии у матери.

Развитие ОПП у преждевременно рождённых детей ассоциировано с наличием угрозы самопроизвольного выкидыша (КСШ 4,68; 95% ДИ 1,28-16,98,  $p = 0,0189$ ) и угрозы преждевременных родов (КСШ 5,64; 95% ДИ 1,31-24,32,  $p = 0,0203$ ), анемии у матери (КСШ 5,31; 95% ДИ 1,49-18,84,  $p = 0,0097$ ), а также отсутствием антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома

**ACUTE KIDNEY INJURY  
IN PRETERM NEONATES: PERINATAL  
RISK FACTORS**

*A. V. Frunza*

**Higher State Educational  
Establishment of Ukraine  
«Bukovinian State Medical University»  
(Chernivtsi, Ukraine)**

**Summary**

**Introduction.** Acute kidney injury (AKI) is the most threatening sign of the syndrome of multiple organ failure in critically sick neonates, especially under conditions of their preterm birth. The frequency of AKI diagnosis among patients at neonatal resuscitation units constitutes from 18 to 70%. AKI in neonates is associated with a high risk of mortality, continuous hospitalization, unfavourable early and late consequences.

**Objective:** to determine perinatal risk factors promoting formation of AKI in critically sick preterm neonates.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of findings from exchange prenatal records, case histories of labor and development of newborns was made in 46 critically sick preterm neonates evaluated by the modified NEOMOD scale more than 7 points. I group of the study included 23 infants with AKI signs, II group of the study – 23 babies without AKI signs. AKI was diagnosed in neonates according to the recommendations of the International Group of Experts “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” modified by J. G. Jetton and D. J. Askenazi (2015). In order to determine correlation between perinatal risk factors and AKI formation in children, a logistic regressive analysis was performed with calculation of odds ratio (OR) and its 95 % confidence interval (95 % CI).

**Results.** In the course of the study there was no statistical significance found concerning any separate unfavourable factor of anamnesis, somatic and gynecological maternal pathology associated with the formation of AKI in preterm neonates, though a tendency to higher frequency of their birth from mothers aged older than 35, in case of infertility and cardio-vascular maternal pathology.

Development of AKI in preterm neonates was found to be associated with the threat of spontaneous abortion available (OR 4.68; 95 % CI 1.28-16.98,  $p=0.0189$ ), threat of preterm labor (OR 5.64; 95 % CI 1.31-24.32,  $p = 0,0203$ ), anemia of mother (OR 5.31; 95 % CI 1.49-18.84,  $p = 0.0097$ ), as well as lacking of antenatal prevention of respiratory distress-syndrome (OR 4.68; 95 % CI 1.29-16.98,  $p = 0.0189$ ).

Statistically higher associations of AKI were demonstrated in infants born earlier than physiological term of gestation, with intracranial hemorrhages (OR 5.6; 95 % CI 1.04-30.21,  $p = 0.0451$ ), early neonatal sepsis (OR 5.6; 95 % CI 1.04-30.21,  $p = 0.0451$ ),

(КСШ 4,68; 95% ДИ 1,29-16,98,  $p = 0,0189$ ).

Продемонструвані статистически значимі асоціації ОПП у дітей, родившихся раніше фізіологічного строку гестації, с внутрічерепними кровоизлияннями (КСШ 5,6; 95% ДИ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ), раннім неонатальним сепсисом (КСШ 5,6; 95% ДИ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ), анемією (КСШ 6,75; 95% ДИ 1,26-36,03,  $p = 0,0254$ ), геморагічним синдромом (КСШ 5,6; 95% ДИ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ) і зниженою толерантністю к пици (КСШ 3,56; 95% ДИ 1,05-12,05,  $p = 0,0417$ ).

Установлено статистически значимі асоціації формироваия ОПП у критически больних преждевременно рождённых детей с назначением свежезамороженой плазмы (КСШ 5,6; 95% ДИ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ), эритроцитов (5,6; 95% ДИ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ), петлевых диуретиков (5,6; 95% ДИ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ) и антибактериальных препаратов группы карбапенемов (5,6; 95% ДИ 1,04-30,21,  $p = 0,0451$ ).

**Выводы.** Формирование ОПП у критически больних преждевременно рождённых детей имеет мультифакторную этиологию, которая больше связана с неблагоприятным течением гестационного периода, отсутствием антенатальной стероидной профилактики респираторного дистресс-синдрома, развитием полиорганной недостаточности после рождения и применением потенциально нефротоксического лечебного комплекса. Дальнейшие исследования дадут возможность создать комплексный алгоритм прогнозирования развития ОПН у пациентов отделений интенсивной терапии с учётом возможных перинатальных факторов риска.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек; преждевременно рождённые дети; факторы риска; отношение шансов.

**Контактна інформація:**

**Фрунза Аліна Владиславівна** - аспірант кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

**Контактна адреса:** площа Театральна, 2, м.Чернівці, 58002, Україна.

**Контактний телефон:** +38 (095) 9482041

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

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-9178-5004>

© А. В. Фрунза, 2019

**Контактная информация:**

**Фрунза Аліна Владиславівна** – аспірант кафедри педіатрії, неонатології і перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (г. Черновцы, Україна).

**Контактний адрес:** площа Театральна, 2, г. Черновцы, 58000, Україна.

**Контактний телефон:** +38 (095) 9482041

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

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-9178-5004>

© А. В. Фрунза, 2019

anemia (OR 6.75; 95 % CI 1.26-36.03,  $p = 0.0254$ ), hemorrhagic syndrome (OR 5.6; 95 % CI 1.04-30.21,  $p = 0.0451$ ) and decreased tolerance to food (OR 3.56; 95 % CI 1.05-12.05,  $p = 0.0417$ ).

Statistically significant associations of AKI formation were found in critically sick preterm neonates with indications to fresh frozen blood (OR 5.6; 95 % CI 1.04-30.21,  $p = 0.0451$ ), erythrocytes (OR 5.6; 95 % CI 1.04-30.21,  $p = 0.0451$ ), loop diuretics (OR 5.6; 95 % CI 1.04-30.21,  $p = 0.0451$ ) and antibacterial drugs of carbapenems group (OR 5.6; 95 % CI 1.04-30.21,  $p = 0.0451$ ).

**Conclusions.** AKI formation in critically sick preterm neonates is of a multifactor etiology, which is more associated with unfavourable development of gestational period, lack of antenatal steroid prevention of RDS, development of multiple organ failure after birth, and administration of potentially nephrotoxic therapeutic complex. Further studies will enable to create a comprehensive algorithm to predict AKI development in patients at the intensive care units considering possible perinatal risk factors.

**Key words:** Acute Kidney Injury; Preterm Neonates; Risk Factors; Odds Ratio.

**Contact Information:**

**Frunza Alina Vladislavivna** – Postgraduate student, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

**Contact Address:** Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

**Contact Phone:** +38 (095) 9482041

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

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-9178-5004>

Надійшло до редакції 15.02.2019 р.  
Підписано до друку 18.05.2019 р.

UDC: 616-053.36:616.831:612.15]-071-073.432.19  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.8

IMPACT OF 6% HYDROXYETHYLSTARCH  
130/0.42 ON BRAIN PERFUSION IN TERM  
NEONATES WITH HYPOXIC-ISCHEMIC  
ENCEPHALOPATHY

**D. Surkov**

Regional Children's Hospital  
(Dnipro, Ukraine)

**Резюме**

**Intiduction.** Perinatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is associated with approximately one-quarter of global neonatal deaths. Dysregulated cerebral blood flow may be a key component for secondary neurologic injury in HIE. The load of fluids to increase intravascular volume is the point of care in infants because the cerebral blood flow in neonatal period depends mainly on the cardiac output but the choice of fluids is still debatable.

**Objective.** To determine the impact of 6% hydroxyethyl starch (HES) 130/0.42 in a balanced crystalloid solution on brain perfusion in term neonates with severe hypoxic-ischemic encephalopathy.

**Materials and methods.** Single-center, prospective, simple, randomized controlled study was performed in 205 full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy grade II and grade III by Sarnat score in the period of 2012-2016. Depending on fluids for volume resuscitation, all infants were randomly divided into HES and control groups. In HES group 45 term infants with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy were treated at the 1st DOL with 6% hydroxyethyl starch (HES) 130/0.42 in a balanced crystalloid solution at a dose of 10 ml/kg. The control group included 160 term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing routine intensive care with normal saline at a dose of 20 ml/kg as the loading volume if needed. To assess the impact of 6% HES on systemic and cerebral hemodynamics, such criteria as mean blood pressure (MBP) and transfontanel Doppler indices RI, PI and CPP were obtained at the 1st, 2nd and 3rd DOL.

**Results.** Using of 6% HES 130/0.42 at the dose of 10 ml/kg of body weight for volume replacement in neonates with moderate to severe HIE at the 1st DOL led to increasing of Resistive Index (RI) in front cerebral artery 2nd DOL ( $p = 0.025$ ) and 3rd DOL ( $p = 0.023$ ).

**Conclusion.** Administration of 6% HES 130/0.42 in a balanced crystalloid solution in term newborns with severe hypoxic-ischemic encephalopathy for volume resuscitation results in significant improvement of cerebral blood flow, specifically increasing of Doppler Resistive Index in front cerebral arteries.

**Keywords:** neonates; hypoxia; encephalopathy; colloids; crystalloids; hemodynamics.

**Introduction**

Perinatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is associated with approximately one-quarter of global neonatal deaths. In 2010, there were an estimated 1.15 million cases of neonatal encephalopathy, of which 96% of were from low- and middle-income countries [23]. More than a million children who survive birth asphyxia develop problems such as cerebral palsy, mental retardation, learning difficulties, and other disabilities [25]. The main strategies of intensive care remain: mild therapeutic hypothermia of 33-35°C for 72 hours; positive pressure ventilation; volume resuscitation; cardiac output support; glucose control; anticonvulsant therapy [26].

Dysregulated cerebral blood flow may be a key component for secondary neurologic injury in HIE. Cerebrovascular autoregulation maintains relatively constant cerebral blood flow across changes in perfusion pressure. Cerebral vasoreactivity describes the vasodilatory and vasoconstrictive responses to changes in blood pressure that mediate cerebral blood flow autoregulation [2, 3]. The load of fluids to increase intravascular volume is the point of care in infants because unlike adults the cerebral blood flow in neonates depends mainly on the cardiac output than blood pressure [11] but the choice of fluids is still debatable. However, the safety of HES 6% in newborns seems quite proven [16, 22], its efficacy as a fluid for volume replacement in the acute period of severe hypoxic-ischemic encephalopathy remains discussible.

**Objective**

The objective of the study was to determine the

impact of 6% hydroxyethylstarch (HES) 130/0.42 in a balanced crystalloid solution on brain perfusion in term neonates with severe hypoxic-ischemic encephalopathy.

**Materials and methods**

Single-center, prospective, simple, randomized controlled study was performed in 205 full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy treated in NICU of Dnipro Regional Children's Hospital (Ukraine) in the period of 2012-2016.

Inclusion criteria: gestational age 37 to 42 weeks, term infants with the present at admission signs and symptoms of hypoxic-ischemic encephalopathy grade II and grade III by Sarnat score during the first 72 hours of life [9, 15].

Exclusion criteria: gestational age less than 37 weeks, infants aged over 72 hours of life, trauma at birth, congenital malformations, early onset neonatal sepsis.

All the babies were treated using mild therapeutic hypothermia 33-35 °C for 72 hours, assisted positive-pressure ventilation under routine control of acid-base balance, monitoring of SpO<sub>2</sub> and etCO<sub>2</sub>, control of systemic hemodynamics (heart rate, mean blood pressure (MBP), cardiac output), the estimation of consciousness by modified GCS [10], cerebral hemodynamic evaluation by non-invasive method based on conventional ultrasound Doppler transfontanel measurement of blood flow in the front cerebral artery (Arteria Cerebri Anterior, ACA) with estimation of systolic (Vs), diastolic (Vd), mean velocity (Vm) and calculation of Pourcelot

Resistive Index (RI), Gosling Pulsatility Index (PI) and cerebral perfusion pressure (CPP) by the formula of Aaslid R. (1986) [1].

Basing on cerebral perfusion Doppler indices and systemic circulation the hemodynamic support included volume resuscitation and control of blood pressure and cardiac output with the following inotropic and vasopressor administration if needed. Dobutamine and/or dopamine were administered in routinely recommended dosage. The intensive therapy was focused on normovolemia, support of mean blood pressure above 35-40 mm Hg and adequate cardiac output [26].

Depending on fluids for volume resuscitation, all infants were randomly divided into HES and control groups. In HES group 45 term infants with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy were treated at the 1st DOL with 6% hydroxyethylstarch (HES) 130/0.42 in a balanced crystalloid solution at a dose of 10 ml/kg. The control group included 160 term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing routine intensive care with normal saline at a dose of 20 ml/kg as the loading volume if needed. The issues of safety of HES 6% 130/0.42 in newborns we considered in a previous publication [22]. To assess the efficacy of 6% HES we selected such criteria as mean blood pressure (MBP) and transfontanel Doppler indices RI, PI and CPP [1].

Statistical analysis was performed with JASP 0.9.0.1 software (Amsterdam, The Netherlands, 2018) in accordance with generally accepted standards for mathematical statistics. Before the

statistical processing, all data were checked for normal distribution using the Shapiro-Wilk's W-test. For non-parametric data primary statistical analysis included the calculation of the median, 25th and 75th percentiles. The Mann-Whitney U-test was used for statistical comparison of the studied groups. Kendall's Tau and Spearman's rank correlation coefficient used to measure the strength of the relationship between variables. The unidirectional analysis of variance (ANOVA test) performed to determine the significant influence of each factor on subject effects in the dynamics. A p-value less than 0.05 was considered as significant in all of the tests.

### Results and discussion

Analysis of the data for 205 term newborns has conducted. The average gestational age was 39.6±1.4 (37-42) weeks, the birth weight was 3573±549 (2440-5300) grams. 128 babies (62.4%) were males and 77 (37.6%) were females. 47 babies (22.9%) were admitted to the NICU in the first 6 hours of life, 136 (66.3%) in the 6-24 hours of life, 19 (9.3%) in 24-72 hours of life and 3 infants (1.5%) were admitted over 72 hours of life. Mortality ratio was 3 of 205 babies (1.46%) at the 28th day of treatment.

At the first step, we figured out benchmarks for the HES 6% efficacy evaluation. Depending on short-term end-point as cerebral leukomalacia rate, we conducted a comparative analysis between central and cerebral hemodynamics indices and leukomalacia diagnosed by US/MRI criteria (Tab. 1).

Table 1

### Comparative analysis of central and cerebral hemodynamics on Day 1 and Day 3 of the study in infants with cerebral leukomalacia / no leukomalacia as short-term follow up

Variables		No leukomalacia group (n=180)	Leukomalacia group (n=25)	p-value
		Median (25%-75%)		
Day 1	MBP, mm Hg	55 (47-60)	53 (42-63)	0.842
	ACA Vs, cm/s	21 (16-28)	21 (17.4-28.2)	0.671
	ACA Vm, cm/s	11.6 (8.1-15.6)	13 (10-17.5)	0.244
	RI	0.68 (0.59-0.75)	0.62 (0.55-0.69)	0.037
	PI	1.2 (0.99-1.5)	1.0 (0.84-1.22)	0.006
	CPP Aaslid	7.8 (4.2-11.5)	8,9 (5.75-13.85)	0.232
Day 3	MBP, mm Hg	60 (52-69.3)	54 (50-58.8)	0.053
	ACA Vs, cm/s	26 (20.1-33)	26 (18.8-34.5)	0.854
	ACA Vm, cm/s	14 (11-18)	16.5 (10.8-19.8)	0.336
	RI	0.67 (0.61-0.73)	0.6 (0.5-0.76)	0.033
	PI	1.2 (1.0-1.4)	1.0 (0.75-1.5)	0.042
	CPP Aaslid	10.4 (6.7-15.2)	12.5 (6.6-16.8)	0.418

**Note.** HES – Hydroxyethyl starch, MBP – Mean Blood Pressure, RI – Resistive Index, PI – Pulsatility Index, CPP – Cerebral Perfusion Pressure

The data presented in Table 1 shows that newborns, who subsequently were diagnosed with cerebral leukomalacia, had statistically lower RI and PI rates on the 1st and 3rd days of intensive care. The correlation between these variables is also confirmed by the correlation analysis of Kendall-Tau. The RI value on Day 1 negatively correlated with the development of leukomalacia ( $r = -0.12$ ;  $p = 0.018$ ), as well as RI on Day 3 ( $p = -0.13$ ;  $p = 0.016$ ). The weakness of the described correlation could be explained by the unpredictable state of

autoregulation of cerebral blood flow in newborns with HIE during therapeutic hypothermia and the presence of ante-/intranatal factors that influence the development of leukomalacia.

Understanding that hemodynamics and cerebral Doppler indices on Day 1 are mostly baseline characteristics, we used mean blood pressure, Pourcelot Resistive Index (RI) and Gosling Pulsatility Index (PI) on Day 3 as benchmarks for the HES 6% efficacy evaluation. Exactly the same, Day 3 RI predictable value coincides with data by Elstad M. et al. (2011) and Gerner G.J. et al. (2016) [5, 7].

Next step we conducted the comparative analysis between central and cerebral hemodynamics indices

on Day 2 and Day 3 in neonates with HES 6% administration / no HES 6% on Day 1 (Tab. 2).

**Table 2**

**Comparative analysis of central and cerebral hemodynamics on Day 2 and Day 3 of the study in infants with HES 6% administration / no HES 6% on Day 1**

Variables		No HES 6% group (n=160)	HES 6% group (n=45)	p-value
		Median (25%-75%)		
Day 2	MBP, mm Hg	56 (48-65)	55 (49-65)	0.007
	RI	0.69 (0.64-0.76)	0.71 (0.59-0.79)	0.649
	PI	1.29 (1.12-1.55)	1.35 (0.98-1.76)	0.395
Day 3	MBP, mm Hg	57 (50-68)	61 (53-71)	0.115
	RI	0.66 (0.60-0.71)	0.68 (0.59-0.76)	0.879
	PI	1.2 (0.99-1.37)	1.24 (0.96-1.52)	0.667

**Note.** HES – Hydroxyethyl starch, MBP – Mean Blood Pressure, RI – Resistive Index, PI – Pulsatile Index

Evaluating data from Table 2, no statistically significant differences in RI and PI values on Days 2 and 3 between two groups found excepting slight but significant distinction in mean blood pressure (MBP).

Considering of the above, we provided the

ANOVA test to decisively figure out if the administration of HES 6% 130/0.42 fluid on Day 1 for volume resuscitation affects cerebral blood flow patterns the nearest days after. Impact of HES 6% administration at Day 1 on RI dynamics on Day 1 and Day 2 presented in Table 3 and Figure 1.

**Table 3**

**Effect of HES 6% administration at Day 1 on RI dynamics on Day 1 and Day 2**

Variables	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p-value
Within-Subjects Effects					
RI dynamics	0.069	1	0.069	5.568	0.020
RI dynamics • Day 1 HES 6% (0-no, 1-yes)	0.008	1	0.008	0.659	0.418
Residual	1.839	148	0.012		
Between-Subjects Effects					
Day 1 HES 6% (0-no, 1-yes)	0.077	1	0.077	5.129	0.025
Residual	2.209	148	0.015		

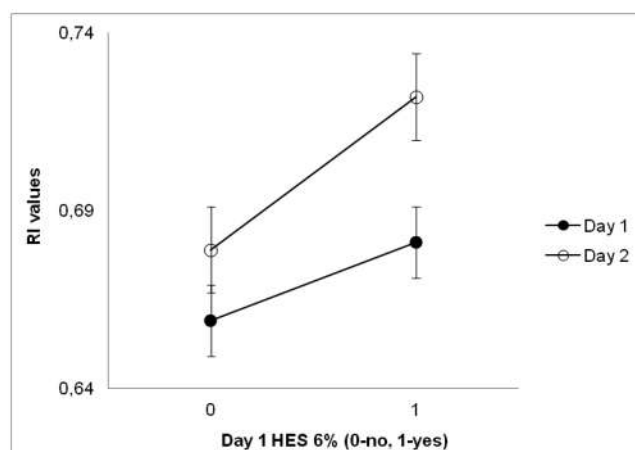
**Note.** HES – Hydroxyethyl starch, RI – Resistive Index

The results from ANOVA test in the Table 4 show, that there is a significant difference between RI measured on the Day 1 and Day 2 ( $p=0.020$ ) inside the groups of patients who received and did not receive HES 6% at Day 1. However, administration of HES 6% at Day 1 resulted in similar changes in RI level on both Day 1 and Day 2 of treatment ( $p=0.418$ ), exactly RI increased in both days. RI level was significantly higher in patients who received HES 6% comparing to no-HES 6% group ( $p=0.025$ ).

The graph on Figure 1 represents the dynamics confirming that administration of HES 6% resulted in significant improvement of RI level on Day 1 and Day 2 ( $p=0.025$ ).

Impact of HES 6% administration at Day 1 on RI dynamics on Day 2 and Day 3 presented in Table 4 and Figure 2.

The results from ANOVA test in the Table 4 show, that there is a significant difference between RI measured on the Day 2 and Day 3 ( $p=0.019$ ) inside the groups of patients received and did not receive HES 6% at Day 1. However, administration of HES 6% on Day 1 resulted in similar changes in RI values on both Day 2 and Day 3 of treatment ( $p=0.330$ ),



**Figure 1. The descriptive plot for effect of HES 6% administration at Day 1 on RI dynamics on Day 1 and Day 2. HES – Hydroxyethyl starch, RI – Resistive Index**

exactly RI increased in both days. RI level was significantly higher in infants who received HES 6% comparing to no-HES 6% group ( $p=0.023$ ).

Table 4

Effect of HES 6% administration at Day 1 on RI dynamics on Day 2 and Day 3

Variables	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p-value
Within-Subjects Effects					
RI dynamics	0.056	1	0.056	5.645	0.019
RI dynamics • Day 1 HES 6% (0-no, 1-yes)	0.009	1	0.009	0.953	0.330
Residual	1.441	146	0.010		
Between-Subjects Effects					
Day 1 HES 6% (0-no, 1-yes)	0.071	1	0.071	5.281	0.023
Residual	1.960	146	0.013		

Note. HES – Hydroxyethyl starch, RI – Resistive Index

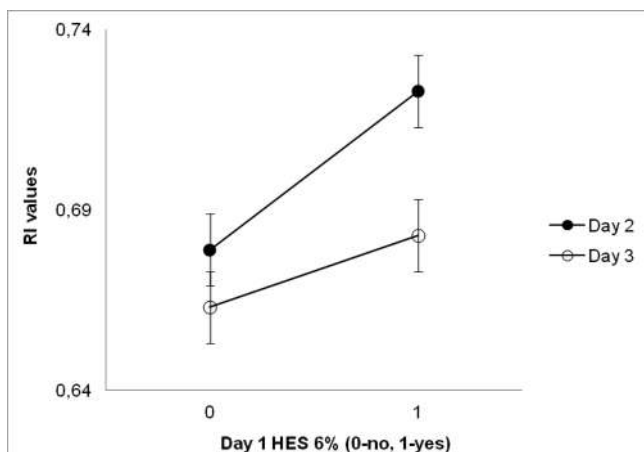


Figure 2. The descriptive plot for effect of HES 6% administration at Day 1 on RI dynamics on Day 2 and Day 3. HES – Hydroxyethyl starch, RI – Resistive Index

The graph on Figure 2 represents the dynamics confirming that administration of HES 6% resulted in significant improvement of RI level on Day 2 and Day 3 (p=0.023).

The ideal fluid for neonates should have a composition as similar as possible to the extracellular fluid, to support cellular metabolism and avoid organ dysfunction, and should increase intravascular volume and persist over time, to optimize cardiac output. Unfortunately, no ideal fluid exists, and the available fluid options are roughly divided in three groups: crystalloids, colloids, and blood products. Crystalloid and colloid solutions are discussed, emphasizing advantages and disadvantages of each [18].

Crystalloids are the fluids most commonly used in neonates as well as in pediatric and adult population [6]. Comparing to colloids crystalloids are low-cost, thenoted side effect such as tissue edema can develop when large volumes are used. However, the volume-replacement ratio for crystalloids is quite low and crystalloids only have a short-lived effect on the systemic perfusion. According to Starling's "Three-compartment model", four-times more crystalloids have the same volume effect as colloids [12].

Colloids are composed of large molecules designed to remain in the intravascular space for several hours, increasing plasma osmotic pressure and reducing the need for further fluids. The use of albumin is

associated with improved mean arterial pressure and cardiac output with an infusion of a lower volume, but the increased blood-brain barrier permeability restricts it's using in neonates with severe HIE because of the relative risk of brain edema [4].

Systematic reviews regarding use of starches in children have shown that there are not enough evidence as to influence on the risk of death using crystalloid vs colloid in pediatric intensive care [20, 21]. Applying of 6% hydroxyethylstarch (HES) 130/0.42 in a balanced crystalloid solution approved for use in the neonatal period, but there is limited data on its benefit/risk ratio in hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns [8].

Unlike adult population [13, 14], there are no strict evidences in neonatal patients regarding serious adverse events as coagulopathy or renal impairment related to administration of HES 6% 130/0.42 in routine dosage 10 ml/kg IV [8, 17, 19] as well as in children [24]. Considering that fluid restriction is typically recommended for infants with HIE [26], 6% HES 130/0.42 could be used for volume replacement in this group of patients in standard dosage not exceeding 10-15 ml/kg of body weight to avoid potential side effects.

Conclusion

Administration of 6% HES 130/0.42 in a balanced crystalloid solution at the dose of 10 ml/kg of body weight in term newborns with severe hypoxic-ischemic encephalopathy is an effective tool for volume resuscitation resulting in improvement of cerebral blood flow, specifically increasing of Doppler Resistive Index in front cerebral arteries. Having regard to its influence on central and cerebral hemodynamics, preventing of secondary post-ischemic brain injury is quite feasible, but additional data needs to be collected before any further conclusions can be drawn.

The perspectives of future studies

Compliance with Ethical Standards. The study was approved by Biomedical Ethical Commission of the Regional Children's Hospital, Dnipro, Ukraine. Protocol #5, 2011 Feb 21.

Disclosure

The author has no conflict of interest to declare. Acknowledgements. No external funding source.



**Література**

1. Aaslid R. *Transcranial Doppler Sonography*. Wien: Springer-Verlag; 1986.180p.
2. Burton VJ, Gerner G, Cristofalo E, Chung SE, Jennings JM, Parkinson C, et al. A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia. *BMC Neurology*. 2015;15:209. doi: 10.1186/s12883-015-0464-4.
3. Carrasco M, Perin J, Jennings JM, Parkinson C, Gilmore MM, Chavez-Valdez R, et al. Cerebral autoregulation and conventional and diffusion tensor imaging magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Neurology*. 2018;82:36-43. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.004.
4. Ek CJ, D'Angelo B, Baburamani AA, Lehner C, Leverin AL, Smith PL, et al. Brain barrier properties and cerebral blood flow in neonatal mice exposed to cerebral hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(5):818-27. doi: 10.1038/jcbfm.2014.255.
5. Elstad M, Whitelaw A, Thoresen M. Cerebral resistance index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatr*. 2011;100(10):1344-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02327.x.
6. Finn D, Roehr CC, Ryan CA, Dempsey EM. Optimizing intravenous volume resuscitation of the newborn in the delivery room: practical considerations and gaps in knowledge. *Neonatology*. 2017;112(2):163-71. doi: 10.1159/000475456.
7. Gerner GJ, Burton VJ, Poretti A, Bosemani T, Cristofalo E, Tekes A, et al. Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia. *Journal of Perinatology*. 2016;36(3):202-6. doi: 10.1038/jp.2015.169.
8. Gray R. Which colloid to choose for neonates, infants and children. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2015;21(1):56-8.
9. Avery GB. *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn*. London: Philadelphia; JB Lippincott; 1994. 1526p.
10. Иова АС. Оценка тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. В: *Материалы Междисциплинарной науч.-практ. конф. стран СНГ Перспективы и пути развития неотложной педиатрии [Интернет]*; 2006 Фев 3-4; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург; 2006 [цитировано 2019 Мар 16]. Доступно на: [http://www.airspb.ru/persp\\_31.shtml](http://www.airspb.ru/persp_31.shtml)
11. Kusaka T, Okubo K, Nagano K, Isobe K, Itoh S. Cerebral distribution of cardiac output in newborn infants. *Arch of Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]* 2005[cited 2019 Mar 12];90(1):F77-F8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721835/> doi: 10.1136/adc.2004.058487.
12. László I, Demeter G, Öveges N, Érces D, Kaszaki J, Tánzos K, et al. Volume-replacement ratio for crystalloids and colloids during bleeding and resuscitation: an animal experiment. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2017;5(1):52. doi: 10.1186/s40635-017-0165-y.
13. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJW, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]* 2018[cited 2019 Mar 12];8:CD000567. Available from: <http://researchonline.lshtm.ac.uk/638999/> doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7.
14. Priebe HJ. Should hydroxyethyl starch be banned? *Lancet*. 2018;392(10142):117-8. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31172-3.
15. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch of Neurol*. 1976;33:696-705.
16. Simbruner G. The safety of hydroxyethyl starch use in newborns and its short- and long-term benefits in hypovolemic patients. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2003;4(3):388. doi: 10.1097/01.PCC.0000074263.98907.26.
17. Standl T, Lochbuehler H, Galli C, Reich A, Dietrich G, Hagemann H. HES 130/0.4 (Volumen) or human albumin in children younger than 2 yr undergoing non-cardiac surgery. A prospective, randomized, open-label, multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(6):437-45. doi: 10.1017/S0265021508003888.
18. Stensballe J, Henriksen HH, Johansson PI. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: the importance of goal-directed therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(6):503-10. doi: 10.1097/MCC.0000000000000466.
19. Aronson JK, editor. *A worldwide yearly survey of new data in adverse drug reactions*. Vol.33. Elsevier; 2011. Chapter 33, Strengers PFW, Velthove KJ. Blood, blood components, plasma, and plasma products; p. 669-690.
20. Sümpelmann R, de Witt LD, Brütt M, Osterkorn D, Koppert PDDW, Osthaus WA. Changes in acid-base, electrolyte and hemoglobin concentrations during infusion of hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 in normal saline or in balanced electrolyte solution in children. *Pediatr Anesth*. 2010;20(1):100-4. doi:10.1111/j.1460-9592.2009.03197.x.
21. Sümpelmann R, Kretz FJ, Luntzer R, de Leeuw TG, Mixa V, Gäbler R, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in 1130 children: results of an European prospective multicenter observational postauthorization safety study (PASS). *Paediatr Anesth*. 2012;22(4):371-8. doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03776.x.
22. Surkov D. Safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.42 in term neonates with severe HIE. *Pediatr Anesth Critical Care Journ*. 2016;4(2):103-7 doi: 10.14587/paccj.2016.21.
23. Tagin M, Abdel-Hady H, Rahman S, Azzopardi DV, Gunn AJ. Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low- and middle-income countries. *J Pediatr*. 2015;167(1):25-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.056.
24. Van der Linden P, Dumoulin M, Van Lerberghe C, Torres CS, Willems A, Faraoni D. Efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Volumen) for perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Crit Care*. 2015;19:87. doi: 10.1186/s13054-015-0830-z.
25. Wyckoff MH, Aziz R, Escobedo MB, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S543-60. doi: 10.1161/CIR.0000000000000267.
26. Zanelli SA, Kaufman DA, Stanley DA. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medscape Drugs and Diseases [Internet]*. 2018 [updated 2018 Jul 18; cited 2018 Mar 30]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview>

**ВПЛИВ 6% РОЗЧИНУ  
ГІДРОКСИЕТИЛКРОХМАЛЮ НА СТАН МОЗКОВОЇ  
ПЕРФУЗІЇ  
У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ  
З ВАЖКОЮ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ  
ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ**

*Д. М. Сурков*

КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча  
клінічна лікарня ДОР»  
(м. Дніпро, Україна)

**Резюме**

**Вступ.** Перинатальну гіпоксично-ішемічну енцефалопатію (ГІЕ) пов'язують приблизно з ¼ усіх випадків неонатальної смертності у світі. Порушення регуляції церебрального кровотоку може бути ключовим моментом щодо розвитку вторинного пошкодження головного мозку при ГІЕ. Волемічне навантаження для забезпечення адекватного внутрішньосудинного об'єму крові розглядається як терапія вибору у немовлят, оскільки мозкова перфузія протягом неонатального періоду залежить в основному від серцевого викиду, але вибір розчинів для інфузії залишається дискусійним.

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив 6% гідроксиетилкрахмалу (ГЕК) 130/0,42 у збалансованому кристаллоїдному розчині на стан мозкової перфузії у доношених новонароджених з важкою ГІЕ.

**Матеріали і методи дослідження.** Одноцентрове, проспективне, просте, рандомізоване контрольоване дослідження було проведене у 205 доношених новонароджених з ГІЕ II та III ступеня за шкалою Sarnat протягом 2012-2016 років. В залежності від обраного розчину для полегшої ресусцитації всі немовлята були рандомізовані розподілені на групу із застосуванням ГЕК та контрольну групу. У групі ГЕК 45 малюків із середньою або важкою ГІЕ лікувалися із застосуванням у 1й день 6% розчину гідроксиетилкрахмалу (ГЕК) 130/0,42 у збалансованому кристаллоїдному розчині в дозі 10 мл/кг. Контрольну групу включали 160 доношених новонароджених з ГІЕ, яким під час проведення рутинної інтенсивної терапії за необхідності застосовувався для об'ємного навантаження фізіологічний розчин у дозі 20 мл/кг. Для оцінки впливу 6% ГЕК на системну та церебральну гемодинаміку були вивчені такі показники, як середній артеріальний тиск (САТ) та доплерівські індекси мозкового кровотоку: індекс резистентності (RI), пульсаційний індекс (PI) та церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) на 1й, 2й та 3й дні дослідження.

**Результати дослідження.** Використання 6% ГЕК 130/0,42 у дозі 10 мл/кг маси тіла для відновлення об'єму циркулюючої крові у новонароджених з середньою або важкою ГІЕ на 1й день життя призводило до збільшення індексу резистентності (RI) у передній мозковій артерії на 2й день ( $p = 0,025$ ) і на 3й день дослідження ( $p = 0,023$ ).

**Висновки.** Застосування 6% ГЕК 130/0,42 у збалансованому кристаллоїдному розчині у доношених новонароджених з важкою ГІЕ для волемічної ресусцитації призводить до значного покращення церебрального кровотоку, зокрема підвищення доплерівського індексу резистентності передніх мозкових артерій.

**Ключові слова:** новонароджені; гіпоксія; енцефалопатія; колоїди; кристаллоїди; гемодинаміка.

**ВЛИЯНИЕ 6% РАСТВОРА  
ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА НА СОСТОЯНИЕ  
МОЗГОВОЙ ПЕРФУЗИИ У ДОНОШЕННЫХ  
НОВОРОЖДЕННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ГИПОКСИЧЕСКИ-  
ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ**

*Д. Н. Сурков*

КУ «Днепропетровская областная детская клини-  
ческая больница ДОС»  
(г. Днепр, Украина)

**Summary**

**Вступление.** Перинатальную гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ) связывают примерно с ¼ всех случаев неонатальной смертности в мире. Нарушение регуляции церебрального кровотока может быть ключевым моментом в развитии вторичного повреждения головного мозга при ГИЭ. Волемическая нагрузка для обеспечения адекватного внутрисосудистого объема крови рассматривается как терапия выбора у младенцев, поскольку мозговая перфузия в течение неонатального периода зависит в основном от сердечного выброса, однако выбор инфузионных растворов остается дискуссионным.

**Цель исследования.** Выяснить влияние 6% гидроксигетилкрахмала (ГЭК) 130/0,42 в сбалансированном кристаллоидном растворе на состояние мозговой перфузии у доношенных новорожденных с тяжелой ГИЭ.

**Материалы и методы исследования.** Одноцентровое, проспективное, простое, рандомизированное контролируемое исследование было проведено у 205 доношенных новорожденных с ГИЭ II и III степени по шкале Sarnat в течение 2012-2016 годов. В зависимости от выбранного раствора для волемической ресусцитации все дети были рандомизированно разделены на группу с применением ГЭК и контрольную группу. В группе ГЭК 45 младенцев со средней или тяжелой ГИЭ лечились с использованием в 1й день 6% раствора гидроксигетилкрахмала (ГЭК) 130/0,42 в сбалансированном кристаллоидном растворе в дозе 10 мл/кг. Контрольную группу включали 160 доношенных новорожденных с ГИЭ, которым во время проведения рутинной интенсивной терапии при необходимости применялся для объемной нагрузки физиологический раствор в дозе 20 мл/кг. Для оценки влияния 6% ГЭК на системную и церебральную гемодинамику были изучены такие показатели, как среднее артериальное давление (САД) и доплеровские индексы мозгового кровотока: индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI) и церебральное перфузионное давление (ЦПД) на 1й, 2й и 3й дни исследования.

**Результаты исследования.** Использование 6% ГЭК 130/0,42 в дозе 10 мл/кг массы тела для восполнения объема циркулирующей крови у новорожденных со средней или тяжелой ГИЭ в 1й день жизни приводило к увеличению индекса резистентности (RI) в передней мозговой артерии на 2й день ( $p = 0,025$ ) и на 3й день исследования ( $p = 0,023$ ).

**Выводы.** Применение 6% ГЭК 130/0,42 в сбалансированном кристаллоидном растворе у доношенных новорожденных с тяжелой ГИЭ для волемической ресусцитации приводит к значительному улучшению церебрального кровотока, в частности повышению доплеровского индекса резистентности передних мозговых артерий.

**Ключевые слова:** новорожденные; гипоксия; энцефалопатия; коллоиды; кристаллоиды; гемодинамика.

**Контактна інформація:**

**Сурков Денис Миколайович** – кандидат медичних наук, завідувач відділенням анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР» (м. Дніпро, Україна).

**Контактна адреса:** Вул. Космічна, 13, 49100, Дніпро, Україна.

**Контактний телефон:** +380503425522

**E-mail:** densurkov@hotmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-6456-8493>

**Контактная информация:**

**Сурков Денис Николаевич** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница ДОР» (г.Днепр, Украина).

**Контактный адрес:** Ул. Космическая, 13, 49100, Днепр, Украина

**Контактный телефон:** +380503425522

**E-mail:** densurkov@hotmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-6456-8493>

**Contact Information:**

**Denys Surkov** – PhD, Head of Neonatal Intensive Care Unit, Dnipropetrovsk Regional Children's Hospital (Dnipro, Ukraine)

**Contact Address:** Kosmichna Str., 13, 49100, Dnipro, Ukraine

**Phone:** +380503425522

**E-mail:** densurkov@hotmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-6456-8493>

© D. Surkov, 2019Д.

© Д.М. Сурков, 2019

Надійшло до редакції 12.01.2019 р.  
Підписано до друку 15.05.2019 р.

---

УДК: 616.61-082-053.2(477.85)  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.9**В. В. Безрук, Т. О. Безрук,  
А. Б. Мігалчан, С. В. Юрнюк,  
М. І. Веля, А. В. Ткач****АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ НАДАННЯ  
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ,  
ХВОРИМ НА ІНФЕКЦІЮ СЕЧОВОЇ  
СИСТЕМИ**Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»  
(м. Чернівці, Україна)**Резюме:**

**Вступ.** Аналіз показників стану здоров'я дитячого населення в Україні засвідчує негативний тренд щодо його погіршення. Захворювання органів сечостатевої системи залишаються актуальною проблемою в педіатрії у зв'язку з високим рівнем поширеності в дитячій популяції та відмінностями в частоті цієї патології в регіонах країни.

**Мета дослідження.** Проаналізувати стан надання спеціалізованої нефрологічної допомоги дитячому населенню Чернівецької області.

**Матеріали та методи дослідження.** Вивчено офіційні статистичні дані (звітна документація про стан медичної допомоги дітям Чернівецької області та дані Центру медичної статистики МОЗ за період з 2006 по 2017 рр.), при обробці використано інформаційно-аналітичний, статистичний методи.

**Результати дослідження.** Аналіз основних показників надання медичної допомоги дітям, хворим на інфекції сечової системи (ІСС) показав позитивні кількісні показники діяльності закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) Чернівецької області по наданню медичної допомоги дітям у вигляді охопту диспансерним спостереженням при ІСС та хронічному пієлонефриті (ХПН), зменшенням при цьому кількості госпіталізованих та тривалості стаціонарного лікування. Разом з цим, при порівняльному аналізі «вибудовується» ланцюг чинників, що вказують на потребу в удосконаленні організації видів та форм надання спеціалізованої допомоги дітям із вказаною патологією, щоб досягти суттєвих якісних змін.

При «не стабільно» високих показниках диспансеризації (12,3 – 37 % за роками спостереження, віком дітей та патологією, що аналізувалася) незначним виглядає відсоток серед дитячого контингенту з вперше встановленим діагнозом. Захворюваність дітей 0-14 років на ІСС упродовж 2012-2017 рр. зросла на 23,0 %, а у дітей 15-17 років на 34,2 % – по циститу. За умов мозаїчного, за роками аналізу, зменшення кількості дитячого населення та зростанні кількості пролікованих в стаціонарі хворих – від ¼ до ½ пацієнтів із загальної чисельності хворих перебувають на диспансерному обліку; тривалість госпіталізації, при поступовій тенденції до її зниження свідчить про тяжкість категорії цих хворих. Підтвердженням даної тенденції можуть слугувати дані щодо зростання кількості хворих дітей з вродженими аномаліями розвитку сечостатевої системи при зменшенні їх по країні, а показники захворюваності у 1,8 разів вищі (0,56 проти 0,32 на 1000 відповідного населення).

**Висновки.** Відсоток охоплення диспансерним спостереженням дітей із ІСС вірогідно вищий серед дітей Чернівецької області, ніж в середньому по Україні, і зростали за період з 2006 по 2017 рр. у віковій групі дітей – 0-14 років з тенденцією до їх зменшення серед підлітків. За кількісними показниками надання спеціалізованої медичної допомоги дітям ЗОЗ в Чернівецькій області приховуються якісні її параметри, що потребують окремого аналізу, результати якого дадуть об'єктивну інформацію для обґрунтування подальших дій щодо удосконалення медичної допомоги дітям, хворим на ІСС, що знаходяться в площині її менеджменту, більшою мірою, з огляду на сучасні досягнення – безпосередньо у лікувально-діагностичних інноваціях.

**Ключові слова:** інфекція сечової системи; медична допомога; діти.

**Вступ**

Захворювання дітей на хвороби органів сечостатевої системи являються актуальною проблемою педіатрії в Україні, в зв'язку з достатньо високим, у цілому, рівнем поширеності в дитячій популяції та відмінностями показників поширеності та захворюваності, як в окремих вікових групах дітей, так і у розрізі адміністративних територій (регіонів) країни; високим ризиком розвитку ускладнень та інвалідизації дитячого населення [1-6].

**Мета роботи**

Проаналізувати стан надання спеціалізованої нефрологічної допомоги дитячому населенню Чернівецької області.

**Матеріали та методи дослідження**

Вивчено офіційні статистичні дані (звітна документація про стан медичної допомоги дітям Чернівецької області та дані Центру медичної статистики МОЗ за період з 2006 по 2017 рр.), при обробці використано інформаційно-аналітичний, статистичний методи.

Дослідження схвалено Комісією з питань біоме-

дичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

**Результати дослідження**

Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи: «Науковий супровід, моніторинг та оцінка моделей розвитку сфери охорони здоров'я в Україні на регіональному рівні» (термін виконання 2015-2017 рр.), № держреєстрації 0115U002852. З метою обґрунтування положень та визначення пріоритетних напрямків щодо оптимізації та покращення якості надання медичної допомоги на регіональному рівні проаналізовано стан надання нефрологічної допомоги дитячому населенню Чернівецької області.

Результати аналізу динаміки медичної, амбулаторно-поліклінічної допомоги дитячому населенню регіону з точки зору одного із основних її напрямів – обсягу диспансеризації хворих із інфекціями сечової системи (ІСС) наведено в таблицях 1-3.

Згідно до даних, що зазначені у таблиці 1 – в Чернівецькій області відсоток охоплення диспансерним

спостереженням дітей із хворобами групи ІСС, зокрема «Інфекція нирок», як серед дітей 0-14 років, так і серед

підлітків (15-17 років), достовірно більший, ніж в цілому по Україні.

Таблиця 1

**Динаміка кількості хворих дітей на «Інфекцію нирок», які перебувають під диспансерним наглядом в Україні та Чернівецькій області (на 1000 відповідного населення)**

Роки, періоди	Україна				Чернівецька область			
	0-14 років	15-17 років	% охоплених		0-14 років	15-17 років	% охоплених	
			0-14 років	15-17 років			0-14 років	15-17 років
1	2	3	4	5	6	7	8	
2006	6,7	8,2	70,0	62,3	8,0	10,2	72,2	69,1
2011	6,6	9,1	71,7	69,4	7,9	11,5	80,3	77,3
M±m	6,7±0,06	8,7±0,3	71,9±0,8	64,3±2,3	7,6±0,3*	11,2±0,5*	75,7±1,2*	69,9±2,7*
T п/з; %	-1,5	+11,0	+2,4	+11,4	-1,3	+12,7	+11,2	+11,9
2012	6,3	12,9	70,3	62,5	8,0	11,8	83,3	70,2
2017	5,8	9,1	73,5	64,3	8,9	11,3	84,0	64,3
M±m	6,0±0,2	9,0±0,05	72,3±0,5	63,3±0,6	8,4±0,2*	11,2±0,4*	80,5±1,7Δ*	66,4±0,8*
T п/з; %	-8,0	-29,4	+4,6	+2,9	+11,3	-4,2	+0,8	+8,4

**Примітки:** \*/ різниця показників достовірна p3-7, 4-8, 1-5, 2-6; p<0,05; Δ/ різниця достовірна між показниками за періодами; p<0,05.

Таблиця 2

**Динаміка кількості хворих дітей на хронічний пієлонефрит, які перебувають під диспансерним наглядом в Україні та Чернівецькій області (на 1000 відповідного населення)**

Роки, періоди	Україна				Чернівецька область			
	0-14 років	15-17 років	% охоплених		0-14 років	15-17 років	% охоплених	
			0-14 років	15-17 років			0-14 років	15-17 років
1	2	3	4	5	6	7	8	
2006	4,4	7,2	83,8	70,8	4,8	7,9	80,6	73,2
2011	4,1	7,7	85,9	73,1	5,2	8,3	87,0	76,4
M±m	4,3±0,4	7,5±0,2	85,7±1,0	72,4±1,1	4,4±0,4	8,4±0,5*	80,7±1,5	73,2±1,8
T п/з; %	-6,8	+7,0	+2,5	+3,2	+8,3	+5,1	+8,0	+4,4
2012	3,9	7,5	84,0	72,9	4,2	7,9	89,8	76,4
2017	3,4	7,9	84,8	75,5	4,0	8,5	89,2	77,3
M±m	3,6±0,2	7,4±0,2	85,5±0,8	73,7±0,9	4,0±0,1*	8,6±0,3*	86,4±1,2Δ	74,7±1,0
T п/з; %	-12,8	+5,3	+0,9	+3,6	+4,8	+7,6	-0,7	+1,2

**Примітки:** \*/ різниця показників достовірна p1-5, 2-6; p<0,05; Δ/ різниця достовірна між показниками за періодами; p<0,05.

Середнє значення кількості хворих дітей на «Інфекцію нирок», які перебувають під диспансерним наглядом: 75,7±1,2 % та 69,9±2,7 % проти 71,9±0,8 % та 64,3±2,3 % у 2006-2011 рр., а також 80,5±1,7 % та 66,4±0,8 % проти 72,3±0,5 % та 63,3±0,6 % відповідно 2012-2017 рр. (p<0,05). Крім того, на відміну від даних в цілому по Україні, в Чернівецькій області відсоток охоплення наглядом достовірно зростає серед дітей 0-14 років і має тенденцію до зменшення серед підлітків (табл. 1).

Аналіз стану диспансеризації хворих на хронічний пієлонефрит (ХПН), що проводився окремо в силу значущості патології і переваги її в структурі ІСС, показав наступне: відсутність достовірної різниці показників охоплення диспансеризацією дітей в регіоні та по Україні; більшими виявилися їх значення, як й при інфекції нирок, серед дітей 0-14 років, а також зростання за періодами (86,4±1,2 % в 2012-2017 рр. проти 80,7±1,5

% в 2006-2011 рр.; p<0,05). Середні значення рівнів диспансеризації за 2012-2017 рр. достовірно вищі в Чернівецькій області: 4,0±0,1 проти 3,6±0,2 серед дітей 0-14 років та 8,6±0,3 проти 7,4±0,2 серед підлітків в цілому по Україні (табл. 2).

Відсоток охоплення активним диспансерним спостереженням при циститі скрізь низький, не перевищує 8 % (табл. 3). В регіоні середні величини показників в 2006-2011 рр. були достовірно меншими, ніж по Україні: серед дітей 0-14 років – 4,1±0,6 проти 6,0±0,4 % по Україні, серед дітей 15-17 років – 3,0±0,4 проти 4,6±0,6 % відповідно. За останні шість років ситуація протилежно змінилася. Вірогідно зросли показники в області до 7,6±0,6 та 4,8±0,3 % серед дітей 0-14 років та підлітків відповідно. Водночас по країні вони стали меншими, а саме, 5,9±0,08 та 4,3±0,2 % відповідно. Рівень диспансеризації скрізь надзвичайно низький і знаходиться за період вивчення в межах 0,16 – 0,75 на 1000 відповідного населення.

Разом з тим, у представленому достатньо спри-

Таблиця 3

**Динаміка кількості хворих дітей з циститом, що перебувають під диспансерним наглядом в Україні та Чернівецькій області (на 1000 відповідного населення)**

Роки, періоди	Україна				Чернівецька область			
	0-14 років	15-17 років	% охоплених		0-14 років	15-17 років	% охоплених	
			0-14 років	15-17 років			0-14 років	15-17 років
1	2	3	4	5	6	7	8	
2006	0,2	0,16	6,0	4,2	0,2	0,14	4,0	2,4
2011	0,17	0,22	6,7	6,0	0,33	0,45	6,6	6,0
M±m	0,15±0,04	0,19±0,02	6,0±0,4	4,6±0,6	0,19±0,07	0,23±0,09	4,1±0,6*	3,0±0,4*
T п/з; %	-15,0	+37,5	+11,7	+42,9	+65,0	+221,4	+65,0	+150,0
2012	0,14	0,22	5,9	4,3	0,29	0,43	6,1	5,0
2017	0,14	0,26	5,8	3,9	0,47	0,75	10,2	4,6
M±m	0,14±0,02	0,24±0,01	5,9±0,08	4,3±0,2	0,31±0,07*	0,55±0,4	7,6±0,6Δ*	4,8±0,3Δ
T п/з; %	-	+18,2	-1,7	-9,3	+62,1	+74,4	+67,2	-8,0

**Примітки:** \* / різниця показників достовірна  $p$  1-5,3-7;  $p < 0,05$ ; Δ / різниця достовірна між показниками за періодами;  $p < 0,05$ .

ятливому загальному фоні стану диспансеризації, як однієї із провідних видів діяльності закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) регіону, при більш ретельному вивченні виявилися факти, що розкривають недоліки і в широкому розумінні вказують на якісний аспект надання медичної допомоги.

Цілком природною є необхідність взяття на диспансерний облік хворого відразу від часу вперше встановленого діагнозу, проте вивчення такого показника вказало на відсутність прямого взаємозв'язку. Результати аналізу свідчать про неповноту охоплення наглядом в таких випадках, що більшою мірою виражено в Чернівецькій області (табл. 4). Так, якщо при інфекції нирок в цілому по Україні їх відсоток перебував в межах 38,2±0,2 – 43,6±0,2 %, то в регіоні – 22,2±1,2 – 37,0±2,3 % серед усіх дітей. Більше того, в Чернівецькій області величина показника була меншою увесь час серед дітей молодшого віку порівняно з підлітками; до позитивної тенденції слід віднести зростання кількості таких випадків у області впродовж 2012-2017 рр. при зменшенні показника по Україні.

Вивчення динаміки показників, що стосується ХПН показало недооцінку ранньої диспансеризації, а звідси й профілактики можливих ускладнень.

За роки дослідження відсоток по Україні не досягав 20 %, по Чернівецькій області – 28 %. Негативна ситуація поглибилась за 2012-2017 рр., так у 2017 році показника в регіоні становила 15,8±1,5 та 12,3±2,3 % серед дітей 0-14 та 15-17 років проти 15,4±0,2 та 16,1±0,4 % по Україні відповідно.

Окремо слід зосередити увагу на циститі, особливо хронічній формі його перебігу: практично зазначена категорія хворих при всій загрозі даної ситуації в плані розвитку інфекційно-запальних хвороб органів сечостатевої системи, в першу чергу, серед дівчаток, залишається поза прицільною увагою фахівців. Підтвердженням цього, на нашу думку, є високий темп приросту захворюваності та цистит серед підлітків (на 64,6 % (2006-2011 рр.) та 34,2 % (2012-2017 рр.) до 11,8 ‰ у 2017 р., особливо жіночої статі).

Також нами аналізувалася динаміка деяких показників стаціонарної допомоги дитячому населенню. За даними таблиці 5, де містяться відомості щодо загальної кількості дітей 0-17 років, які лікувались з приводу інфекції нирок та ХПН, за період 2006-2017 рр., простежується процес змін в Україні та Чернівецькій області – загальнодержавним показникам було притаманне їх зменшення при обох патологіях.

Таблиця 4

**Динаміка питомої ваги дитячого населення різних вікових груп з вперше встановленим діагнозом «Інфекція нирок» та хронічний пієлонефрит серед загальної кількості диспансерних дітей**

Роки, періоди	Інфекція нирок				Хронічний пієлонефрит			
	Україна		Чернівецька обл.		Україна		Чернівецька обл.	
	0-14 років	15-17 років	0-14 років	15-17 років	0-14 років	15-17 років	0-14 років	15-17 років
	% m	% m	% m	% m	% m	% m	% m	% m
2006	43,5±0,2	39,4±0,3	31,0±1,3	37,0±2,3	16,4±0,2	18,8±0,3	18,8±1,4	22,7±2,3
2011	43,6±0,2	39,8±0,3	27,1±1,3	28,1±2,2	17,3±0,2	16,3±0,3	22,3±1,7	27,5±2,6
T п/з; %	-	-	-12,6	-24,0	+5,5	-13,3	+18,6	+21,1
2012	44,1±0,2	40,7±0,4	22,2±1,2	29,6±2,2	16,8±0,3	17,8±0,4	15,1±1,4	13,0±2,0
2017	38,2±0,2	42,2±0,5	26,7±1,2	34,1±2,6	15,4±0,2	16,1±0,4	15,8±1,5	12,3±2,3
T п/з; %	-13,4	-3,7	+20,3	+15,2	-8,3	-9,6	+4,6	-5,4

Так, при інфекції нирок середні загальнодержавні величини становили 27368±450 (2006-2011 рр.) та 21817±631 (2012-2017 рр.) відповідно, при ХПН – 12119±213 та 7615±87 відповідно, тоді як у регіоні

показники збільшувалися – з 733±17,0 до 817±6,0 та з 240±9,0 до 259±15,0 відповідно.

В плані оцінки ситуації важливим є відсоток щорічно госпіталізованих від загальної кількості хво-

Таблиця 5

**Динаміка хворих дітей (0-17 років) на «Інфекцію нирок» та хронічний пієлонефрит, які отримували допомогу у 303 України**

Роки, періоди	Інфекція нирок		Хронічний пієлонефрит	
	Україна		Україна	
2006	29219	782	11214	317
2011	26044	723	14570	215
M±m	27368±450	733±17,0	12119±213	240±19,0
T п/з; %	-10,9	-7,5	+30,0	-32,2
2012	25830	824	9037	239
2017	18300	800	6193	242
M±m	21817±631	817±6,0	7615±87	259±15,0
T п/з; %	-29,1	-3,0	-31,5	+1,2

рих, які перебувають на обліку з приводу тієї чи іншої патології (табл. 6). Результати аналізу свідчать про подібність вищезазначеного характеру змін й в даному випадку. В цілому по Україні усереднена, за період вивчення, величина показника має тенденцію до зменшення при інфекції нирки (32,0±0,15

та 30,1±0,16 % відповідно в 2006-2011 рр. та 2012-2017 рр.), яка стає достовірною при ХПН (25,5±0,18 та 18,6±0,19 % відповідно). Водночас в Чернівецькій області при обох патологіях відсоток госпіталізованих збільшується (з 34,1±1,0 до 39,1±1,0 % та з 21,2±0,7 до 23,3±0,6 % відповідно; p<0,05).

Таблиця 6

**Динаміка відсотка госпіталізованих з приводу хвороб «Інфекція нирок» та хронічного пієлонефриту дітей (0-17 років) від загальної кількості зареєстрованих відповідно в Україні та Чернівецькій області**

Роки, періоди	Інфекція нирок		Хронічний пієлонефрит	
	Україна		Україна	
2006	31,9±0,15	32,9±0,9	20,0±0,16	22,7±1,1
2011	32,1±0,16	35,2±1,1	31,0±0,2	19,7±1,2
M±m	32,0±0,15	34,1±1,0	25,5±0,18	21,2±1,2
T п/з; %	+0,6	+6,5	+55,0	-13,2
2012	32,4±0,16	40,7±1,1	20,1±0,19	22,5±1,3
2017	27,7±0,17	37,4±1,0	17,1±0,19	24,0±1,3
M±m	30,1±0,16	39,1±1,0	18,6±0,19	23,3±1,3
T п/з; %	-14,5	-8,1	-15,0	+6,7

Представлені дані «об'єктивізують» ствердження, що в Чернівецькій області більша кількість хворих із зазначеною патологією отримує стаціонарну допомогу порівняно з даними по Україні в цілому. По суті виходить, що щорічно ¼ хворих на ХПН, які перебувають на обліку в регіоні, отримують дороговартісні види

медичної допомоги. У зазначеному аспекті особливого значення набувають дані щодо тривалості перебування на стаціонарному лікуванні – передусім, звертає на себе увагу сама по собі тривала госпіталізація при хворобах інфекції нирок, пієлонефриту, як в цілому по Україні так і в Чернівецькій області, зокрема (табл. 7).

Таблиця 7

**Динаміка тривалості госпіталізації дітей (0-17 років) з приводу інфекції нирок та хронічного пієлонефриту у 303 України**

Роки, періоди	Інфекція нирок		Хронічний пієлонефрит	
	Україна		Україна	
2006	12,6	14,8	12,5	15,7
2011	11,4	14,1	11,4	15,6
M±m	12,0±0,4	14,8±0,2*	11,9±0,4	15,8±0,9*
T п/з; %	-9,5	-4,7	-8,8	-0,6
2012	11,3	13,8	11,4	13,8
2017	10,6	11,9	10,6	12,0
M±m	11,0±0,2Δ	13,0±0,6Δ*	11,3±0,2Δ	13,4±0,8Δ*
T п/з; %	-6,2	-13,8	-7,0	-13,0

**Примітки:** \*/ різниця достовірна між показниками p 1-2, 3-4; p<0,05; Δ/ різниця достовірна між показниками за періодами; p<0,05.

Очевидним є те, що в ЗОЗ Чернівецької області госпіталізація достовірно триваліша при обох патологіях, так при інфекції нирок у 2006-2011 рр. в середньому вона становила  $14,8 \pm 0,2$  діб; у 2012-2017 рр. –  $13,0 \pm 0,6$  діб проти  $12,0 \pm 0,4$  та  $11,0 \pm 0,2$  діб по Україні; при ХПН:  $15,8 \pm 0,9$  та  $13,4 \pm 0,8$  діб проти  $11,9 \pm 0,4$  та  $11,3 \pm 0,2$  діб відповідно. Динаміка даних вказує на вірогідно зменшення величин показників за роками при цьому з достатньо близькою інтенсивністю процесу, як в цілому по Україні, так і Чернівецькій області, зокрема.

### Висновки

Відсоток охоплення диспансерним спостереженням дітей (0-17 років) із хворобами ІСС – «Інфекція нирок» та показники його рівнів, близькі за величинами та динамікою: параметри вірогідно вищі серед дітей Чернівецької області, ніж в середньому по Україні, і зростають в групі пацієнтів віком 0-14 років з тенденцією до зменшення серед підлітків. Характер та особливості диспансеризації хворих на ХПН підпорядковуються вищенаведеній тенденції. За низькими, з гіршими по регіону, показниками охоплення диспансерним наглядом пацієнтів повсюдно виділяється цистит, проте в Чернівецькій області за 2012 – 2017 рр. в результаті позитивної динаміки ситуація змінилася протилежним чином.

Виявлено, що до 38,2 – 43,6 % по Україні та 22,2 – 37,0 % в Чернівецькій області хворі з вперше встановленим діагнозом «Інфекція нирок» підпадають під

### Література

1. Габорець ЮЮ, Дудіна ОО. Динаміка захворюваності дитячого населення України в регіональному аспекті та поширеності між ними хвороб. Україна. Здоров'я нації. 2017;4:18-28.
2. Квіташвілі О, редактор. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік. Київ: МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України»; 2015. 460 с.
3. Мусій ОС, редактор. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2013 рік. Київ: МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України»; 2014. 438 с.
4. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2017 рік. Центр медичної статистики МОЗ України [Інтернет]. 2018 [цитовано 2019 Лют 25]. Доступно на: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVII.html>
5. Шафранський ВВ, редактор. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік. Київ: МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України»; 2016. 452 с.
6. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік. Київ: МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України»; 2017. 516 с.

### АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ, СТРАДАЮЩИХ ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

*В. В. Безрук, Т. А. Безрук, А. Б. Мигалчан,  
С. В. Юрнюк, М. И. Веля, А. В. Ткач*

Высшее государственное учебное заведение  
Украины «Буковинский государственный  
медицинский университет»  
(г. Черновцы, Украина)

### Резюме

**Вступление.** Анализ состояния здоровья детского населения в Украине свидетельствует об отрицательном тренде по его ухудшению. Заболевания органов мочевыделительной системы остаются актуальной проблемой в педиатрии в связи с

диспансерный нагляд, у випадках ХПН показники також менші в регіоні 15,4 – 16,1% проти 15,8 – 12,3% по Україні; поза прицільною увагою залишаються діти, що хворіють на хронічний цистит.

Кількість госпіталізованих з приводу ІСС, зокрема, ХПН, у цілому по Україні зменшується, тоді як в Чернівецькій області зростає; в регіоні відсоток госпіталізованих із загальної чисельності зареєстрованих хворих при обох патологіях достовірно зростає на тлі зменшення по Україні, в результаті щорічно ¼ хворих на ХПН із тих хто знаходиться на обліку отримує стаціонарне лікування при тривалішій госпіталізації, ніж в середньому по Україні.

**Перспективи подальших досліджень.** Аналіз показників стану надання спеціалізованої нефрологічної допомоги дитячому населенню Чернівецької області в порівняльному аспекті із загальноукраїнськими вказують на необхідність детального вивчення регіональних аспектів якості надання фахової медичної допомоги на етапах маршруту нефрологічного пацієнта із хворобами групи ІСС.

**Конфлікт інтересів.** Ми підтверджуємо, що фактичний або потенціальний конфлікт інтересів у відношенні до даної публікації відсутній.

**Джерела фінансування.** Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

### ANALYSIS OF INDICATORS PROVIDING MEDICAL CARE TO CHILDREN SUFFERING FROM URINARY TRACT INFECTIONS

*V. V. Bezruk, T. O. Bezruk, A. B. Mihalchan,  
S. V. Yurniuk, M. I. Velya, A. V. Tkach*

Higher State Educational Establishment  
of Ukraine «Bukovinian State Medical  
University»  
(Chernivtsi, Ukraine)

### Summary

**Introduction.** Analysis of health condition of Ukrainian children population is indicative of a negative trend toward its deterioration. Diseases of the urinary system remain a topical issue in pediatrics due to a high degree of its spread among children



высоким уровнем распространенности в детской популяции и различиями в частоте этой патологии в регионах страны.

**Цель исследования.** Проанализировать уровень оказания специализированной нефрологической помощи детскому населению Черновицкой области.

**Материалы и методы исследования.** Изучены официальные статистические данные (отчетная документация о состоянии медицинской помощи детям Черновицкой области и данные Центра медицинской статистики МЗ Украины за период с 2006 по 2017 гг.), при обработке материала использован информационно-аналитический и статистический методы.

**Результаты исследования.** Анализ основных показателей оказания медицинской помощи детям, больным инфекциями мочевой системы (ИМС) показал положительные количественные показатели деятельности учреждений здравоохранения Черновицкой области по оказанию медицинской помощи детям в виде охвата диспансерным наблюдением при ИМС и хроническом пиелонефрите (ХПН), уменьшением при этом количества госпитализированных и продолжительности стационарного лечения. Вместе с тем, при сравнительном анализе «выстраивается» цепь факторов, указывающих на необходимость совершенствования организации видов и форм оказания специализированной помощи детям с указанной патологией для достижения существенных качественных изменений.

При «не стабильно» высоких показателях диспансеризации (12,3 – 37 % по годам наблюдения, возрастом детей и патологией, что анализировалась) незначительным выглядит процент среди детского контингента с впервые установленным диагнозом. Заболеваемость детей 0-14 лет на ИМС в течение 2012-2017 гг. выросла на 23,0 %, а у детей 15-17 лет на 34,2 % – по циститу. В условиях мозаичного, по годам анализа, уменьшения количества детского населения и росте количества пролеченных в стационаре больных – от ¼ до ½ пациентов от общей численности находятся на диспансерном учете; продолжительность госпитализации, при постепенной тенденции к ее снижению, свидетельствует о тяжести категории этих больных. Подтверждением данной тенденции могут служить данные о росте количества больных детей с врожденными аномалиями развития мочеполовой системы при уменьшении их по стране, а показатели заболеваемости в 1,8 раз выше (0,56 против 0,32 на 1000 соответствующего населения).

**Выводы.** Процент охвата диспансерным наблюдением детей с ИМС достоверно выше среди детей Черновицкой области, чем в среднем по Украине, и увеличивался за период с 2006 по 2017 гг. в возрастной группе детей 0-14 лет с тенденцией к уменьшению среди подростков. За количественными показателями оказания специализированной медицинской помощи детям учреждениями здравоохранения в Черновицкой области скрываются качественные ее параметры, требующие отдельного анализа, результаты которого

популяции и различиями в частоте этой патологии в разных регионах страны.

**The objective** of this study was to analyze the state provide specialized Nephrology care for children's population of Chernivtsi region.

**Materials and methods.** Official statistical data (reporting documents concerning medical aid provided to children in Chernivtsi region and data of the Medical Statistics Center of the Ministry of Health of Ukraine for the period from 2006 to 2017) were analyzed; informational-analytical and statistical methods were applied in processing of the material.

**Results.** Analysis of the major parameters on providing medical aid to children suffering from infections of the urinary system (UTI) showed positive quantitative indices in the work of health service institutions of Chernivtsi region concerning medical aid provided to children in the form of out-patient observation in case of UTI and chronic pyelonephritis (CP), reduced number of those being hospitalized and duration of in-patient treatment.

At the same time, comparative analysis «arranges» a number of factors indicating of the necessity to improve the organization of kinds and forms of providing specialized aid to children with the above pathology in order to achieve considerable qualitative changes.

In case of «unstable» high indices of dispensary examination (12.3 – 37.0 % according to the years, age of children and pathology) the percentage of children with the diagnosis made for the first time seems to be insignificant. Sickness rate of children aged 0-14 years suffering from UTI for the recent six years (2012-2017) has increased 23.0%, and among children aged 15-17 increased 34.2 % - concerning cystitis. Under conditions of decreased children population and growth of those being treated inpatiently, from ¼ to ½ of patients from their general amount are registered out-patiently at medical health institutions in Chernivtsi region.

This tendency can be evidenced by the data concerning the growth of sick children with congenital developmental defects of the urinary system with their general decrease in the country, and the indices of sickness rate 1.8 times as much (0.56 ‰ against 0.32 ‰ per 1000 of the proper population).

**Conclusion.** The percentage of children suffering from UTI registered out-patiently is reliably higher among the children in Chernivtsi region than in an average in Ukraine. It increased during the period from 2006 to 2017 in the age group of children 0-14 years with a tendency to decrease among teenagers. Qualitative parameters of providing specialized medical aid to children by medical establishments in Chernivtsi region are behind the quantitative ones. They require a separate analysis resulting in objective information in order to substantiate further actions in improvement of medical aid provided to children suffering from UTI within the frame of management, and considering up-to-date achievements more – directly in therapeutic-diagnostic innovations.

дадут объективную информацию для обоснования дальнейших действий по совершенствованию медицинской помощи детям, больным ИМС, находящимся в плоскости менеджмента, в большей степени, учитывая современные достижения – непосредственно в лечебно-диагностических инновациях.

**Ключевые слова:** инфекции мочевой системы; медицинская помощь; дети.

**Key words:** Urinary Tract Infections; Medical Care; Children.

**Контактна інформація:**

**Безрук Володимир Володимирович** – к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна)

**Контактна адреса:** вул. Буковинська, буд. 4, м. Чернівці, 58022, Україна

**Контактний телефон:** +380509013635

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

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

**Контактная информация:**

**Безрук Владимир Владимирович** – к.мед.н., доцент, доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Буковинская, дом 4, г. Черновцы, 58022, Украина

**Контактный телефон:** +380509013635

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

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

**Contact Information:**

**Bezruk Volodymyr** – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

**Contact Address:** Bukovinskay st., 4, Chernivtsi, 58022, Ukraine.

**Phone:** +380509013635

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

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/B-8621-2017>

© В. В. Безрук, Т. О. Безрук, А. Б. Мігалчан, С. В. Юрнюк,  
М. І. Веля, А. В. Ткач, 2019

© V. V. Bezruk, T. O. Bezruk, A. B. Mihalchan, S. V. Yurniuk,  
M. I. Velya, A. V. Tkach, 2019

Надійшло до редакції 11.02.2019 р.  
Підписано до друку 15.05.2019 р.

УДК: 616-006.311.03-053.2-085.225  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.10

## ГЕМАНГІОМИ У НЕМОВЛЯТ: СУЧАСНА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА

**О. М. Горбатюк**

Національна медична академія післядипломної  
освіти імені П. Л. Шупика  
(м. Київ, Україна)

### **Резюме**

**Вступ.** На сьогодні в світі накопичений значний досвід лікування новонароджених і немовлят з гемангіомами. Досить перспективними і привабливими виглядають результати лікування немовлят з гемангіомами із застосуванням  $\beta$ -блокатора пропранолола. Проте оцінка ефективності системного лікування немовлят з гемангіомами  $\beta$ -блокаторами остаточно не вивчена, не визначені покази і терміни призначення препарату при ускладнених гемангіомах і гемангіомах складної анатомічної локалізації, не проаналізовані побічні ефекти застосування пропранололу. Проблема лікування гемангіом у немовлят залишається актуальною проблемою сучасної педіатрії.

**Мета дослідження** – оцінити власний досвід і проаналізувати терапевтичні результати застосування  $\beta$ -блокатора пропранолола при лікуванні проблемних і ускладнених гемангіом у немовлят.

**Матеріал і методи дослідження.** 33 дітей, які лікувались у хірургічній клініці кафедри дитячої хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика з проблемними і ускладненими гемангіомами, були включені у дане дослідження. Першою лінією лікування пацієнтів була системна терапія  $\beta$ -блокатором пропранололом. Загальний вигляд гемангіоми і її розміри оцінювались візуально і шляхом фотографування, а також при ультразвуковому дослідженні, до застосування пропранолола і через 1, 3, 5 і 6 місяців лікування. Обстеження дітей було комплексним і включало повне клініко-лабораторне дослідження та кардіологічне обстеження з консультацією кардіолога і щоденним моніторингом загального стану дитини і серцево-судинної системи протягом 3 днів.

**Результати дослідження.** Середня тривалість лікування складає 6 – 8 міс. Перші ознаки регресу гемангіоми були відмічені вже через 1 міс. після лікування бета-блокатором пропранололом. У 100 % пацієнтів через 3 - 4 міс. відмічена зупинка проліферації гемангіоми і її регрес. Повний регрес відбувся у 66,67 % дітей.

**Висновки.** 1. Висока частота народження дітей з проблемними за локалізацією і розмірами та ускладненими гемангіомами диктує необхідність призначення лікування в перші місяці життя. 2. У випадках складних анатомічних локалізацій і неможливості радикального видалення гемангіоми як перша лінія лікування рекомендується системна терапія  $\beta$ - блокатором пропранололом у терапевтичній добовій дозі 2 мг/кг маси тіла за розробленою схемою. 3. Пропранолол є безпечним при лікуванні гемангіом у немовлят і має високу терапевтичну ефективність. Зупинка проліферації гемангіоми спостерігається у 100 % випадків, тотальна регресія процесу – у 66,67 % пацієнтів, субтотальна – у 14,28 %. 4. Побічні ефекти системної терапії  $\beta$ -блокатором пропранололом виявляються в перші 2 місяці лікування і за нашими даними були у 22,22 % пацієнтів (6 дітей). 5. Системна терапія проблемних гемангіом у немовлят  $\beta$ -блокаторами є ефективним і перспективним методом порівняно з існуючими способами видалення судинних пухлин, не викликає болісних відчуттів і не має рубцевих деформацій тканин.

**Ключові слова:** гемангіома; немовлята,  $\beta$ -блокатор пропранолол.

**Вступ.** На сьогодні в світі накопичений значний досвід лікування новонароджених і немовлят з гемангіомами. Проте, не дивлячись на успіхи в лікуванні даного контингенту пацієнтів, проблема лікування гемангіом у дітей раннього віку залишається актуальною і остаточно не вирішеною дотепер.

Дитячі гемангіоми відносяться до групи проліферуючих уражень і на сьогодні загально визнаним є положення про те, що гемангіоми – це вроджені доброякісні судинні пухлини [1-3]. Зустрічаються гемангіоми досить часто і складають 45,7 % всіх пухлин шкіри і м'яких тканин у дітей.

Гемангіома (інші терміни: класична гемангіома, інфанта гемангіома, інфантильна гемангіома, гемангіома немовлят, незріла гемангіома, проліферуюча судинна пухлина), як одна з найбільш розповсюджених судинних пухлин у немовлят, зустрічається у 0,3-2,6 % новонароджених і біля 10-12 % дітей, які досягли 1 року життя [4-6].

Існує загально прийнята думка, що радикальним методом лікування гемангіом є хірургічне ви-

далення їх у межах здорових тканин. Радикальному хірургічному видаленню надається перевага при локалізації гемангіом на закритих ділянках тіла і в тих випадках, коли не потрібно вирішувати косметичні проблеми. У випадках складної чи критичної анатомічної локалізації та при поширених ураженнях тканин і органів хірургічним шляхом видалити гемангіому не можливо і постає питання про вибір іншого методу лікування серед великої кількості існуючих (використання системних кортикостероїдів, інтерферонів, цитостатиків, низькотемпературне руйнування пухлини – кріодеструкція, короткофокусна рентгенотерапія, склерозуюча терапія тощо).

Сьогодні досить перспективними і привабливими виглядають результати лікування дітей з проблемними гемангіомами з застосуванням  $\beta$ -блокатора пропранолола, що висвітлені у вітчизняних і іноземних літературних джерелах [7-9]. Механізм дії  $\beta$ -блокатора, що призводить до інволюції гемангіом, досі не визначений. Можливо відбувається блокування  $\beta$ -адренорецепторів в

ендотеліальних клітинах, що призводить до вазоконстрикції і блокування стимуляції мітотичної активності ендотеліальних клітин, тобто проліферації.

У 2008 році застосування β-блокаторів при лікуванні кардіоміопатії у дитини з гемангіомою показало їх несподіваний ефект на зникнення гемангіоми. Дане спостереження було описане у тому ж 2008 році в англійському медичному журналі і з цього часу застосування β-блокаторів в лікуванні гемангіом набуло широкого розповсюдження [10].

На теренах України для лікування гемангіом у дітей застосовується β-блокатор з діючою речовиною пропранолол гідрохлорид. Показами до терапії пропранололом є гемангіоми, що мають загрозу розвитку функціональних та/або косметичних розладів за розмірами та локалізацією. Проте оцінка ефективності системного лікування немовлят β-блокатором пропранололом остаточно не вивчена і потребує подальшого детального аналізу отриманих результатів.

**Мета дослідження** – оцінити власний досвід і проаналізувати терапевтичні результати застосування β-блокатора пропранололу при лікуванні проблемних і ускладнених гемангіом у немовлят.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстеження і лікування дітей віком від 2 міс. до 1 року з гемангіомами було проведено на клінічній базі кафедри дитячої хірургії НМАПО імені П. Л. Шупика в дитячій клінічній лікарні №1 м. Києва у 2014 – 2018 роках. Під спостереженням знаходилось 33 дитини. Гемангіоми були кавернозними, капілярними та змішаними (капілярно-кавернозними), ускладненими кровотечею, виразкуванням, дисфункцією органів, поширеними і швидко зростаючими, та мали наступне розташування за глибиною ураження тканин:

25 (75,76 %) – шкіра і підшкірна клітковина

8 (24,24 %) – більш глибокі шари.

Гемангіоми за анатомічною локалізацією розташовувались на:

обличчі, підщелепній ділянці і шиї – 13

волосистій частині голови – 4

грудній залозі – 3

зовнішніх статевих органах – 4

множинні гемангіоми тулуба і кінцівок – 7

поширена гемангіома спини і потилиці – 1

обох сідницях – 1.

У 25 (75,76 %) пацієнтів гемангіоми були одиночні, у 8 (24,24 %) - множинні.

Ускладнень гемангіом було 12 (36,36 %): виразок – 5 випадків, кровотеч – 4, дисфункцій органів – 3.

У діагностичний комплекс великих гемангіом у немовлят обов'язково має входити загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів та показників згортання крові для виявлення синдрому Карабаха-Меррітта. Розміри гемангіоми вимірюються сантиметровою стрічкою та за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД). Цифрове фотографування необхідно для оцінки динаміки змін інтенсивності забарвлення судинної пухлини. УЗД гемангіоми з ефектом Доплера виконувалось для визначення товщини пухлини

(що є ознакою об'ємності процесу), інтенсивності кровопостачання, вивчення зв'язку гемангіоми з оточуючими тканинами і органами. Магнітно-резонансна томографія та комп'ютерна томографія призначалось індивідуально за показами.

6 (18,18 %) дітям було здійснено радикальне хірургічне видалення гемангіоми: 2 дітям з множинними гемангіомами тулуба (передня черевна стінка, спина, грудна клітка), 1 дитині з гемангіомами грудної клітки і плеча, 3 дітям з гемангіомами волосистої частини голови. Ці гемангіоми швидко зростали, були обмеженими, не надавали косметичних проблем, оскільки знаходились на закритих ділянках тіла. Всі гемангіоми були змішаними – з поверхневою капілярною частиною і глибоким кавернозним компонентом. 2 гемангіоми ускладнились кровотечею – 1 гемангіома волосистої частини голови, 1 гемангіома спини. В плановому порядку було здійснено хірургічне видалення судинних утворень з перев'язкою живлячих їх судин. За даними гістологічного дослідження всі видалені гемангіоми були капілярно-кавернозними.

27 (81,82 %) дітям був призначений неселективний β-блокатор пропранол.

Показами для призначення системної терапії пропранололом були судинні пухлини, що мають загрозу розвитку функціональних та/або косметичних розладів за розмірами та локалізацією, а також ускладнені гемангіоми. У 2-місячної дитини гемангіома зовнішніх статевих органів і вагіни ускладнилась кровотечею. За одностайною думкою більшості дослідників такі діти потребують лікування з перших місяців життя.

Застосування пропранололу для лікування дітей з серцево-судинною патологією без обмеження віку регламентовано Наказом МОЗ України № 362 від 19.07.2005 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей».

Необхідними умовами застосування пропранололу у немовлят були наступні: лікування всіх без винятку дітей має починатись в умовах стаціонару; на амбулаторному етапі регулярний контроль за станом дитини і станом серцево-судинної системи має бути обов'язковим.

Для призначення пропранололу всі діти проходили стандартне обстеження: загальні аналізи крові і сечі, біохімічний аналіз крові для оцінки печінкових і ниркових показників, ЕКГ, ЕхоКГ із щоденним моніторингом протягом 3 діб, в які призначається наростаюча дозировка препарату (0,5 мг/кг, 1 мг/кг) до запланованої терапевтичної дози 2 мг/кг на добу. Доза пропранололу 2 мг/кг маси тіла на добу викликає мінімальні побічні та небажані ефекти [8]. Обов'язково призначався огляд суміжних спеціалістів (педіатра, невролога, кардіолога). Протипоказів для призначення пропранололу (алергічні реакції, астматичні напади, гіпоглікемія, серцево-судинні та дихальні розлади, порушення функції печінки і нирок тощо) у наших пацієнтів не було. У всіх випадках отримували згоду батьків на призначення β-блокатора після проведення бесіди про можливі наслідки запропонованого лікування. Під час дослідження дотримано усіх принципів біоетики.

Визначення розмірів гемангіоми і її стану здійснювали візуально, за допомогою УЗД з ефектом Доплера і шляхом фотографування. Цифрове фотографування є необхідним для оцінки динаміки змін інтенсивності забарвлення гемангіоми.

Початок лікування здійснювали в стаціонарі з-за необхідності проведення щоденного моніторингу загального стану дитини, стану серцево-судинної і дихальної систем та лабораторних показників (глюкоза крові, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, частоти дихання. В разі відсутності ускладнень і при відсутності протипоказів лікування пропранололом тривалістю 6-8 міс. в залежності від отриманого результату продовжували амбулаторно.

Результати дослідження та їх обговорення. У 7 (25,93 %) дітей гемангіоми були капілярними (гістологічна структура їх характеризується наявністю капілярів), у 20 (74,07 %) – змішаними капілярно-кавернозними. Гемангіома представляла собою пухлинноподібне утворення червоного кольору, що підвищувалось над поверхнею шкіри. При стисненні пальцем краю гемангіоми на межі зі здоровою шкірою гемангіома блідніла, ставала пласкою, а при припиненні тиску знов відновлювала свої розміри і колір. У дітей досліджуваної групи гемангіоми були дифузними і не мали чітких меж. У всіх дітей гемангіоми швидко зростали, починаючи від маленької плямки, що мала місце при народженні чи з'являлась на 1-2 тижні життя. Особливістю перебігу проліферуючих гемангіом у немовлят є непередбачуваність їх «поведінки». Тому одноставною сьогодні є думка багатьох дослідників про необхідність лікування таких дітей з перших місяців життя.

Зважаючи на анатомічну локалізацію гемангіоми, розповсюдженість процесу і втягнення в патологічний процес великих площ м'яких тканин і внутрішніх органів (клітор, вагіна, залозиста тканина), гемангіоми неможливо було видалити хірургічним шляхом. Всім дітям була призначена системна терапія пропранололом.

Пропранолол призначався за схемою: 0,5 мг/кг маси тіла добова доза в 1-й день лікування, 1 мг/кг – 2-й день лікування, 2 мг/кг – з 3-го дня лікування і протягом місяця. Добова доза препарату розділялась на 3 прийоми. Відміна препарату також була поступовою – зменшення дози на  $\frac{1}{4}$  щотижнево. Препарат виготовляється в аптеці на глюкозі у вигляді порошку. Корекція дози Пропранололу проводиться щомісячно відповідно до маси тіла дитини.

Результати лікування неселективним  $\beta$ -блокатором пропранололом були оцінені у всіх 27 пацієнтів. Оцінка терапевтичного ефекту пропранололу здійснювалась на 1, 3 і 6 місяці лікування.

Суттєвих порушень стану здоров'я дітей при прийомі препарату не відмічалось у 21 (77,78 %) пацієнта. Вже в перший місяць лікування у пацієнтів спостерігалось припинення активного росту і зменшення розмірів гемангіом, зниження їх щільності і інтенсивності кольору. Найбільш виражений клінічний ефект мав місце приблизно через 3 міс. від початку лікування (рис. 1).

У 6 (22,22%) пацієнтів пропранолол був від-

мінений із-за побічної дії препарату:

синаотріальна блокада – 1 випадок (на 3 тиж. лікування)

сухий кашель з задишкою – 1 випадок (на 2 міс. лікування)

лейкопенія – 2 випадки (на 1 і 2 міс. лікування)

гіпоглікемія – 2 випадки (на 2 міс. лікування).

Результати лікування 21 немовляти через 6 міс. лікування пропранололом виглядають наступним чином:

тотальний регрес гемангіоми – 14 (66,67 %)

субтотальний регрес – 3 (14,28 %)

резидуальні судинні залишки – 2 (9,52 %)

гіпопигментація шкіри – 1 (4,76 %)

надлишок шкіри – 1 (4,76 %).

Резидуальні судинні залишки мали вигляд рожевої плями у 1 дитини та телеангіоектазій у 1 пацієнта.

Зупинка проліферації спостерігалась в 100 % випадків клінічних спостережень. Повний регрес гемангіоми відбувся у 14 дітей з 21, що склало 66,67 %, субтотальний – у 3 (14,28 %). У 2 дітей після лікування відмічались залишкові телеангіоектазії та біла пляма на місці гемангіоми грудної залози. У всіх дівчат мав місце регрес як поверхневого компоненту гемангіоми, так і глибокого. За результатами моніторингу стану гемангіоми 16 дітей приймали пропранолол протягом 6 міс., 5 – протягом 8 місяців.

#### Висновки:

1. Висока частота народження дітей з проблемними за локалізацією і розмірами та ускладненими гемангіомами диктує необхідність призначення лікування в перші місяці життя.

2. У випадках складних анатомічних локалізацій і неможливості радикального видалення гемангіоми як перша лінія лікування рекомендується системна терапія  $\beta$ -блокатором пропранололом у терапевтичній добовій дозі 2 мг/кг маси тіла за розробленою схемою.

3. Пропранолол є безпечним при лікуванні гемангіом у немовлят і має високу терапевтичну ефективність. Зупинка проліферації гемангіоми спостерігається у 100 % випадків, тотальна регресія процесу – у 66,67 % пацієнтів, субтотальна – у 14,28 %.

4. Побічні ефекти системної терапії  $\beta$ -блокатором виявляються в перші 2 місяці лікування і за нашими даними мали місце у 22,22 % пацієнтів (6 немовлят).

5. Системна терапія проблемних гемангіом у немовлят  $\beta$ -блокатором пропранололом є ефективним і перспективним методом порівняно з існуючими способами видалення судинних пухлин, не викликає болісних відчуттів і не має рубцевих деформацій тканин.

**Перспективи подальших досліджень.** Потребують подальшого вивчення питання ефективності системної терапії бета-блокаторами дітей раннього віку з ускладненими гемангіомами і гемангіомами складної анатомічної локалізації, побічних ефектів, що призвели до відміни даного методу лікування у частини дітей, можливості застосування і ефективність місцевих бета-блокаторів при лікуванні таких пацієнтів.



**Рис. 1. Стан змішаної гемангіоми грудної залози дівчинки П., 3 міс., при проведенні системної терапії пропранололом (через 1, 3, 5 і 6 місяців лікування)**

**Джерела фінансування:** Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

**Конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів у відношенні до даної публікації відсутній.

#### **Література**

1. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations. Cambridge University Press; 2007. 310p.
2. Гончарова ЯА. Гемангиомы и сосудистые мальформации. Современные теории и лечебная тактика. Здоровье ребенка. 2013;6:148-52.
3. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of Infantile Hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics*. 2006;117(3):698-703. doi: 10.1542/peds.2005-1092.
4. Ionescu G. Hemangiomas and vascular malformations, an overview and new perspectives. A 15 year experience with 800 cases. In: Abstract Book of III World Congress of Pediatric Surgery; 2010 Oct 21-24; New Delhi, India. New Delhi; 2010, p.50-1.
5. Серов РА, Бокерия РА, Морозов КМ, Ронами ВГ. Гемангиомы и сосудистые мальформации: классификации, клиника, диагностика, лечение, ошибки (на примере клинических наблюдений). *Анналы хирургии*. 2008;6:76-80.
6. Cremer H. Hamangiome: Klassifizierung und therapieempfehlungen. *Padiatrie hautnah*. 2009;2:133-46.
7. Деметьєва НА, Дігтяр ВА, Гладкий ОП, Авілов ОЮ, Коломоєць ОМ, Ашкіназі БГ, та ін. Застосування пропранололу в лікуванні гемангіом складних локалізацій у дітей. *Клінічна онкологія*. 2011;3:57-60.
8. Тетруєва НА, Поворознюк ВС, Тополова КВ, Тимошенко АВ, Лучинский ДВ. Тактика лечения гемангиом челюстно-лицевой области у детей. Применение пропранолола в качестве первой линии терапии гемангиом сложных локализаций. *Хірургія дитячого віку*. 2013;4:24-31.
9. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* [Internet]. 2012[cited 2019 Mar 23];124(3):e423-31. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/124/3/e423> doi: 10.1542/peds.2008-3458
10. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infants. *N Engl JMed*. 2008;358(24):2649-53. doi: 10.1056/NEJMc0708819.

**ГЕАНГИОМЫ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА:  
СОВРЕМЕННАЯ ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА***О. М. Горбатюк***Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
имени П. Л. Шупика  
(г. Киев, Украина)****Резюме**

**Вступление.** На сегодняшний день в мире накоплен значительный опыт лечения новорождённых детей и детей грудного возраста с гемангиомами. Перспективными и обещающими выглядят результаты лечения маленьких детей с гемангиомами бета-блокатором пропранололом. Однако оценка эффективности системного лечения детей грудного возраста бета-блокаторами окончательно не изучена, не определены показания и сроки назначения препарата при осложнённых и проблемных гемангиомах, не проанализированы побочные действия препарата. Проблема лечения гемангиом у детей грудного возраста остаётся актуальной проблемой современной педиатрии.

**Цель исследования** - оценить собственный опыт и проанализировать терапевтические результаты применения  $\beta$ -блокатора пропранолола при лечении проблемных и осложнённых гемангиом у детей грудного возраста.

**Материал и методы исследования.** 33 детей, которые лечились в нашем отделении по поводу проблемных и осложнённых гемангиом, были включены в данное исследование. Первой линией лечения пациентов была системная терапия  $\beta$ -блокатором пропранололом. Общий вид гемангиомы и её размеры оценивались визуально и путём фотографирования, а также при ультразвуковом исследовании, до назначения пропранолола, через 1, 3, 5 и 6 месяцев после лечения. Обследование детей было комплексным и включало полное клинико-лабораторное исследование и кардиологическое обследование с консультацией кардиолога и ежедневным мониторингом общего состояния ребенка и сердечно-сосудистой системы на протяжении 3 дней.

**Результаты исследования.** Средняя продолжительность лечения составляла 6 – 8 месяцев. Первые признаки регресса гемангиомы были отмечены уже через 1 мес. после лечения пропранололом. У 100 % пациентов через 3-4 мес. отмечалась остановка пролиферации гемангиомы и её регресс. Полный регресс произошел у 66,67 % детей.

**Выводы.** 1. Высокая частота рождения детей с проблемными по локализации и размерам гемангиомами, а также с осложнёнными гемангиомами, диктует необходимость назначения лечения в первые месяцы жизни ребенка. 2. В случаях сложных анатомических локализаций и невозможности радикального удаления гемангиомы как первая линия лечения рекомендуется системная терапия  $\beta$ -блокатором пропранололом в терапевтической суточной дозе 2 мг/кг массы тела по разработанной схеме. 3. Пропранолол является безопасным препаратом при лечении гемангиом у детей грудного возраста и имеет высокую терапевтическую эффективность. Остановка пролиферации гемангиомы наблюдается у 100 % детей, тотальная регрессия процесса – у 66,67 % пациентов, субтотальная – у 14,28 %. 4. Побочные эффекты системной терапии пропранололом обнаруживаются в первые 2 месяца лечения и имели место у 22,22 % пациентов (6 детей). 5. Системная терапия проблемных гемангиом у детей  $\beta$ -блокаторами является эффективным и перспективным методом по сравнению с существующими способами удаления сосудистых опухолей, не вызывает болезненных ощущений и рубцовых деформаций тканей.

**Ключевые слова:** гемангиома; дети грудного возраста;  $\beta$ -блокатор пропранолол.

**HEMANGIOMAS IN INFANTS: MODERN  
THERAPEUTIC TACTIC***O. M. Gorbatyuk***Shupyk National  
Medical Academy  
of Postgraduate Education  
(Kyiv, Ukraine)****Summary**

**Introduction.** Significant experience in treatment of newborns and infants with hemangiomas has been store up in the world today. Treatment results of babies with hemangiomas by  $\beta$ -blocker Propranolol look perspective treatment. However assessment of effectiveness of systematic treatment of infants by  $\beta$ -blockers is not study, evidences and time of setting this medicine for complicated and problematic hemangiomas are not determine, side effects are not analyze. The problem of treatment of babies with hemangiomas is topical in modern pediatrics.

**Objective:** to assess own experience and results of adoption of  $\beta$ -blocker Propranolol in the treatment of problem and hemangiomas with complications in infants.

**Material and methods.** 33 babies with different localized of problem hemangiomas were examined in our department. First line of treatment was systemic therapy by  $\beta$ -blocker Propranolol. General form and sizes of hemangiomas have assessed visually, with have photo taken and with help sonographic examination, before treatment and in 1, 3, 5 and 6 months after treatment. Examination of children was integrated and included cardiologist diagnostic methods with monitoring of similarity condition over a period of 3 days.

**Results.** Medium duration of treatment was 6 – 8 months. First sings of hemangioma's regress were registered after 1 month of therapy by Propranolol. After 3-4 months of treatment have been registered pause in hemangioma's proliferation in 100 % patients. The total regress of hemangiomas has been occurred in 66.67 % children.

**Conclusion.** Described method could be used for treatment of children with problem hemangiomas. Propranolol in twenty-four-hour dose 2 mg/kg is an effective and safe medicine for treatment these patients. Total regress of hemangiomas has been occurred in 66.67 % infants. Therapy of Propranolol could be used as a first line in combination treatment of problem hemangiomas in children.

**Key words:** Hemangioma; Infant;  $\beta$ -blocker Propranolol.

**Контактна інформація:**

**Горбатюк Ольга Михайлівна** – доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України, професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ, Україна).

**Контактна адреса:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра дитячої хірургії, вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112, Україна

**Контактний телефон:** +38(050)3820641

**e-mail:** ol.gorbatyuk@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-1472-5737>

**Контактная информация:**

**Горбатюк Ольга Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Украины, профессор кафедры детской хирургии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика МОЗ Украины (г. Киев, Украина).

**Контактный адрес:** Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, кафедра детской хирургии, ул. Дорогожицкая, 9; г. Киев, 04112, Украина.

**Контактный телефон:** +38(050)3820641.

**e-mail:** ol.gorbatyuk@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-1472-5737>

**Contact Information:**

**Gorbatyuk Olga** – MD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, professor of the Department of Pediatric Surgery, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine).

**Contact address:** Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Neonatology, Dorogozhitska str., 9; Kyiv, 04112, Ukraine.

**Phone:** +38(050)3820641.

**e-mail:** ol.gorbatyuk@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-1472-5737>

© О. М. Горбатюк, 2019

© О. М. Gorbatyuk, 2019

Надійшло до редакції 12.02.2019 р.

Підписано до друку 12.05.2019 р.



УДК: 618.396-071-037:577.112.85:612.017.1  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.11

## РОЛЬ Е-СЕЛЕКТИНУ У РОЗВИТКУ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Л. В. Дубик, О. М. Юзько,  
С. Г. Приймак

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»  
(м. Чернівці, Україна)

### Резюме

**Вступ.** У статті представлені результати імуноферментного аналізу Е-селектину в сироватці крові вагітних із фізіологічною вагітністю та невиношуванням вагітності.

Невиношування вагітності, особливо на ранніх термінах, і досі залишається актуальною як медичною, так і соціально-демографічною проблемою. Зниження здорового потенціалу населення призводить до збільшення відсотку жінок, вагітність яких перебігає із ускладненнями або взагалі переривається достроково.

На думку багатьох вчених, досягнення успіху у вирішенні питання ранніх перинатальних втрат полягає у глибокому вивченні етіопатогенезу даної проблеми. Тому пріоритетним напрямком є пошук маркерів, які дозволять виявляти доклінічні форми загрози переривання вагітності, що дасть змогу пролонгувати вагітність та знизити перинатальні втрати.

На сучасному етапі для уточнення анатомічних і функціональних порушень репродуктивної системи велике значення приділяється теорії ендотеліальної дисфункції та її ролі в розвитку і патогенезі акушерських ускладнень.

**Мета дослідження.** Визначити роль Е-селектину у розвитку невиношування вагітності.

**Матеріали і методи дослідження.** Проводили визначення Е-селектину у сироватці крові 153 вагітних із фізіологічним перебігом і невиношуванням вагітності, які перебували на обліку у Жіночій консультації №1 м. Чернівці та на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1».

Усі вагітні розподілені на чотири групи: 30 жінок з неускладненою вагітністю в терміні 6-12 тиж. (I група – контрольна), 60 – із загрозою самовільного абортів (II група), 34 – зі спонтанним абортів (III група) і 29 – з вагітністю, що не розвивається (IV група).

Середній вік обстежених жінок становив 18-45 років. У більшості пацієнток мали місце ратифікаційні абортів і репродуктивні втрати в анамнезі. Для пацієнток усіх груп характерна відсутність гінекологічних і екстрагенітальних захворювань у гострій і підгострій стадіях. У дане дослідження не включали вагітних із антифосфоліпідним синдромом.

Е-селектин визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва фірми Diaclone (Франція). Людський CD62E/EELISA набір призначений для кількісного визначення «in vitro» розчинної адгезивної молекули ендотеліальних лейкоцитів ELAM-1 (CD62E) у плазмі, сироватці людини, буферному розчині або в культурі клітин. Він визначає як природний, так і рекомбінантний CD62E.

**Результати дослідження.** Проведене дослідження показало, що у жінок із неускладненою вагітністю в терміні 6-12 тиж. рівень Е-селектину становив  $69,04 \pm 4,30$  мкг/л, а при загрозі переривання вагітності падав до  $52,43 \pm 3,91$  мкг/л. При спонтанному аборті цей показник характеризувався тенденцією до ще більшого зниження –  $43,06 \pm 5,95$  мкг/л, а при вагітності, що не розвивається, – до  $47,14 \pm 6,04$  мкг/л. Аналіз рівня Е-селектину у межах II, III і IV груп досліджуваних жінок достовірної різниці не виявив.

Враховуючи важливу роль Е-селектину в процесах інвазії трофобласту, розвитку хоріону, його судинної системи, можна вважати, що зниження його рівня у крові вагітних вказує на розвиток ендотеліальної дисфункції у жінок з патологією вагітності.

**Висновки.** Проведені дослідження показали, що у жінок із загрозою викидня, при спонтанному аборті та вагітності, що не розвивається, спостерігається тенденція до зниження концентрації Е-селектину в порівнянні із показниками при фізіологічній вагітності. Оскільки, вищевказане зниження даного показника є відображенням роботи ендотелію, то можна вважати, що однією із причин невиношування вагітності у обстежених жінок була саме ендотеліальна дисфункція.

**Ключові слова:** невиношування вагітності; ендотеліальна дисфункція; Е-селектин

### Вступ

Нажаль, незважаючи на значні досягнення сучасної науки, частота втрат вагітності залишається на рівні 15-20 % [1, 2]. Дана патологія є важливою загальномедичною і соціальною проблемою. У зв'язку з цим у всьому світі науковці активно працюють над створенням наукової доказової бази, направленої на збереження та пролонгацію вагітності.

У розвитку невиношування вагітності відіграють роль багато факторів, у тому числі, обтяжений репродуктивний анамнез, інфекції, які передаються статевим шляхом, хромосомні аберації та ін. [3]. Також до числа одних із найважливіших причин переривання вагітності на ранніх термінах є порушення контрактильної активності міометрію, тобто гіпертонус [4]. Крім того, останнім часом особлива увага приділяється судинним

ефектам [5], пов'язаним із роботою ендотелію, який має вагомий вплив на фізіологічний перебіг вагітності.

Ендотелій відноситься до органів ендокринної системи. Це тонка мембрана, яка вистилає судини зсередини. Він продукує біологічно активні речовини – медіатори, які впливають на роботу усього організму. Дисбаланс медіаторів проявляється ендотеліальною дисфункцією, яка є універсальним дефектом, який лежить в основі багатьох ускладнень вагітності, включно із невиношуванням [6]. Однією із основних біологічно активних речовин ендотелію є Е-селектин. Особливістю дисфункції ендотелію при невиношуванні вагітності є зниження рівня Е-селектину в 1,5 рази [5]. Зазначене зниження Е-селектину, який є одним із основних стимуляторів утворення цГМФ, веде до зниження кількості цГМФ, що збільшує вміст кальцію у тромбоцитах і гладких м'язів [7].

Е-селектин є одним із факторів, які визначають функцію ендотеліальних клітин, і, відповідно, впливають на стан кровоносної системи плаценти. Він є важливим фактором формування плаценти та імплантації ембріона, забезпечує ендovasкулярну інвазію під час ранньої гестації [8].

Е-селектин – це глікопротеїд, який виробляється ендотеліальними клітинами у відповідь на запальний процес і відноситься до молекул клітинної адгезії. У стані спокою він, як правило, знаходиться у незначній кількості на ендотеліальних клітинах кровоносних судин [9]. Активація його продукції контролюється прозапальними цитокінами TNF $\alpha$ , IL-1.

### Мета і завдання дослідження

Визначити роль Е-селектину у розвитку невиношування вагітності.

### Матеріали та методи дослідження

З метою вивчення Е-селектину у жінок з невиношуванням вагітності обстежили 153 вагітних із фізіологічним перебігом і невиношуванням вагітності, які перебували на обліку у Жіночій консультації №1 м. Чернівці та на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1». Усі

вагітні розподілені на чотири групи: 30 жінок з неускладненою вагітністю в терміні 6-12 тиж. (I група – контрольна), 60 – із загрозою самовільного аборту (II група), 34 – зі спонтанним абортотом (III група) і 29 – з вагітністю, що не розвивається (IV група).

Середній вік обстежених жінок становив 18-45 років. У більшості пацієнток мали місце ратифікаційні аборти і репродуктивні втрати в анамнезі. Для пацієнток усіх груп характерна відсутність гінекологічних і екстрагенітальних захворювань у гострій і підгострій стадіях. У дане дослідження не включали вагітних із антифосфоліпідним синдромом.

Е-селектин визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва фірми Diaclone (Франція). Людський CD62EELISA набір призначений для кількісного визначення «in vitro» розчинної адгезивної молекули ендотеліальних лейкоцитів ELAM-1 (CD62E) у плазмі, сироватці людини, буферному розчині або в культурі клітин. Він визначає як природний, так і рекомбінантний CD62E.

Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

### Результати дослідження та їх обговорення

У нормі значення Е-селектину коливається в межах 46,30 - 70,50 мкг/л.

Проведене дослідження показало, що у жінок із неускладненою вагітністю в терміні 6-12 тиж. рівень Е-селектину становив в середньому  $69,04 \pm 4,30$  мкг/л, що практично не відрізняється від нормативного показника. Діаметрально протилежна картина спостерігалася у жінок із загрозою переривання вагітності – рівень даного показника знижувався до  $52,43 \pm 3,91$  мкг/л. При спонтанному аборті Е-селектин характеризувався тенденцією до ще більшого зниження –  $43,06 \pm 5,95$  мкг/л, а при вагітності, що не розвивається, – до  $47,14 \pm 6,04$  мкг/л (рис. 1). Аналіз рівня Е-селектину у межах II, III і IV груп досліджуваних жінок достовірної різниці не виявив. Отримані результати були статистично підтверджені.

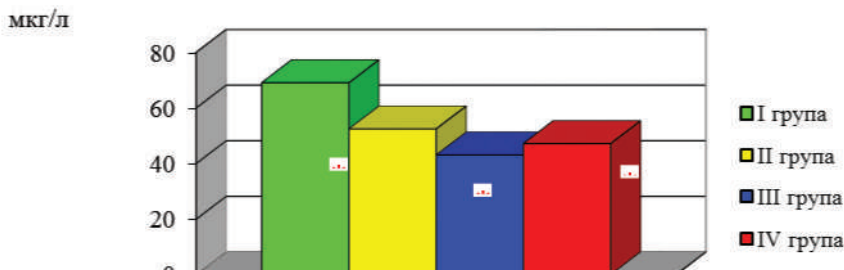


Рис. 1. Вміст Е-селектину у жінок з неускладненою вагітністю та різними варіантами її патології

Також ми порівняли зміни значення Е-селектину із ендотеліном-1 та оксидом азоту (табл. 1), які також є одними із головних маркерів ендотеліальної дисфункції. Так, у представниць II групи (вагітні із загрозою самовільного абортоту) концентрація ендотеліну-1 багаторазово

перевищувала показники при фізіологічній вагітності, становлячи  $10,46 \pm 1,37$  пмоль/л, а у жінок із самовільним абортотом склала  $14,72 \pm 2,98$  пмоль/л. У пацієнток з вагітністю, що не розвивається рівень ендотеліну-1 значно підвищився ( $16,90 \pm 3,86$  пмоль/л). Таким чином, разом з роз-

витком патології вагітності достовірно зростала й концентрація зазначеного маркера.

Діаметрально протилежна закономірність спостерігалася рівня оксиду азоту. У вагітних жінок із загрозою самовільного абортів рівень цього маркера знижувався до  $11,23 \pm 0,86$  мкмоль/л, будучи статистично вагомо меншим в порівнянні із нормативним показником –  $19,42 \pm 1,15$  мкмоль/л. У жінок III групи рівень оксиду азоту знижувався більш ніж

удвічі – до  $9,35 \pm 0,92$  мкмоль/л, а в осіб, вагітність яких не розвивалася, – до  $10,48 \pm 1,03$  мкмоль/л. Різниця між значеннями оксиду азоту при загрозі спонтанного абортів, вже реалізованому викидні та при вагітності, що не розвивається, статистично не вагома. Зазначене зниження рівня NO вказує на користь збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію), з подальшим утворенням мікротромбозів та внутрішньосудинної агрегації.

Таблиця 1

## Показники ендотеліальної дисфункції у жінок різних груп (M±m)

Показник	I група (фізіологічна вагітність), n=30	II група (загроза самовільного абортів), n=60	III група (спонтанний аборт), n=34	IV група (вагітність, що не розвивається), n=29
Е-селектин, мкг/л	69,04±4,30	52,43±3,91	43,06±5,95	47,14±6,04
Ендотелін-1, пмоль/л	3,38±0,83	10,46±1,37	14,72±2,98	16,90±3,86
Оксид азоту, мкмоль/л	19,42±1,15	11,23±0,86	9,35±0,92	10,48±1,03

Така гіпопродукція Е-селектину і оксиду азоту у II і III групах та надмірне утворення ендотеліну-1 свідчать про інтенсивну участь судинного ендотелію у процесі невиношування вагітності.

Враховуючи важливу роль Е-селектину в процесах інвазії трофобласта, розвитку хоріону, його судинної системи, можна вважати, що зниження його рівня у крові вагітних вказує на розвиток ендотеліальної дисфункції у жінок з патологією вагітності.

Такі зміни рівня Е-селектину призводять до збільшення вмісту кальцію у тромбоцитах і гладких м'язках. Іони кальцію – обов'язкові учасники усіх фаз гемостазу і скорочення м'язів. Тому падіння рівня Е-селектину може призводити до вазоконстрикції в судинах матки та до активації агрегації тромбоцитів, а у кінцевому підсумку – до невиношування вагітності.

**Висновки**

1. Проведені дослідження показали, що у жінок із загрозою викидня, при спонтанному аборті та вагітності, що не розвивається, спостерігається тенденція до зниження концентрації Е-селектину в порівнянні із показниками при фізіологічній вагітності.

2. Зазначені зміни рівня Е-селектину вказують

**Література**

1. Айламазян ЭК, Зайнулина МС, Петрищев НН. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии. Акушерство и гинекология. 2007;5:38-41.
2. Башмакова НВ, Путилова НВ. Рациональная противотромботическая терапия у пациенток с различными формами тромбофилии в прегравидарный период и во время беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011;11(5):49-53.
3. Щербаков ВИ, Еремеева ЛИ. Преждевременные роды и новые стратегии их коррекции: обзор литературы. Бюллетень СО РАМН. 2008;3:38-44.
4. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. Lancet. 2002;360(9344):1489-97. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11476-0.
5. Назаренко ЛГ, Нікіфор ЛВ. Прогестерон і ризик реалізації пізніх ускладнень вагітності. Здоров'я жінчини. 2015;8:106-9.
6. Силина НК. Оценка состояния эндотелиальной системы у беременных с отягощенным акушерским анамнезом. Запорожский медицинский журнал. 2008;4:47-9.
7. Петрищев НН, редактор. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГМУ. 2003. Власов ТД, Петрищев НН. Физиология и патофизиология эндотелия; с.4-38.
8. Лигидова АТ, Некрасова МГ, Друккер НА, Погорелова ТН, Крукиер ИИ, Роль биоактивных полипептидов в развитии плацентарной недостаточности при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2011[цитовано 2019 Кві 3];6. Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5146>
9. Фещенко ЮІ, Рекалова ОМ, Панасюкова ОР, Кадан ЛП, Чернищенко КФ, Петішкіна ВМ, та ін. Е-селектин як маркер активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2012;2:42-5.

на користь порушення стану кровоносної системи хоріону і матки, оскільки він є одним із факторів, які визначають роботу їх ендотелію.

3. Оскільки, вищевказане зниження даного показника є відображенням роботи ендотелію, то можна вважати, що однією із причин невиношування вагітності у обстежених жінок була саме ендотеліальна дисфункція.

4. Тому визначення Е-селектину має прогностичне значення і сприятиме зниженню кількості перинатальних втрат.

**Перспективи подальших досліджень**

Визначення Е-селектину у сироватці крові вагітних може служити інформативним тестом для раннього виявлення пацієнток групи ризику з невиношування. Подальші дослідження Е-селектину можуть мати велике значення для зниження рівня перинатальних втрат.

**Конфлікт інтересів:** автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування:** самофінансування.

**РОЛЬ E-СЕЛЕКТИНА В РАЗВИТИИ  
НЕВЫНАШИВАНИЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ***Л. В. Дубик, О. М. Юзько, С. Г. Приймак***Высшее государственное учебное заведение  
Украины «Буковинский государственный  
медицинский университет»  
(г. Черновцы, Украина)****Резюме**

**Вступление.** В статье представлены результаты иммуноферментного анализа E-селектина в сыворотке крови беременных с физиологической беременностью и невынашиванием беременности.

Невынашивание беременности, особенно на ранних сроках, до сих пор остаётся актуальной как медицинской, так и социально-демографической проблемой. Снижение здорового потенциала населения приводит к увеличению процента женщин, беременность которых протекает с осложнениями или вообще прерывается досрочно.

По мнению многих учёных, достижения успеха в решении вопроса ранних перинатальных потерь заключается в более глубоком изучении этиопатогенеза данной проблемы. Поэтому приоритетным направлением является поиск маркеров, которые позволят выявлять доклинические формы угрозы прерывания беременности, позволят пролонгировать беременность и снизить перинатальные потери.

На современном этапе для уточнения анатомических и функциональных нарушений репродуктивной системы большое значение уделяется теории эндотелиальной дисфункции и ее роли в развитии и патогенезе акушерских осложнений.

**Цель исследования.** Определить роль E-селектина в развитии невынашивания беременности.

**Материалы и методы исследования.** Проводили определение E-селектина в сыворотке крови 153 беременных с физиологическим течением и невынашиванием беременности, состоящих на учете в женской консультации №1 г. Черновцы и на стационарном лечении в гинекологическом отделении КГУ «Городской клинический родильный дом №1».

Все беременные разделены на четыре группы: 30 женщин с неосложненной беременностью в сроки 6-12 нед. (I группа – контрольная), 60 – с угрозой самопроизвольного аборта (II группа), 34 – со спонтанным абортом (III группа) и 29 – с беременностью, которая не развивается (IV группа).

Средний возраст обследованных женщин составил 18-45 лет. У большинства пациенток имели место ратификационные аборты и репродуктивные потери в анамнезе. Для пациенток всех групп характерно отсутствие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний в острой и подострой стадиях. В данное исследование не включали беременных с антифосфолипидным синдромом.

E-селектин определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы производства фирмы Diaclone (Франция). Человеческий CD62EELISA набор предназначен для количественного определения «in vitro» растворимого адгезивного молекулы эндотелиальных лейкоцитов ELAM-1 (CD62E) в плазме, сыворотке человека, буферном растворе или в культуре клеток. Он определяет как природный, так и рекомбинантный CD62E.

**Результаты исследования.** Проведенное исследование показало, что у женщин с неосложненной беременностью в сроки 6-12 нед. уровень E-селектина составил  $69,04 \pm 4,30$  мкг/л, а при угрозе прерывания беременности падал до  $52,43 \pm 3,91$  мкг/л. При спонтанном аборте этот показатель характеризовался тенденцией к еще большему снижению –  $43,06 \pm 5,95$  мкг/л, а при беременности, которая не развивается, – до  $47,14 \pm 6,04$

**THE ROLE OF E-SELECTIVE IN THE  
DEVELOPMENT OF PREVENTION  
OF MISCARRIAGE***L. V. Dubyk, O. M. Yuzko, S. G. Pryimak***Higher State Educational Establishment  
of Ukraine "Bukovinian State  
Medical University"  
(Chernivtsi, Ukraine)****Summary**

**Introduction.** The article presents the results of enzyme-linked immunosorbent assay of E-selectinin blood serum of pregnant women with physiological pregnancy and miscarriage.

Miscarriage, especially in the early stages, continues to be a topical both medical and socio-demographic problem. Reducing the healthy potential of the population leads to an increase in the percentage of women whose pregnancy goes through complications or is generally interrupted prematurely.

According to many scientists, the success in solving the problem of the early perinatal loss lies in a deeper study of the etiopathogenesis of this problem. Therefore, the priority is to search for markers that will detect pre-clinical forms of the threat of abortion, which will allow prolongation of pregnancy and reduce perinatal losses.

At the present stage, the theory of endothelial dysfunction and its role in the development and pathogenesis of obstetric complications is of great importance intending to clarify the anatomical and functional disorders of the reproductive system.

**Objective.** To determine the role of E-selectin in the development of miscarriage.

**Materials and methods.** In order to study E-selectin in women with miscarriage 153 pregnant women with the physiological course and miscarriage have been examined, who were registered in the Women's consultation №1, Chernivtsi, and were in inpatient treatment at the gynecological department of MHCF "City clinical maternity hospital №1". They have been divided into three groups, 30 women were with uncomplicated pregnancy for 6-12 weeks (Group I - Control), 60 women were with the threat of miscarriage (Group II), 34 women were with spontaneous abortion (Group III) and 29 women were with a blighted ovum (Group IV).

The average age of the examined women was 18-45 years. Artificial abortions and reproductive loss occurred in the history of most patients. Gynecological and extragenital diseases in the acute and subacute stages were absent in patients of all groups. Pregnant women with antiphospholipid syndrome have not been included in the study.

E-selectin has been determined by the method of immunoassay analysis using a test system manufactured by the company Diaclone (France). The human CD62E ELISA kit is designed to quantify the "in vitro" soluble adhesive molecule of endothelial leukocytes ELAM-1 (CD62E) in plasma, human serum, buffer solution, or cell culture. It defines both natural and recombinant CD62E.

**Results.** The conducted research showed that in women at 6-12 weeks of uncomplicated pregnancy, the level of E-selectin was  $69.04 \pm 4.30$  µg/l, and with the threat of abortion, it dropped to  $52.43 \pm 3.91$  µg/l. In case of spontaneous abortion, this index was characterized by a tendency to further decrease –  $43.06 \pm 5.95$  µg/l, and in the case of blighted ovum – up to  $47.14 \pm 6.04$  µg/l. Analysis of the level of E-selectin within the II, III and IV groups of the studied women has not revealed a significant difference.

Taking into account the important role of E-selectin in the processes of trophoblast invasion, the development of chorion, its vascular system, it can be assumed that the reduction of its level in the blood of pregnant women indicates the development of endothelial dysfunction in

мкг/л. Аналіз рівня Е-селектину в межах II, III і IV груп досліджуваних жінок достовірної різниці не виявив.

Учитывая важную роль Е-селектину в процессах инвазии трофобласта, развития хориона, его сосудистой системы, можно считать, что снижение его уровня в крови беременных указывает на развитие эндотелиальной дисфункции у женщин с патологией беременности.

**Выводы.** Проведенные исследования показали, что у женщин с угрозой выкидыша, при спонтанном аборте и беременности, которая не развивается, наблюдается тенденция к снижению концентрации Е-селектину по сравнению с показателями при физиологической беременности. Поскольку вышеуказанное снижение данного показателя является отображением работы эндотелия, то можно считать, что одной из причин невынашивания беременности у обследованных женщин была именно эндотелиальная дисфункция.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности; эндотелиальная дисфункция; Е-селектин.

**Контактна інформація:**

**Юзько Олександр Михайлович** – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** uarm.kiev@gmail.com

**Контактна адреса:** площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

**Контактний телефон:** +38 (050) 6752334.

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/Д-8126-2017>

**Контактная информация:**

**Юзько Александр Михайлович** – д.м.н., профессор, зав. кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

**e-mail:** uarm.kiev@gmail.com

**Контактный адрес:** площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58000, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (050) 6752334.

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/Д-8126-2017>

women with a pathology of pregnancy.

**Conclusions.** Studies have shown that women with a risk of miscarriage, with spontaneous abortion and non-developing pregnancy, tend to decrease the concentration of E-selectin compared with the indicators in physiological pregnancy. Since the above reduction of this indicator is a reflection of endothelium work, it can be considered that one of the reasons for not pregnancy in the examined women was endothelial dysfunction.

**Key words:** Miscarriage; Endothelial Dysfunction; E-Selectin.

**Contact Information:**

**Olexander Yuzko** – DM, Professor, Head Department of Obstetrics and Gynecology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** uarm.kiev@gmail.com

**Contact Address:** Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

**Contact Phone:** +38 (050) 6752334.

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>

**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/Д-8126-2017>

© Л. В. Дубик, О. М. Юзько,  
С. Г. Приймак, 2019

© L. V. Dubyk, O. M. Yuzko,  
S. G. Pryimak, 2019

Надійшло до редакції 03.02.2019 р.  
Підписано до друку 15.05.2019 р.

**АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS**

УДК: 616-053.31:57.034

DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.12

ХРОНОНЕОНАТОЛОГІЯ: БІОРИТМІЧНА  
ОРГАНІЗАЦІЯ НОВОНАРОДЖЕНОГО**В. П. Пішак, М. О. Ризничук\***

Національна академія педагогічних наук України  
(м. Київ, Україна)  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»\*  
(м. Чернівці, Україна)

**Резюме.** Біоритми людини є проявом адаптації живих організмів до зовнішнього середовища. Це настільки відлагоджені природою механізми, що їх часто називають "біологічним годинником".

В організмі новонародженого зареєстровані функції, що мають добову ритмічність (з періодом від 2 до 25 годин). Дана ритмічність напряму залежить від зрілості організму новонародженого: циркадіанний ритм синтезу мелатоніну у людини виникає з перших днів після народження і завершується його формування до 9-12 тиж., а в недоношених на 2-3 тиж. пізніше. На розвиток «біологічного годинника» новонародженого значно впливають умови зовнішнього середовища. Мелатонін забезпечує відновлення, стабілізацію та синхронізацію хроноритмів різної частоти, зокрема добового періодизму.

За таких умов, чільної уваги заслуговують плейотропні ефекти мелатоніну щодо забезпечення біологічних ритмів у цей період. Цьому і присвячено наш огляд.

Упродовж ранньої постнатальної адаптації доцільно визначити біоритмологічні особливості основних фізіологічних показників життєдіяльності: погодинний рівень артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та дихальних рухів, температури тіла, екскреції кортизолу, адреналіну, норадреналіну, 6-сульфатоксимелатоніну (метаболіт мелатоніну) в порційній сечі в динаміці раннього неонатального періоду.

Завданнями хрононеонатології є вивчення особливостей формування циркадіанної організації фізіологічних функцій і рівня основних адаптивних гормонів у динаміці раннього неонатального періоду.

У пренатальному періоді мелатонін вагітної проникає до плоду, через плаценту, а після народження – надходить в організм дитини з молоком матері. Вважають, що періодичні сигнали, що виходять із клітин шишкоподібної залози матері, синхронізують хроноритми плода. На ранніх етапах ембріогенезу такі сигнали мають нервовий і гуморальний тenez, а після народження – тільки гуморальні впливи.

Концентрація мелатоніну в крові вагітної досягає максимального рівня на 32 тиж. вагітності і відновлюється на 2-у добу після пологів.

Внутрішньоутробна затримка росту плода зумовлена істотним зменшенням секреції мелатоніну впродовж перших 3 місяців життя новонароджених. Важливо, що у недоношених новонароджених період відносного дефіциту мелатоніну триває від 2-4 до 7-8 міс.

Материнський вплив на розвиток не завершується з родами, а триває і в неонатальному періоді. Грудне молоко містить понад 60 біологічно активних речовин (СТГ, пролактин, ІФР-1, інсулін та ін., зокрема мелатонін), рівень яких суттєво переважає їх концентрацію в периферичній крові матері.

Раннє прикладання до грудей, сумісне перебування матері і дитини в післяпологовому періоді, довільний режим вигодовування сприяють більш ранньому формуванню біоритмів фізіологічних показників життєдіяльності і сприятливому перебігу адаптаційних процесів у новонароджених.

Отже, підбиваючи підсумки, зазначимо, що стан дитини асоціюється з адекватною навколodobовою біоритмічною діяльністю. Лабільність обміну речовин у новонародженого вимагає врахування структури біоритмів у постнатальному періоді для запобігання розвитку патологічних станів.

**Ключові слова:** хрононеонатологія; новонароджений; плід; біологічні ритми.

**Вступ**

Понад 100 років тому російський ембріолог К. Бер звернув увагу на зв'язок біологічного часу з процесами онтогенезу. Пізніше український вчений В. І. Вернадський та інші обґрунтували зв'язок біологічного часу з життєвими процесами [1, 2].

Початок третього тисячоліття ознаменований вагомими успіхами в розумінні генетичної компоненти ритмічної організації живої матерії. Біологічні ритми продовжують хвилювати наукову спільноту: присудження 2 жовтня 2017 р. Нобелівської премії з фізіології і медицини американським генетикам J. C. Hall, M. Rosbash, M. W.

Young «за відкриття молекулярних механізмів, що контролюють циркадіанний ритм»; відкриття паралельного світу мікроРНК (міРНК) та їх участі в регуляції експресії протеїн-кодуєчих генів; доведено, що активність значної частини міРНК шляхом втручання в синтез білка, причетна до певних етапів онтогенезу тварин [3]; регулюють циркадіанні ритми ембріогенезу у ссавців на посттранскрипційному рівні [4, 5, 6, 7, 8]. Останнім часом з'явилися перші відомості щодо епігенетичних механізмів впливу мелатоніну, зокрема участі деяких міРНК [9, 10] у модуляції параметрів циркадіанного ритму.

Живим організмам різного рівня організації властива еволюційно-зумовлена ендогенна циркадіанна ритмічність [11].

Хроноритми в ранньому онтогенезі віддзеркалюють циркадіанні ритми клітинного метаболізму, а динаміка становлення у новонароджених дітей характеризує показники градієнта їх дозрівання. Поза сумнівом, що в перші дні життя новонародженої дитини зберігаються внутрішньоутробні ритми нав'язані материнським організмом спадково закріпленими ендогенними чинниками.

Материнський вплив на розвиток не завершується з пологами, а триває і в неонатальному періоді. Засобом комунікації є молозиво (первинне молоко) за участі якого нащадкам передаються біологічні сигнали важливі для постнатального дозрівання. Грудне молоко містить понад 60 біологічно активних речовин (СТГ, пролактин, ІФР-1, інсулін та ін., зокрема мелатонін), рівень яких суттєво переважає їх концентрацію в периферичній крові матері [12] та причетних до формування хроноорганізації структурах.

З позиції вікової фізіології принципово важливим є вивчення особливостей формування циркадіанної організації фізіологічних функцій і рівня основних адаптивних гормонів у динаміці раннього неонатального періоду. Це завдання хрононеонатології.

Термін «хрононеонатологія» запровадили Е. В. Сюткина і А. Э. Григорьев [13], як галузь хрономедицини, що спрямована на оцінку формування і розвитку біологічних ритмів окремих фізіологічних функцій у здорових доношених новонароджених дітей.

Такий підхід набуває особливого значення за умов широкого запровадження в неонатології новітніх технологічних засобів догляду за недоношеними дітьми: перебування в кюветках за цілодобового освітлення, штучне вигодовування та використання штучних сумішей слід розглядати як екзогенний стрес, якого зазнає функціонально незрілий дитячий організм із виникненням циркадіанного десинхронізму та переходом його в екстрациркадіанну дисемінацію – зниження амплітуди циркадіанного ритму на фоні втрати фазової стабільності і приросту коливань у суміжних діапазонах частот [8].

Згідно вимог Міжнародного товариства хронобіологів (1995) впродовж ранньої постнатальної адаптації доцільно визначити біоритмологічні особливості основних фізіологічних показників життєдіяльності: погодинний рівень артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та дихальних рухів, температури тіла, екскреції кортизолу, адреналіну, норадреналіну, 6-сульфатоксимелатоніну (метаболіт мелатоніну) в порційній сечі в динаміці раннього неонатального періоду.

За таких умов, чільної уваги заслуговують плейотропні ефекти мелатоніну (MT) щодо забезпечення біологічних ритмів у цей період. Цьому і присвячено наш огляд.

Основна частина. Доведено, що добовий ритм продукції мелатоніну є маркером нормальної роботи циркадіанної регуляції ендогенних біоритмів і їх синхронізації з зовнішнім добовим ритмом зміни дня і ночі.

Відомо, що в пренатальному онтогенезі мелатонін вагітної проникає до плоду, через плацен-

ту, а після народження – постачається в організм дитини з молоком матері [14]. Звідси, біохімічні механізми ферментативного синтезу мелатоніну в материнській шишкоподібній залозі виконують важливу роль у регуляції біологічних ритмів нового організму. Вважають, що періодичні сигнали, що виходять із клітин шишкоподібної залози (ШЗ) матері, синхронізують хроноритми плода. Але, якщо на ранніх етапах ембріогенезу такі сигнали мають нервовий і гуморальний генез, то після народження, залишаються тільки гуморальні впливи.

Експериментально доведено, що ритм плода виявляє себе в ритмічній клітинній активності та імунореактивності, синтезі гормонів, інтенсивності дихання плода [15]. Плоди щурів зберігають ритм синтезу мелатоніну, що заданий материнським організмом за час внутрішньоутробного розвитку лише короткий період, після чого спостерігається розбалансування і становлення власного ритму. За умов експериментальної епіфізектомії у плода, рівень мелатоніну суттєво знижується і втрачаються ритми. Подібне явище спостерігається і у плодів людини [15]. Концентрація мелатоніну в крові вагітної досягає максимального рівня на 32 тиж. вагітності і відновлюється на 2-у добу після пологів.

Епіфізарний мелатонін матері виконує функцію ритмоводія у становленні добових ритмів плода, він впливає на часові гени (*Bmal-1*, *Per-3*, *cry-2*, *Clock*) [16]. Доведено, що продуктом генів, задіяного в молекулярному механізмі клітинного «біологічного годинника», є білки. Наприклад, у гена *Clock* таку функцію виконує гістонацетилтрансфераза [17].

Виявлено рецептори мелатоніну в супрахіазматичних ядрах гіпоталамуса плода. У людини функціонує 2 типи мембранових рецепторів (MT1 і MT2), визначена їх хромосомна локалізація (хромосоми 4q35 і 11q21-22 відповідно) [18].

Відомості широкого розподілу рецепторів мелатоніну і більш високі їх рівні в ранньому онтогенезі дозволяють стверджувати про важливі і різноманітні ефекти мелатоніну в неонатальному періоді [19]. Дозрівання механізму продукції мелатоніну відбувається в перші три постнатальні тижні у щурів [20] і перших 1-3 років у людини. Вважають, що внутрішньоутробна затримка росту плода зумовлена істотним зменшенням секреції мелатоніну впродовж перших 3 місяців життя новонароджених [21]. Важливо, що у недоношених новонароджених період відносного дефіциту мелатоніну триває від 2-4 до 7-8 міс.

Ключовим ефектом мелатоніну є його хронобіотична властивість, що реалізується багаторівневою синхронізацією біологічних процесів. Мелатонін здатний координувати експресію низки генів, зокрема, генів клітинного біологічного годинника (*Per-1*, *Per-2*), і цей принцип властивий і схожий у всіх ссавців. Ритмам його продукції підпорядковані всі ендогенні ритми організму.

Циркадіанний ритм синтезу мелатоніну у людини виникає з перших днів після народження і завершується його формування до 9-12 тиж., а в недоношених на 2-3 тиж. пізніше [22]. Мелатонін забезпечує відновлення, стабілізацію та синхронізацію хроноритмів різної частоти, зокрема добового періодизму.

ШЗ, як «біологічний хронометр», виконує роль посередника між довкіллям і внутрішнім середовищем організму. Ця функція реалізується шляхом залучення супрахіазматичних ядер гіпоталамуса [23], які забезпечують ендогенну ритмічність, вони є провідним ритмоводієм, який синхронізує біоритми, а ШЗ та сітківка ока тільки запобігають явищам десинхронізації внутрішніх ритмів.

У плодів ссавців функціональна активність ШЗ на час народження невелика, тому рівень мелатоніну в крові залишається низьким. Це результат морфологічної незрілості органа. За даними О. В. Волкової, М. И. Пекарського [24] ШЗ новонародженого властиві менша маса і розміри, ніж у плодів останнього місяця вагітності. Тяжі пінеальних клітин різноманітної форми оточені ніжними, сітчастими прошарками строми. Орган інтенсивно вакуоляризований, цитоплазма пінеалцитів містить вакуолі, мало органолідів. Однак у подальшому пінеалоцити збільшуються в розмірах (гіпертрофія), зростає складчатість ядерної оболонки. Функціональна активність ШЗ інтенсивно зростає впродовж декількох тижнів постнатального розвитку [25].

Ритм мелатоніну в тканині ШЗ шурів встановлюється з 20-ої до 35-ої доби постнатального розвитку [26].

На новонароджених щурах виявлено інгібуючий ефект мелатоніну на стимульовану гонадотропінну секрецію гонадотропінів, але цей ефект до 15-денного віку зникає. Проте хронічне уведення мелатоніну статевонезрілим щурам (як самцям, так і самкам) спричиняє більший антигонадотропний ефект і затримку статевого дозрівання, ніж скорочення світлової фази хроноперіоду [22].

Цікаво, що такі спрямування виявляли певну відповідність з процесом розвитку і диференціацією клітинних елементів ШЗ у постнатальному онтогенезі. Так, у ШЗ 1-денних шурів переважають темні пінеалоцити (85,3±1,0 %). У 7-денних тварин ускладнюється ультраструктурна організація пінеалцитів і міжклітинних контактів. До 14-денного віку клітинні елементи досягають відносної зрілості, переважають світлі пінеалоцити (77,6±1,0 %) відбувається поліморфізм мітохондрій, переважає агранулярний ендоплазматичний ретикулум, зростає число міхурців [27].

Мелатонін можна розглядати як гормональний месенджер, здатний моделювати активність різних систем, зокрема, репродуктивної, залежно від фотоперіоду.

У дослідженні О. В. Куляминой і Л. И. Захаровой [28] виявлено, що підвищення рівня 6-сульфатоксимелатоніну в сечі призводило до зниження екскреції адаптивних гормонів (кортизолу, адреналіну і норадреналіну) у всіх новонароджених. При порушенні перебігу ранньої постнатальної адаптації як у доношених, так і недоношених новонароджених, не реєструвалася ритмічність основних функціональних показників (рівня артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, частоти дихальних рухів, температури тіла), рівень адаптивних гормонів, акрофази і батифази були відсутні.

Хід добової температури тіла тісно корелює з добовою динамікою секреції мелатоніну [29]. Тому за температурною кривою можна скласти уяву про добовий ритм активності ШЗ.

Доведено гіпотермічний ефект мелатоніну [30] та чіткі протифазні спрямування між ритмами температури і мелатоніну [31]. Показники ритму температури можуть слугувати маркером синхронізації циркадіанних ритмів у периферичних тканинах [32].

Спостереженнями провідного пінеолога України Л. О. Бондаренко і співавт. [33] зазначається, що у препубертатному періоді, в ШЗ залозах шурів вміст серотоніну переважає рівень мелатоніну (38,16±3,32 і 3,39±1,30 нг/мг у віці 1 міс. та 42,46±3,23 і 2,15±0,35 нг/мг у віці 2 міс. відповідно).

Зменшення надходження мелатоніну у кровотік є пусковим механізмом процесу статевого дозрівання. Якщо зниження біосинтезу і секреції мелатоніну відбувається раніше зазначеного природного терміну, настає передчасна статевая зрілість, а якщо пізніше – діагностується затримка статевого розвитку [34, 35].

Добова екскреція мелатоніну з сечею у здорових дітей коливається в межах від 1,94 до 9,80 мкг/добу, складаючи в середньому 6,41±0,32 мкг/добу [36].

Концентрація мелатоніну у крові дівчаток у препубертатному віці становила від 5 до 280 нг/мл, у хлопчиків – від 16 до 218 нг/мл. У дітей віком від 1 міс. до 5 років рівень мелатоніну становив у середньому 121,4 мкг/мл [36].

Раннє прикладання до грудей, сумісне перебування матері і дитини в післяпологовому періоді, довільний режим вигодовування сприяють більш ранньому формуванню біоритмів фізіологічних показників життєдіяльності і сприятливому перебігу адаптаційних процесів у новонароджених [37].

Крім основної функції ключового координатора біологічних ритмів, мелатонін володіє широким спектром фізіологічних ефектів, і тим самим може активно брати участь у механізмах багатьох адаптивних і патологічних процесів. Мелатонін широко відомий як засіб нормалізації сну [38], якому теж властива вікова циркадіанна залежність. Відомо, що у новонароджених сон поліфазний, частка активного сну становить 50 %, а у дорослих – 20-30 %. При цьому період чергування фаз у дітей близький 50 хв., а у дорослих – 90 хв. У процесі постнатального онтогенезу збільшуються періоди фаз сну і періоди біологічних ритмів. Порушення якості сну, як і його дефіцит, на фоні циркадіанного десинхронізму прискорює і погіршує розвиток вікових нейродегенеративних зрушень [38]. Варто зауважити, що неконтрольоване використання навіть звичайного електричного освітлення вночі здатне пригнічувати продукцію ендогенного мелатоніну ШЗ і сітківкою [39], що спричиняє істотні зміни гормонального балансу, розвиток десинхронізму (низькі величини циркадіанної амплітуди, ріст нерегулярної динаміки) і різноманітність негативних наслідків [7, 40, 41].

Узагальнюючи викладене зазначимо, що стан дитини асоціюється з адекватною навколдобовою біоритмічною діяльністю. Лабільність обміну речовин у новонародженого вимагає врахування структури біоритмів у постнатальному періоді для запобігання розвитку патологічних станів.

### Джерела фінансування

Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.



**Конфлікт інтересів**

Ми підтверджуємо, що фактичний або потенці-

альний конфлікт інтересів у відношенні до даної публікації відсутній.

**Література**

1. Коркушко ОВ, Пішак ВП. В.І. Вернадський і хроноритмічна організація біосфери. Кровообіг та гемостаз. 2012;4:5-11.
2. Пішак ВП. В.І. Вернадський і розвиток теоретичних засад екології. *Ecology and noospherology*. 2014;25(3-4):120-3. doi: 10.15421/031428
3. Wienholds E, Kloosterman WP, Miska E, Alvarez-Saavedra E, Berezikov E, de Bruijn E, et al. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science*. 2005;309(5732):310-1. doi: 10.1126/science.1114519.
4. Kojima S, Shingle DL, Green CB. Post-transcriptional control of circadian rhythms. *J Cell Sci*. 2011;124(Pt 3):311-20. doi: 10.1242/jcs.065771.
5. O'Neill JS, Hastings MN. Circadian clocks: timely interference by MicroRNAs. *Curr. Biol*. 2007;17(17):R760-2. doi: 10.1016/j.cub.2007.07.001
6. Pegoraro M, Tauber E. The role of microRNAs (miRNA) in circadian rhythmicity. *J Genet*. 2008;87(5):505-11.
7. Губин ДГ. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза. *Успехи физиологических наук*. 2013;44(4):65-87.
8. Губин ДГ. Роль микроРНК в регуляции циркадианных ритмов у млекопитающих. *Advances in current natural sciences*. 2012;1:32-7.
9. Korkmaz A, Rosales-Corral S, Reiter RJ. Gene regulation by melatonin linked to epigenetic phenomena. *Gene*. 2012;503(1):1-11. doi: 10.1016/j.gene.2012.04.040.
10. Harderland R. Melatonin, Noncoding RNAs, Messenger RNA Stability and Epigenetics-Evidence, Hints, Gaps and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2014;15(10):18221-52. doi: 10.3390/ijms151018221.
11. Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol*. 1993;55:16-54. doi: 10.1146/annurev.ph.55.030193.000313.
12. Bartol FF, Wiley AA, Bagnell CA. Epigenetic programming of porcine endometrial function and the lactocrine hypothesis. *Reprod Domest Anim*. 2008;43(2):273-9. doi: 10.1111/j.1439-0531.2008.01174.x.
13. Комаров ФИ, Рапопорт СИ, редактор. *Хронобиология и Хрономедицина*. Москва: Триада-Х; 2000. Сюткина ЕВ, Григорьев АЭ. Биологические ритмы в период новорожденности; с. 388-401.
14. Valtonen M, Kangas AP, Voutilainen M, Eriksson L. Diurnal rhythm of melatonin in young calves and intake of melatonin in milk. *Animal Science*. 2003;77(1):149-54. doi: 10.1017/S1357729800053741.
15. Jimenez-Jorge S, Guerrero JM, Jimenez-Caliani AJ, Naranjo MC, Lardone PJ, Carrillo-Vico A, et al. Evidence for melatonin synthesis in the rat brain during development. *J Pineal Res*. 2007;42(3):240-6. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00411.x.
16. Hawkins GA, Meyers DA, Bleecker ER, Pack AI. Identification of coding polymorphisms in human circadian rhythm genes PER1, PER2, PER3, CLOCK, ARNTL, CRY1, CRY2 and TIMELESS in a multi-ethnic screening panel. *DNA Seq*. 2008;19(1):44-9. doi: 10.1080/10425170701322197.
17. Gallou-Kabani C, Vigé A, Junien C. Lifelong circadian and epigenetic drifts in metabolic syndrome. *Epigenetics*. 2007;2(3):137-46.
18. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med*. 2007;8(3):34-42. doi: 10.1016/j.sleep.2007.10.007.
19. Davis FC. Melatonin: role in development. *J Biol Rhythms*. 1997;12(6):498-508. doi: 10.1177/074873049701200603.
20. Oxenkrug GF, Reguinatina PJ, Juwiler A. Ontogenetic effects of MAO-A inhibition on rat pineal n-acetylserotonin and melatonin during the first month of neonatal life. *Hum. Psychopharmacol*. 2000;15(8):589-93. doi: 10.1002/hup.217.
21. Gitto E, Pellegrino S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res*. 2009;46(2):128-39. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00649.x.
22. Беспятых АЮ, Бродский ВЯ, Бурлакова ОВ, Рапопорт СИ, Голиченков ВА. *Мелатонин: теория и практика*. Москва: Медпрактика-М; 2009. 100с.
23. Khavinson VK, Golubev AG. Aging of the pineal gland. *Успехи геронтологии*. 2002;9:67-72.
24. Волкова ОВ, Пекарский МИ. *Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека*. Москва: Медицина; 1976. 412с.
25. Gupta D, Reiter RJ, editor. *The Pineal Gland During Development: From Fetus to Adult*. Croom Helm; 1986. 274 p.
26. Поздеев НВ, Этингоф РН. Биосинтез мелатонина в эпифизе в раннем постнатальном онтогенезе у здоровых и больных наследственной дегенерацией сетчатки крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1997;123(2):131-4.
27. Рожкова ИС, Хужахметова ЛК. Особенности развития сетчатки и эпифиза у крыс. В: Тезисы докладов VII конгресса международной ассоциации морфологов; 2004 Сен 16-18; Казань. *Морфология*. 2004;126(4):106.
28. Кулямина ОВ, Захарова ЛИ. Становление циркадианных биоритмов по концентрации мелатонина в порционной моче у здоровых и больных новорожденных. *Вопросы практической педиатрии*. 2008;3(5):31-2.
29. Cagnacci A, Kräuchi K, Wirz-Justice A, Volpe A. Homeostatic versus circadian effects of melatonin on core body temperature in humans. *J Biol Rhythms*. 1997;12(6):509-17. doi: 10.1177/074873049701200604.
30. Gubin DG, Gubin GD, Waterhouse J, Weinert D. The circadian body temperature rhythm in the elderly: effect of single daily melatonin dosing. *Chronobiol Int*. 2006;23(3):639-58. doi: 10.1080/07420520600650612.
31. Rajaratnam SM, Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet*. 2001;358(9286): 999-1005. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06108-6.
32. Buhr ED, Yoo SH, Takahashi JS. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science*. 2010;330(6002):379-85. doi: 10.1126/science.1195262.
33. Бонадренко ЛА, Губина-Вакулик ГИ, Геворкян АР. Пинеальная железа и гипоталамо-гипофизарно-гиреоидная система: возрастные и хронобиологические аспекты. Харьков: С.А.М.; 2013. 264 с.
34. Плехова ЕИ, Хижняк ОО, Левчук ЛП. Задержка полового развития мальчиков. Москва: Знание; 2000. 112 с.
35. Цветная ТВ, Князькин ИВ. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии. Санкт-Петербург: ВМедА; 2004. 90 с.
36. Дадамбаев ЕТ. Функциональное состояние почек и обмен индоламинов (серотонина, мелатонина) при гломерулонефрите и пиелонефрите у детей [автореферат]. Харьков; 1976. 21 с.
37. Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Рябова СА, Тезикова ТА, Ефимова ЛВ, Ракитина ВН. Перинатальная хрономедицина: биоритмостаз плода при неосложненной беременности и плацентарной недостаточности. *Известия Самарского на-*

учного центра Российской академии наук. 2014;16(5):1467-70.

38. Арушанян ЭБ. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология. Русский медицинский журнал. Неврология [Интернет]. 2006[цитировано 2019 Мар 25];14(23):1657-63. Доступно на: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Epifizarnyy\\_gormon\\_melatonin\\_i\\_nevrologicheskaya\\_patologiya/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Epifizarnyy_gormon_melatonin_i_nevrologicheskaya_patologiya/)

39. Gooley JJ, Chamberlain K, Smith KA, Khalsa SB, Rajaratnam SM, Van Reen E, et al. Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(3):E463-72. doi: 10.1210/jc.2010-2098.

40. Gubin DG, Cornelissen G, Weinert D, Vetoshkin AS, Gapon LI, Shurkevich NP, et al. Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (VVD): Mechanisms linking aging, disease state and arctic shift-work: Applications for chronotherapy. World Heart Journal. 2013;5(4):285-306.

41. Сентюрова ЛГ, Галимзянов ХМ, Шерышева ЮВ, Хужахметова ЛК, Берлякова ЕМ. Биологические ритмы организма млекопитающих и человека. Астраханский медицинский журнал. 2018;13(2):54-64. doi: 10.17021/2018.13.2.54.64.

## ХРОНОНЕОНАТОЛОГИЯ: БИОРИТМИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НОВОРОЖДЁННОГО

*В. П. Пишак, М. А. Ризничук<sup>1</sup>*

Национальная академия педагогических наук Украины  
(г. Киев, Украина)

<sup>1</sup> Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»  
(г. Черновцы, Украина)

**Резюме.** Биоритмы человека являются проявлением адаптации живых организмов к внешней среде. Это настолько отлаженные природой механизмы, что их часто называют "биологическими часами".

В организме новорождённого зарегистрированы функции, имеющие суточную ритмичность (с периодом от 2 до 25 часов). Данная ритмичность напрямую зависит от зрелости организма новорождённого: циркадианный ритм синтеза мелатонина у человека возникает с первых дней после рождения и его формирование завершается до 9-12 нед., а у недоношенных на 2-3 нед. позже. На развитие «биологических часов» новорождённого значительно влияют условия внешней среды. Мелатонин обеспечивает восстановление, стабилизацию и синхронизацию хроноритмов различной частоты, в частности суточного периодизма.

При таких условиях, главного внимания заслуживают плейотропные эффекты мелатонина по обеспечению биологических ритмов в этот период. Этому и посвящен обзор.

В течение ранней постнатальной адаптации целесообразно определить биоритмологические особенности основных физиологических показателей жизнедеятельности: почасовой уровень артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений, температуры тела, экскреции кортизола, адреналина, норадреналина, 6-сульфатоксимелатонина (метаболит мелатонина) в порционной моче в динамике раннего неонатального периода.

Задачами хрононеонатологии является изучение особенностей формирования циркадианной организации физиологических функций и уровня основных адаптивных гормонов в динамике раннего неонатального периода.

В пренатальном периоде мелатонин беременной проникает к плоду через плаценту, а после рождения – поступает в организм ребёнка с молоком матери. Считают, что периодические сигналы,

## CHRONONEONATOLOGY: BIORHYTHMIC ENTITY OF A NEWBORN

*V. P. Pishak, M. A. Ryznychuk<sup>1</sup>*

National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine  
(Kyiv, Ukraine)

<sup>1</sup> Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University"  
(Chernivtsi, Ukraine)

**Summary.** Human biorhythms display the adaptation of living organisms to the external environment. These are mechanisms that are so well-regulated by nature that they are often called 'biological clock'.

There are definite functions in the body of the newborn that have a daily rhythm (with a period of 2 to 25 hours). Such a rhythmic setup depends on the maturity of the newborn: the circadian rhythm of melatonin synthesis in humans arises from the first days after birth, and its formation ends up 9-12 weeks and in premature babies for 2-3 weeks later. The development of the 'biological clock' of the newborn is significantly influenced by the conditions of the environment. Melatonin provides recovery, stabilization and synchronization of chronorhythms of different frequencies, including daily periodism.

At this rate, the pleiotropic effects of melatonin on the control of biological rhythms during this period are a matter of particular attention. Our reference is devoted to it.

During early postnatal adaptation, it is reasonable to determine the biorhythmologic features of the main physiological indicators of life: hourly blood pressure, heart rate and respiratory movements, body temperature, cortisol, adrenaline, norepinephrine, 6-sulfatoxymelatonin (melatonin metabolite) in fractional urine in the dynamics of the early neonatal period.

The tasks of chrononeonatology are the study of the peculiarities of the formation of the circadian setup of physiological functions and the level of the main adaptive hormones in the dynamics of the early neonatal period.

In the prenatal period, melatonin penetrates the fetus from the pregnant woman through the placenta, and after birth it enters the baby's body with the mother's milk. It is believed that periodic signals emanating from the mother's pineal gland (PG) cells synchronize the fetal chronorhythms. In the early stages of embryogenesis, these signals have a nervous and humoral genesis, and after birth, only humoral

исходящие из клеток шишковидной железы матери, синхронизируют хроноритмы плода. На ранних этапах эмбриогенеза такие сигналы имеют нервный и гуморальный генез, а после рождения – только гуморальное влияния.

Концентрация мелатонина в крови беременной достигает максимального уровня на 32 нед. беременности и восстанавливается на второй день после родов.

Внутриутробная задержка роста плода обусловлена существенным уменьшением секреции мелатонина в течение первых 3 месяцев жизни новорождённых. Важно, что у недоношенных новорождённых период относительного дефицита мелатонина длится от 2-4 до 7-8 мес.

Материнское влияние на развитие не завершается с родами, а продолжается и в неонатальном периоде. Грудное молоко содержит более 60 биологически активных веществ (СТГ, пролактин, ИФР-1, инсулин и др., в том числе мелатонин), уровень которых существенно превосходит их концентрацию в периферической крови матери.

Раннее прикладывание к груди, совместное пребывание матери и ребенка в послеродовом периоде, произвольный режим вскармливания способствуют более раннему формированию биоритмов физиологических показателей жизнедеятельности и благоприятному течению адаптационных процессов у новорождённых.

Итак, подводя итоги, отметим, что состояние ребенка ассоциируется с адекватной околосуточной биоритмической деятельностью. Лабильность обмена веществ у новорождённого требует учёта структуры биоритмов в постнатальном периоде для предотвращения развития патологических состояний.

**Ключевые слова:** хрононеонатология; новорождённый; плод; биологические ритмы.

**Контактна інформація:**

**Пишак Василь Павлович** – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії педагогічних наук України (м. Київ, Україна)

**Контактна адреса:** вул. Січових Стрільців, 52-А, Київ, 04053, Україна

**Контактний телефон:** +38-095-884-76-58.

**E-mail:** pishakvp@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-0637-6936>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=7003652453>

**Ризничук Мар'яна Олександрівна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

**Контактна адреса:** Театральна площа, 2, Чернівці, 58001, Україна

**Моб.тел.:** +38-050-192-09-53.

**E-mail:** rysnichuk.mariana@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-9366-2017>

**Author ID (Scopus):** 57202737807

**Контактная информация:**

**Пишак Василий Павлович** – доктор медицинских наук, профессор, член-кореспондент Национальной академии педагогических наук Украины (г. Киев, Украина)

**Контактный адрес:** ул. Сечевых Стрельцов, 52-а, Киев, 04053, Украина

**Контактный телефон:** +38-095-884-76-58.

**E-mail:** pishakvp@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-0637-6936>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=7003652453>

**Ризничук Марьяна Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и медицинской генетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

**Контактный адрес:** Театральная площадь, 2, Черновцы, 58001, Украина

**Моб.тел.:** +38-050-192-09-53.

**E-mail:** rysnichuk.mariana@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-9366-2017>

**Author ID (Scopus):** 57202737807

influences.

The concentration of melatonin in the blood of a pregnant woman reaches a maximum level to the 32nd week of pregnancy and is restored by the 2nd day after childbirth.

Fetal growth restriction is due to a significant decrease in the secretion of melatonin during the first 3 months of life of newborns. It is important that in the preterm infants, the relative deficit of melatonin lasts from 2-4 to 7-8 months.

Maternal influence on development does not end with delivery, but continues in the neonatal period. Breast milk contains more than 60 biologically active substances (STH, lactogenic hormone, IGF-1, insulin, etc., in particular melatonin), whose level significantly exceeds their concentration in the peripheral blood of the mother.

Early breastfeeding, the rooming-in in the postpartum period, an arbitrary feeding regime contribute to the earlier formation of biorhythms of physiological indicators of life and the favorable course of adaptive processes in newborns.

So, summing up, we note that the child's condition is associated with an adequate biorhythmic daily activity. Metabolism lability in the newborn requires keeping in mind the structure of biorhythms in the postnatal period to prevent the development of morbid conditions.

**Key words:** Chrononeonatology; Newborn; Fetus; Biological rhythms.

**Contact Information:**

**Pishak Vasyl Pavlovich** – MD, professor, corresponding member of the National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

**Contact address:** Sichovykh Striltsiv str., 52-a, Kyiv, 04053, Ukraine

**Contact phone:** +38-095-884-76-58.

**E-mail:** pishakvp@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-0637-6936>

**Author ID (Scopus):** 7003652453

**Ryznychuk Mariana Alexandrovna** – PhD, associate professor, assistant professor of the Department of pediatrics and medical genetics of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

**Contact address:** Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58001, Ukraine

**Phone:** +38-050-192-09-53.

**E-mail:** rysnichuk.mariana@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-9366-2017>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=7003652453>

УДК: 616.341+613.95+616-02+616-071+616-08  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.13СИНДРОМ КОРОТКОЇ КИШКИ В НЕМОВЛЯТ  
(ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРИНЦИПИ  
КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ)**Ю. І. Алексеєва, О. В. Кузенко,  
В. М. Волошинович, А. М. Пилип'юк,  
І. В. Шлімкевич**ДВНЗ „Івано-Франківський національний  
медичний університет” МОЗ України  
(м. Івано-Франківськ, Україна)

**Резюме.** У роботі представлені різноманітні етіологічні чинники, патофізіологічні моменти виникнення синдрому короткої кишки та основні напрямки лікування. Так, у новонароджених та дітей грудного віку при синдромі короткої кишки етіологічно виділяють некротичний ентероколіт, атрезію тонкої кишки, хворобу Гіршпрунга, мальротацию кишківника, патологію розвитку верхньої брижової артерії, гастрошиз. У дітей старшого віку має значення хвороба Крона, інфаркт брижейки, резекція кишки у зв'язку з пухлиною або травмою.

За останні роки збільшилась (до 90 %) чисельність новонароджених пацієнтів із синдромом короткої кишки, що вижили після масивної резекції тонкої кишки завдяки використанню ефективних технологій парентерального та ентерального харчування. У лікуванні даних пацієнтів виділяють три фази – гостру, адаптації і підтримуючої терапії. Ведучим напрямком у лікуванні дітей з кишковою недостатністю залишається загальне парентеральне харчування. Фармакологічна терапія включає антидіарейні та антисекреторні препарати. До новітніх методів відносять трансплантацію тонкої кишки, а також застосування гормону росту, епідермального фактору росту, інсуліноподібного фактора росту, фактора росту гепатоцитів. Таким чином, даний синдром є складною медичною проблемою, яка потребує мультидисциплінарного спеціалізованого підходу, розробок новітніх технологій догляду та лікування для забезпечення покращення рівня життя й адаптації маленьких пацієнтів.

**Ключові слова:** синдром короткої кишки; парентеральне та ентеральне харчування; діти.

Травний тракт є складною і багатофункціональною системою, за допомогою якої підтримується розвиток і діяльність основних функцій організму. Кожен з відділів травної системи має свої анатомічні та функціональні особливості. Тонкий кишечник забезпечує нормальний перебіг процесів травлення та всмоктування речовин, необхідних дитині для розвитку і повноцінної життєдіяльності [1, 2].

Синдром короткої кишки (СКК) – морфо-функціональна форма інтестинальної недостатності, обумовлена втратою протяжності кишківника внаслідок захворювання або хірургічного втручання [2, 3, 4, 5]. Крім того, СКК супроводжується втратою здатності до імунної відповіді, секреції кишкових гормонів та регулюючих ентеральних пептидів [6]. Клінічно СКК характеризується діареєю, стеатореєю, мальабсорбцією, які призводять до порушення електролітного балансу, прогресуючого виснаження, що у 50 % випадків може мати летальний наслідок [3, 4, 7, 8, 9].

Згідно Європейських даних, частота СКК з необхідністю повного парентерального харчування складає 2-3 випадки на 1 млн. населення в рік; у США повне парентеральне харчування в наші дні отримують 5000 пацієнтів. Дослідження Canadian Collaborative Short Bowel Study Group показують, що частота СКК у новонароджених складає 4,8 випадки на 1 млн. населення [4]. При вивченні потреби в трансплантації кишківника встановлено, що діти складають половину всіх пацієнтів [4, 10].

У провідних країнах витрати на лікування дітей перших 5 років життя можуть досягати 2 млн. доларів із врахуванням парентерального харчування, що несе за собою значні економічні збитки [10, 11]. Тому є актуальним вивчення основних

причин виникнення СКК та розробка новітніх програм лікування.

Для визначення СКК використовують залишкову довжину кишки в порівнянні з віковою нормою або резекцію не менше 50 % довжини тонкої кишки [12, 13, 14]. Однак, проблема СКК визначається тим, що всмоктування поживних речовин не завжди корелює з довжиною збереженого сегменту. В якості біологічного маркера загальної кількості активних ентероцитів використовують показник цитруліну в плазмі крові. Доведено, що пацієнт потребує парентерального живлення при зниженні рівня цитруліну до 20 мкмоль/л і менше. Визначення СКК є значимим, якщо потреба в парентеральному харчуванні зберігається більше 2-3 місяців [15, 16].

Етіологічно у виникненні СКК у новонароджених та дітей грудного віку виділяють некротичний ентероколіт, атрезію тонкої кишки, хворобу Гіршпрунга, мальротацию кишківника, патологію розвитку верхньої брижової артерії, гастрошиз [4, 16, 18]. У той час, як у дітей старшого віку в розвитку СКК має значення хвороба Крона, інфаркт брижейки, радіаційний ентерит, резекція кишки у зв'язку з пухлиною або травмою [8, 9].

Патофізіологічні порушення всмоктування при СКК обумовлені локалізацією та довжиною збереженого сегменту та характеризуються вкороченими ворсинками, збільшенням об'ємом лімфоїдної тканини, порушенням всмоктування жирів, рідини та електролітів, зменшенням часу пасажу та діареєю, яка викликається жовчними кислотами, гідроксилуванням довголанцюгових жирних кислот бактеріями в товстому кишківнику, ферментацією лактози, яка не всмокталась до коротколанцюгових жирних кислот і газів [8, 9].

Мінімальна адаптація збереженого відрізка кишки разом з гіперсекреторною активністю шлунку сприяє звиразкуванню та посиленню мальабсорбції, основними причинами якої вважають гіперсекрецію кислот, гіпергастринемію, швидкий пасаж кишкового вмісту, функціональну недостатність відділів кишківника, які залишились, зменшення поверхні всмоктування, надлишковий ріст бактерій, недостатність жовчних кислот [8, 9].

Дослідження енергетичного балансу свідчать про зменшення всмоктування жирів та вуглеводів до 50-75 %, азоту – до 81 % від спожитого. У той час, як всмоктування кальцію, магнію, цинку та фосфору при СКК не корелює з довжиною збереженого відрізка кишківника [19].

За останні роки прогноз для життя новонароджених пацієнтів із СКК кардинально змінився завдяки використанню в клінічній практиці ефективних технологій парентерального та ентерального харчування, що дозволило збільшити виживання після масивної резекції тонкої кишки до 90 % випадків [20]. Найбільш значимими індикаторами виживаємості є тривалість парентерального харчування з введенням сучасних ентеральних сумішей, пероральна антибіотикопрофілактика, використання ліпідів поряд із рівнем кон'югованого білірубину [21, 22].

Основною метою лікування СКК є адаптувати кишківник до поступового перетравлювання й поглинання поживних речовин і переходом від парентерального до ентерального харчування дитини [23, 24, 25].

Головною умовою ефективного лікування дітей з СКК є створення мультидисциплінарних спеціалізованих центрів зі співпрацею дитячих гастроентерологів, хірургів, дієтологів, соціальних працівників і психологів. Особливе значення має реалізація парентерального харчування на дому [7]. У лікуванні пацієнтів з СКК виділяють три фази – гостру, адаптації і підтримуючої терапії. Гостра фаза починається після оперативного втручання, триває 1-3 місяці. Характеризується порушенням всмоктуванням води, електролітів, білків, вуглеводів, жирів, вітамінів, мікроелементів та потребує активного введення рідини й електролітів з моніторингом метаболічних змін та гемодинаміки [24, 25, 26, 27].

Фаза адаптації настає через 24-48 годин після резекції, триває 1-2 роки та характеризується реалізацією основного адаптаційного потенціалу кишківника, шлунку, підшлункової залози. Клінічно проявляється збільшенням ваги та стабілізацією водно-електролітного балансу [28].

Для фази підтримуючої терапії властива максимальна здатність до всмоктування в кишківнику. В цей період нутритивний та метаболічний гомеостаз забезпечуються пероральним харчуванням або нутритивною підтримкою у вигляді домашнього загального парентерального харчування (total parenteral nutrition, TPN) і/або спеціалізованого ентерального або перорального харчування [26].

TPN, залишаючись ведучим напрямком у лікуванні дітей з кишковою недостатністю, містить ризик розвитку печінкової недостатності та метаболічного ураження кісток. Патологія печінкових ферментів спостерігається у 25-100 % пацієнтів, які отримують TPN протягом тривалого часу, при цьому в 15-40 % випадків розвивається термі-

нальне ураження печінки [29]. TPN починають на 2-3 день після оперативного втручання, після стабілізації життєвих функцій. Потреба в калоріях переважно розраховується за рахунок жирів.

Слід пам'ятати, що для повноцінної адаптації кишківника необхідне раннє використання ентерального харчування, яке забезпечується прямим контактом нутрієнтів з епітелієм кишківника, стимуляцією секреції трофічних гормонів, виділенням панкреатичного соку та жовчі, секрецією кишкових гормонів (ентероглюкагону та гастрину) [30].

Фармакологічна терапія пацієнтів з СКК включає антидіарейні та антисекреторні препарати. Антидіарейні препарати, зв'язуючись з опіоїдними рецепторами, сповільнюють пасаж вмісту по кишківнику. Блокатори H<sub>2</sub> гістамінових рецепторів, антацидні препарати або сукральфат використовують для контролю секреції соляної кислоти та зменшення проявів секреторної діареї [31]. Призначення ферментативних препаратів покращує травлення складних поживних речовин [32]. З метою пригнічення надмірного бактеріального росту та лікування жовтяниці застосовують протимікробні препарати та пробіотики. Бікарбонат натрію сприяє профілактиці метаболічного ацидозу. Анемія і гіпоальбумінемія корегуються інфузіями альбуміну та еритроцитарної маси. Швидкому переводу пацієнтів на ентеральне харчування сприяє призначення гормону росту, глютаміну та дієта з модифікованим співвідношенням вуглеводів та жирів [33].

Новітнім методом лікування СКК авторами описується трансплантація тонкої кишки. Показом до її проведення є відсутність покращення стану попередніх хірургічних втручань, недостатня толерантність до годування, розвиток незворотніх змін печінково-кишкового тракту, виникнення рецидивуючих септичних ускладнень та недостатність центральних венозних ділянок [8].

Вивчається можливість введення епідермального фактору росту, який має здатність посилення клітинної проліферації, покращує поглинання вуглеводів, кишкову проникність, знижує втрату ваги, що досягається зниженням апоптозу клітин кишківника за рахунок підвищення експресії антиапоптозного гену bcl-w і зниження експресії проапоптозного гену bax [34, 35].

Авторами описується включення в лікувальну програму гормону росту (growth hormone, GH), який являє собою одноланцюговий білок, що містить 191 амінокислоту. Рецептори GH були виявлені по всьому кишківнику, в тому числі і в muscularis propria, submucosa muscularis, lamina propria, слизову оболонку м'язів і епітелій кишківника [36]. Лабораторні дослідження показали, що GH викликає гіперплазію слизової оболонки та підвищує адаптаційну здатність, сприяє підвищенню висоти ворсини, відновленню позитивного азотного балансу [37].

Огляд Bordvedt et al. [38] за допомогою дослідів на щурах надав вагомі докази того, що інсуліноподібний фактор росту (insulin-like growth factor, IGF-1) опосередковує ефекти GH на кишківник та може підсилити подальший ріст кишківника. Аналогічно, за допомогою моделі щурів Chen et al. [39] продемонстрували, що IGF-1 може запобігати атрофії слизової оболонки, підвищувати метаболізм кишківника і захищати кишковий

бар'єр від сепсису.

Також лабораторні дослідження показали, що призначення фактора росту гепатоцитів (hepatocyte growth factor, HGF), який секритується мезенхімальними клітинами, посилює ріст тонкої кишки й покращує функцію абсорбції вуглеводів і амінокислот [40].

Таким чином, СКК є складною медичною проблемою, яка потребує сумісної тактики ведення хірургів, гастроентерологів, нутріціологів, і потребує розробок новітніх технологій догляду та

лікування для забезпечення покращення рівня життя й адаптації маленьких пацієнтів.

### Конфлікт інтересів

Ми підтверджуємо, що фактичний або потенціальний конфлікт інтересів у відношенні до даної публікації відсутній.

### Джерела фінансування

Стаття опублікована без будь якої фінансової підтримки.

### Література

1. Galea MH, Holliday H, Carachi R, Kapila L. Short-bowel syndrome: a collective review. *J Pediatr Surg.* 1992;27(5):592-6.
2. Горбатюк ОМ. Синдром короткої кишки у немовлят: сучасні погляди на проблему за даними літературного огляду і власного досвіду. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2016;6(3);3:48-55. doi: 10.24061/2413-4260.V1.3.21.2016.8
3. Booth IW, Lander AD. Short bowel syndrome. *Bailliere's Clin Gastroenterol.* 1998;12:739-72.
4. Sigalet DL. Short bowel syndrome in infants and children: an overview. *Semin Pediatr Surg.* 2001;10(2):49-55.
5. Vanderhoof JA. Short bowel syndrome. *Clin Perinatol.* 1996;23(2):377-86.
6. Tumas R, Zamberlan P, Cardoso AL. Use of symbiotic supplement in a child with short bowel syndrome; a case report. *Nutr Hosp.* 2014;29(1):215-20. doi: 10.3305/nh.2014.29.1.6888.
7. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A new treatment of patients with short-bowel syndrome. Growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg.* 1995;222(3):243-55.
8. Welh S, Kessler M, Golris M, Hafezi M, Mehrabi A, Holland-Cunz S. Current practice and perspectives in the treatment of short bowel syndrome in children-a systematic review. *Langendec Arch Surg.* 2012;397(7):1043-51. doi: 10.1007/s00423-011-0874-8.
9. Goulet O, Sauvat F. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9(3):304-13. doi: 10.1097/01.mco.0000222116.68912.fc.
10. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S, Mazariegos GV, Dvorchik I, Sigurdsson L, et al. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg.* 1999;34(1):27-32.
11. Dowling RH, Booth CC. Structural and functional changes following small intestinal resection in the rat. *Clin Sci.* 1967;32(1):139-49.
12. Klish WJ, Putnam TC. The short gut. *Am J Dis Child.* 1981;135(11):1056-61.
13. Rickham PP, Irving I, Shmerling DH. Long-term results following extensive small bowel resection in the neonatal period. *Prog Pediatr Surg.* 1977;10:65-75.
14. Urban E, Weser E. Intestinal adaptation to bowel resection, In Stollerman GH (ed): *Advances in internal medicine*, vol 26. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc, 1980; pp 265-91.
15. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1496-505.
16. Горбатюк ОМ, Талько МО, Островерхова ММ, Самоваров ЛС. Синдром короткої кишки у дітей: термінологія, сучасні аспекти патогенезу, нові підходи до діагностики та лікування (огляд літератури та власний клінічний досвід). *Современная педиатрия.* 2015;3:78-84.
17. Chaet MS, Farrell MK, Ziegler MM, Warner BW. Intensive nutritional support and remedial surgical intervention for extreme short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19(3):295-8.
18. Goulet O, Baglin-Gobet S, Talbotec C, Fourcade L, Colomb V, Sauvat F, et al. Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: a survey of 87 children. *Eur J Pediatr Surg.* 2005;15(2):95-101. doi: 10.1055/s-2004-821214.
19. Ladefoged K, Nicolaidou P, Jarnum S. Calcium, phosphorus, magnesium, zinc and nitrogen balance in patients with severe short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:2137-44. doi: 10.1093/ajcn/33.10.2137.
20. Pakarinen MP, Koivusalo AI, Rintala RJ. Outcomes of intestinal failure- a comparison between children with short bowel and dysmotile intestine. *J Pediatr Surg.* 2009;44(11):2139-44. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.05.002.
21. Sigalet D, Boctor D, Robertson M, Lam V, Brindle M, Sarkhosh K, et al. Improved outcomes in paediatric intestinal failure with aggressive prevention of liver disease. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19(6):348-53. doi: 10.1055/s-0029-1241865.
22. Spencer AU, Neaga A, West B, Safran J, Brown P, Btaiche I, et al. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success. *Ann Surg.* 2005;242(3):403-9.
23. Coran AG, Caldamone A, Adzick NS, Krummel TM, Laberge J-M, Shamberger R, editor. *Pediatric Surgery*, 7th edition. New York: Elsevier Inc. All rights reserved; 2012. 1738p.
24. Грона ВН, Веселый СВ, Вакуленко МВ, Борей ТВ, Сопов ГА. Клинико-лабораторные аспекты синдрома короткой кишки у детей. *Здоровье ребёнка.* 2010;3:99-102.
25. Диланян ИР, Лосев АА, Гаврилишен НР, Белестов ИС. Синдром короткой кишки у детей как хирургическая, общемедицинская и социальная проблема. *Paediatric Surgery.* 2017;4(57):92-6.
26. Berger DL, Malt RA. Management of the short gut syndrome. *Adv Surg.* 1996;29:43-57.
27. Molina MT, Ruiz-Cutierrez V, Vazquez CM, Bolufer J. Changes in uptake of linoleic acid and cholesterol by jejunal sacs of rats in vitro, after distal small bowel resection. *Scand J Gastroenterol.* 1990;25(6):613-21.
28. Ziegler MM. Short bowel syndrome: remedial features that influence outcome and the duration of parenteral nutrition. *J Pediatr.* 1997;131:335-6.
29. Salvino R, Ghanta R, Seidner DL, Mascha E, Xu Y, Steiger E. Liver failure is common in adults receiving long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(3):202-8. doi: 10.1177/0148607106030003202
30. Scolapio JS, Camilleri M, Fleming CR, Oenning LV, Burton DD, Sebo TJ, et al. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short-bowel syndrome: a randomized, controlled study. *Gastroenterology.* 1997;113(4):1074-81.
31. Thompson JS. Management of the short bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 1994;23(2):403-20.
32. Purdum PP, Kirby DF. Short bowel syndrome: a review of the role of nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991;15(1):93-101.
33. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A new treatment for patients with short-bowel

syndrome. Growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg.* 1995;222(3):243-5.

34. Stern LE, Falcone RA, Huang F, Kemp CJ, Erwin CR, Warner BW. Epidermal growth factor alters the bax: bcl-w following massive small bowel resection. *J Surg Res.* 2000;91(1):38-42.

35. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiol Oncol Biol Phys.* 2004;59(2 Suppl):21-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.041.

36. Zhou X, Li YX, Li JS. Glutamine enhances the gut-trophic effect hormone in rat after massive small bowel resection. *J Surg Res.* 2001;99(1):47-52. doi: 10.1006/jsre.2001.6108.

37. Ladd AP, Grosfeld GL, Pescovith OH, Johnson NB. The effect of growth hormone supplementation on late nutritional independence in pediatric patients with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2005;40(2):442-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.10.011.

38. Bordvedt SF, Lund PK. Insulin-like growth factor 1: common mediator of multiple enterotrophic hormones and growth factors. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(2):89-98. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835004c6.

39. Chen K, Okamura K, Tabira Y, Kaneko H, Miyauchi Y. Insulin-like growth factor-1 prevents gut atrophy and maintains intestinal integrity in septic rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1995;19(2):119-24. doi: 10.1177/0148607195019002119.

40. Schwartz MZ. Novel therapies for the management of short bowel syndrome in children. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(10):967-74. doi: 10.1007/s00383-013-3404-7.

#### СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ У МЛАДЕНЦЕВ (ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРИНЦИПЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ)

*Ю. И. Алексеева, О. В. Кузенко, В. М. Волошинович,  
А. М. Пилипчук, И. В. Шлимкевич*

ГВУЗ „Ивано-Франковский национальный  
медицинский университет” МЗ Украины  
(г. Ивано-Франковск, Украина)

**Резюме.** В работе представлены различные этиологические факторы, патофизиологические моменты возникновения синдрома короткой кишки и основные направления лечения. Так, у новорожденных и детей грудного возраста при синдроме короткой кишки этиологически выделяют некротический энтероколит, атрезию тонкой кишки, болезнь Гиршпрунга, мальротацию кишечника, патологию развития верхней брыжеечной артерии, гастрошиз. У детей старшего возраста имеет значение болезнь Крона, инфаркт брыжейки, резекция кишки в связи с опухолью или травмой.

За последние годы увеличилось (до 90 %) количество новорожденных пациентов с синдромом короткой кишки, выживших после массивной резекции тонкой кишки благодаря использованию эффективных технологий парентерального и энтерального питания. В лечении данных пациентов выделяют три фазы – острую, адаптацию и поддерживающей терапии. Ведущим направлением в лечении детей с кишечной недостаточностью остается общее парентеральное питание. Фармакологическая терапия включает антидиарейные и антисекреторные препараты. К новейшим методам относят трансплантацию тонкой кишки, а также применение гормона роста, эпидермального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста, фактора роста гепатоцитов. Таким образом, данный синдром является сложной медицинской проблемой, требующей мультидисциплинарного специализированного подхода, разработок новейших технологий ухода и лечения для обеспечения улучшения уровня жизни и адаптации маленьких пациентов.

**Ключевые слова:** синдром короткой кишки; парентеральное и энтеральное питание; дети.

#### Контактна інформація:

**Алексеева Юлия Ивановна** – к.мед.н., доцент кафедры педиатрии ДВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» (м. Ивано-Франковск, Украина)  
**Контактная адреса:** вул. Галицкая, 2, м. Ивано-Франковск, Украина  
**Контактный телефон:** +380952168940  
**E-mail:** yulyaalex@ukr.net

#### Контактная информация:

**Алексеева Юлия Ивановна** - к.мед.н., доцент кафедры педиатрии ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» (г. Ивано-Франковск, Украина)  
**Контактный адрес:** ул. Галицкая, 2, г. Ивано-Франковск, Украина  
**Контактный телефон:** +380952168940  
**E-mail:** yulyaalex@ukr.net

#### Contact Information:

**Alexeieva Yulia Ivanivna** – PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)  
**Contact Address:** Halitska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine  
**Phone:** +380952168940  
**E-mail:** yulyaalex@ukr.net

#### SHORT BOWEL SYNDROME IN BABIES (ETIOLOGY, PATHOGENESIS, PRINCIPLES OF CONSERVATIVE TREATMENT)

*Y. I. Alexeieva, O. V. Kuzenko, V. M. Voloshynovych,  
A. M. Pylypyuk, I. V. Shlimkevych*

Ivano-Frankivsk National  
Medical University  
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

**Summary.** In this article are presented various etiological factors, pathophysiological moments of short bowel syndrome and the main directions of treatment. Thus, disorders in newborns and infants with short bowel syndrome, etiologically include necrotising enterocolitis, small bowel atresia, Hirschsprung's disease, intestinal malrotation, disorders of development of the superior mesenteric artery, gastroschisis. Later in life older children may present with mesenteric infarction, Crohn's disease, a tumor or an injury followed by resection of the intestine.

In recent years, the number of newborns with short bowel syndrome who survive after massive resection of the small intestine has increased (up to 90 %) due to the use of effective parenteral and enteral nutrition technologies. There are three phases in the treatment of these patients, - acute, adaptive and supportive therapy. The leading direction of the treatment of children with intestinal insufficiency remains total parenteral nutrition. Pharmacological therapy includes anti-diarrheal and antisecretory drugs. The newest methods include transplantation of the small intestine, as well as the use of growth hormone, epidermal growth factor, insulin-like growth factor, hepatocyte growth factor. Thus, short bowel syndrome is a complex medical problem that requires a multidisciplinary specialized approach, development of advanced care and treatment technologies aimed to improve living standards and adaptation of small patients.

**Keywords:** Short Bowel Syndrome; Parenteral and Enteral Nutrition; Children.

УДК: 616-036.8+613.95  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.14СИНДРОМ РАПТОВОЇ ДИТЯЧОЇ СМЕРТІ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)І. С. Лембрик, О. В. Кузенко,  
Ю. І. Алексеєва, О. О. Костюк\*ДВНЗ „Івано-Франківський національний  
медичний університет” МОЗ України

(м. Івано-Франківськ, Україна)

\* Національна медична академія післядипломної  
освіти ім. П. Л. Шупика  
(м. Київ, Україна)

**Резюме.** В статті узагальнено сучасні літературні дані щодо дефініції, епідеміології, ймовірних механізмів й патогенезу та клінічних передвісників синдрому раптової дитячої смерті (СРДС). Згідно визначення, прийнятого ще у 70-их роках минулого століття, синдром раптової дитячої смерті – це неочікувана, до кінця не зрозуміла та ніким не роз’яснена смерть практично здорової до цього дитини, віком до 1 року. Даний стан залишається, як відомо, однією з провідних причин смертності невстановленого генезу в ранньому віці. Представлено новітню епідеміологію синдрому в Україні та Івано-Франківській області, зокрема. При цьому найвищі відсотки смертності зареєстровано у високорозвинених країнах – США, Австралії, Японії, низці європейських країн. В Україні цей стан частіше стає причиною смерті в східному регіоні (15-32 випадки на 10 000 народжених живими). Щодо Івано-Франківської області, то відсоток смертності станом на 2018-ий рік склав 5 (4,0 на

10 000 народжених живими). Вочевидь СРДС є діагнозом винятку, то ж потребує додаткових критеріїв для підтвердження: дані автоспії тіла немовляти; дослідження місця, часу та обставин смерті, зокрема відсутність будь-якого шуму чи слідів боротьби, поза дитини долілиць, настання біологічного exitus letalis у проміжку між 00.00 та 9.00 годинами; ретельне вивчення даних медичної історії хвороби та членів родини. Акцентовано увагу на новітні теорії розвитку цього стану, зокрема на гіпотезу кардіо-респіраторних порушень, теорію обструктивного апное, генетичну теорію, гіпотезу розвитку метаболічних порушень та ін. Визначено основні превентивні заходи, які ґрунтуються на новітніх міжнародних рекомендаціях.

**Ключові слова:** діти; синдром раптової дитячої смерті; етіопатогенез; передвісники; діагностика.

**Вступ**

На сучасному етапі лікар-неонатолог стикається з низкою станів, механізми появи яких, попри достатню вивченість, потребують глибшого аналізу, а частота яких в структурі малюкової смертності у світі залишається стабільно високою [1, 2, 3, 8, 11, 13, 15]. До таких відносять, зокрема, синдром раптової дитячої смерті (СРДС) [4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 14].

З огляду на вище зазначене, метою нашої роботи був огляд літератури за останні п’ять років, присвячених проблемним питанням даного патологічного стану.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Історія питання. У Середньовіччі раптову дитячу смерть пояснювали за допомогою трьох основних причин: акцидентального (випадкового) задушення, наявності asthma thymicum та status thymicolymphaticus [5]. Проте, впритул до 17 століття, усі ці теорії були відкинута дослідниками, попри те, що гіпотеза акцидентального задушення досі дискутується в наукових колах [5].

Перша офіційна згадка про цей стан датується 1834 роком, коли S. Fearn була проведена автопсія немовляти з наступним описання випадку в медичній літературі [1, 3, 5, 7, 8].

Активне дослідження проблеми синдрому раптової дитячої смерті або СРДС, розпочалося лише в 50-их роках минулого століття, хоча власна дефініція «синдром раптової дитячої смерті» або «СРДС» згадується у наукових колах, починаючи з 1965 року [6, 10, 11, 12].

У 1969 році в Сієтлі (США) прийнято термін «синдром раптової смерті грудної дитини» (СРСГД), який трактують як «раптову неочікувану ненасильницьку смерть, яка настає за відсутності адекватних для пояснення причин смерті, відсутності даних анамнезу та на підставі відповідного висновку патологоанатомічного дослідження» [1, 3, 4, 12, 15].

Приблизно у той же час, було створено Комітет з вивчення раптової дитячої смерті, у Лондоні та Кембріджі. Перші ж звіти цього комітету засвідчили, що проблема СРДС виявилася у 7 разів більш масштабнішою, аніж сподівалися [3, 4, 5, 11, 13, 14, 15].

Пік активності щодо вивчення питань, пов’язаних із СРДС, припав на 80-ті роки минулого століття. На початку 90-их встановлено низку чинників, що спонукають до появи СРДС, а в 1991 році, за рекомендацією ВООЗ, останній отримав свій шифр за МКХ-10 перегляду – R 95.X [1, 2, 5, 6].

Термінологія та визначення СРДС. Згідно визначення, прийнятого ще у 70-их роках минулого століття, синдром раптової дитячої смерті – це раптова, неочікувана, до кінця незрозуміла та ніким не роз’яснена смерть практично здорової до цього дитини, віком до 1 року [1, 2, 12, 13, 15].

Консенсусна група Національного Інституту Здоров’я Дитини та Розвитку Людини США (NICHD, 1989) визначила СРДС «як раптова смерть грудної дитини у віці до одного року, яка залишається не розтлумаченою після проведення повного посмертного дослідження» [4, 5, 6, 7].

Експерти Комітету при цьому наголосили, що усі випадки смерті, які не відповідають даному



дослідженню, або залишилися незрозумілими до кінця, навіть після секційного дослідження та аналізу медичної документації, до СРДС не зараховуються [3, 5, 6].

До прикладу, випадки смерті, які настали у дітей з коригованими вродженими вадами, певними змінами на ЕКГ (інтервал QT вищий за порогове значення), або з імплантованими кардіовертер-дефібриляторами, слід трактувати не як СРДС, а як «раптову смерть» [4, 5, 6].

Попри це, науковцями згадуються інші назви для означення СРДС, в тому числі прийняті в англійській літературі, – «синдром раптової малюкової смерті» або «sudden infant death syndrome (SIDS)»; «раптова неочікувана смерть у періоді новонародженості» або «sudden unexpected death in infancy (SUDI)», або «cot death»; «раптова смерть дитини грудного віку» чи «crib death», «sudden unexpected infant death» чи SUID, «mors subita infantum», «смерть у колисці». Зауважимо, що попри таку несуттєву розбіжність у термінах, усі вони є чинними, рівнозначними, хоча і мають ряд особливостей у застосуванні [4, 7, 8, 11, 12].

Зокрема, в Австралії та Новій Зеландії зараз частіше використовують термін “SUDI”, аніж SIDS – для більш чіткого роз’яснення суті цього синдрому в юридичній, етичній, професійній та

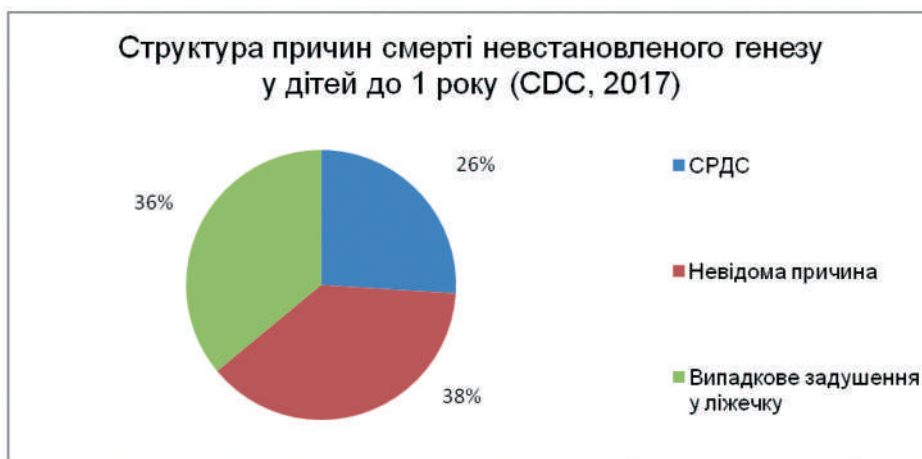
науковій площинах [1, 3, 6, 9, 10].

Така заміна понять у закордонному медичному середовищі торкнулася також і морфологічно підтвердженого діагнозу. Експерти Centers for Disease Control and Prevention (США), наприклад, вважають, що синдром раптової дитячої смерті або SIDS, є підвидом SUID [4, 7, 12, 13, 15].

На новітньому етапі окремі дослідники, зокрема Бережний В. В. (2014), вважають недоцільним застосовувати термін «синдром» до фактичної констатації біологічної смерті, тому поняття «раптова смерть немовляти з невстановленої причини», на їх думку, є більш відповідною, та спонукає до пошуку іншого підґрунтя для СРДС [3, 5].

У цьому контексті йдеться про суворе дотримання діагностичного алгоритму секційного обстеження таких дітей: розширене морфологічне дослідження серця (синаотріального та атріоventрикулярного вузлів, вегетативних гангліїв та нервових стовбурів, пучків кардіоміоцитів); комплексний макроскопічний, біохімічний, гістологічний та імунофлуоресцентний аналіз посліду, з метою верифікувати внутрішньоутробну інфекцію чи кардіоміопатію [1, 4, 6, 11, 14, 15].

Структура причин смерті невстановленого генезу в дітей до 1 року, за даними CDC, 2017, подано на рисунку 1.



**Рис.1. Структура причин смерті невстановленого генезу в ранньому дитячому віці (США)**

(Джерело: CDC/NCHS, National Vital Statistics System, Compressed Mortality File), 2017

Як бачимо, у відсотковому співвідношенні, нез’ясовані обставини смерті, як і випадкове задушення дитини у ліжечку, поділяють перші сходинки з-поміж усіх причин малюкової смерті, основні причини якої знайти не вдалося [1, 3, 5, 7, 11, 13].

Епідеміологія СРДС широко варіює географічно та у часових рамках. Загалом, зареєстровано близько 22 000 випадків СРДС у 2010 році, в той час, як, наприклад, у 1990 році цей показник склав аж 30 000 випадків. Рівні смертності від цього синдрому змінюються – від 0,05 на 1000 у Гонконгу до 6,7 на 1000 дитячого населення серед американських індіанців у резервації (США). СРДС є «відповідальним» за високу смертність в США у 2005 році (0,54 випадки смерті на 1000 немовлят, народжених живими) [1, 3, 5, 11, 15].

Слід, проте визнати, що смертність від СРДС

або SIDS у США, за останні роки суттєво знизилася – від 4 895 випадків у 1992 році до 2 247 випадків у 2004 році. Водночас, відсоткове співвідношення цього стану як причини раптової смерті немовлят (sudden infant death (SID)) знизилася з 80,0 до 55,0 % [1, 2, 4, 6, 11, 15].

Слід зазначити, що СРДС реєструють в усіх країнах світу, не залежно від рівня розвитку та культурно-етнічних особливостей. Найвищими (від 0,7 до 1,5 на 1000 народжених живими) показники смертності від цього синдрому є традиційно в США, Новій Зеландії, Англії, Австралії, США. Частка цього синдрому в структурі малюкової смертності у цих країнах становить від 15 до 33 % випадків [4, 5, 11, 14, 15].

За твердженням інших авторів, показник смертності від СРДС (2008-2012 рр.), з розрахун-

ку на 1000 народжених живими, становить в середньому 0,25 в Японії, 0,3 – у Нідерландах, 0,4 – у Росії, 0,5 – в Італії, 1,0 – в Австрії, 1,6 – у Німеччині відповідно [1, 2, 5, 8, 10, 11, 13].

Розподіл рівня смертності від СРДС на 100 000 народжених живими, залежно від расової/етнічної приналежності, за даними CDC, 2013, показав певну тенденцію. Зокрема, найвищий відсоток випадків СРДС відмічено серед представників американських індіанців, етнічних мешканців Аляски (до останніх належать ескімоси та алеути), а також у чорношкірих мешканців США. Вони, як відомо, помирають у 2,5 рази частіше за представників інших національностей [3, 4, 5, 7, 9, 14].

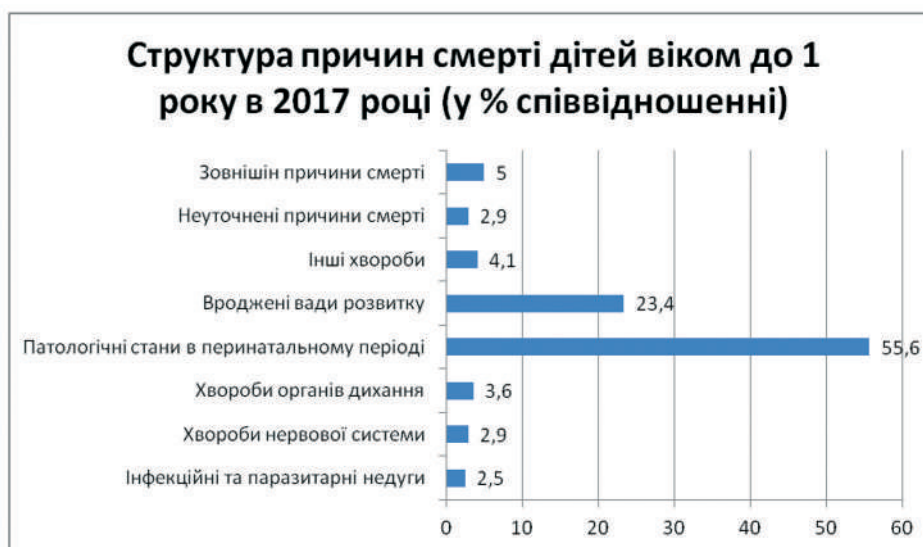
За даними статистичної звітності України, по-

казники смертності від СРДС є доволі неоднорозначними. У 2008-2009 роках, наприклад, вони становили 165 і 170 (0,36 і 0,37) на 1000 померлих новонароджених відповідно [1, 7, 8, 11, 14, 15].

Поширеність даного стану по областях є доволі широкою – від 15-32 випадків у східному регіоні України (Донецька, Дніпропетровська, Луганська області) до 1-2 випадків у західному регіоні нашої держави.

Відповідно до літературних даних, жодного випадку смерті від цього синдрому не зареєстровано у Рівненській, Київській Кіровоградській областях (дані станом на 2007-2009 рр.) [4, 5].

Ми проаналізували звіт демографічної служби України за 2017 рік і встановили наступну тенденцію (рис. 2).



**Рис 2. Структура причин летальності у дітей віком до 1 року по Україні (станом на 2017 рік)**

Джерело: Державна служба статистики -

[http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ\\_new1/2018/zb\\_dy\\_2017.pdf](http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2018/zb_dy_2017.pdf)

Як бачимо з наведених статистичних даних, найвищим у цій віковій групі залишається відсоток смертності від недуг, які пов'язані з особливостями перинатального періоду. При цьому смерть з невстановлених причин у цій віковій групі трапляється у 2,9 % випадків.

Якщо аналізувати статистичний звіт по Івано-Франківській області за 2018 рік, можемо зробити висновок про п'ять випадків смерті від неуточнених станів (3,7 у перерахунку на 10 000 немовлят народжених живими). При цьому один випадок зареєстровано в м. Івано-Франківську.

На наш погляд, таку ситуацію можна пояснити, у тому числі незадовільною поінформованістю громадськості щодо СРДС, недостатньою кількістю патолого-анатомічних конференцій тощо.

Аналізуючи причини смертності за нозологіями, ми встановили превалювання СРДС у хлопців (45 та 35 %), що в перерахунку на 10 000 народжених живими становить – 2,3 та 1,9 % відповідно [4, 5, 6].

Вікові особливості СРДС. Не викликає заперечень той факт, що СРДС виникає у віці до одного року, з піком приблизно у 2-4 місяці. Ймовірно, має місце недосконалість та незрілість механізмів «сон-бадьорість» у цей віковий період [1, 3, 5, 7, 11, 13, 14].

Етіопатогенез СРДС досі залишається

з'ясованим не до кінця. Радше йдеться про кореляцію з наступними чинниками:

- характерна поза дитини під час сну – на животу;
- спільний сон в одному ліжку з батьками, братиками чи сестричками, домашніми улюбленцями (bed sharing або co-sleeping) або, навпаки, сон у різних з ними кімнатах;
- надлишкове закутування немовляти та/або теплий синтетичний одяг для снання;
- низька чи висока кімнатна температура, сухість повітря у спальні;
- надто м'яка основа дивану, ліжечка чи колиски, а також використання подушки;
- раптове задушення у випадку засинання немовляти в обіймах з іграшкою або подушкою.

Дослідження останніх років засвідчили превалювання наступних основних патофізіологічних механізмів у генезі синдрому: асфіксії; початкової морфо-функціональної незрілості; підвищеної сприйнятливості організму немовляти до несприятливих тригерних впливів; перебування малюка у критичному періоді розвитку [1, 3, 5, 9, 11, 12].

На цьому тлі, як відомо, активуються кардіореспіраторні механізми танатогенезу. При цьому кардіальний компонент таких порушень полягає

у виникненні аритмії внаслідок електричної нестабільності серцевого м'яза, генетично детермінованих каналопатій, порушення діяльності трансмембранних йон-селективних каналів у кардіоміоцитах [1, 3, 5, 7, 9, 10, 11, 15].

Респіраторний механізм, натомість, включає у себе:

I етап. Гіперкапія, спазм дихальних шляхів, апное як рефлекторна реакція на ларингеальний хеморефлекс, регургітація чи аспірація блювотних мас чи слини тощо. Як наслідок, розвивається гостра нестача кисню в головному мозку та, відповідно, асфіксія.

II етап. Виникнення arousal reaction із формуванням так званої «гіпоксичної» задишки. У її розвитку провідне значення має пригнічення дихального центру, за відсутності компенсаторної реакції організму в умовах гіпоксії та гіперкапнії.

III етап. Прогресуюча асфіксія призводить до гіпоксичної коми [5, 7, 9, 11, 12, 14, 15].

Фактори ризику розвитку СРДС. Дані літератури та наші спостереження засвідчили достатню обізнаність науковців та лікарів-практиків із чинниками, які призводять до СРДС. Виділяють соціально-демографічні та перинатальні фактори ризику відповідно [4, 5].

Соціально-демографічні фактори ризику перебувають у тісному взаємозв'язку з невідповідним соціальним і матеріальним статусом сім'ї, недостатнім рівнем освіти батьків, неповною сім'єю та феноменом «соціального сирітства», незадовільними матеріальними та побутовими умовами.

Окремо слід звернути увагу на фактори ризику, пов'язані, безпосередньо з матір'ю дитини, перебігом її вагітності:

- екстрагенітальна патологія під час вагітності;
- мати-одиначка, віком до 20-ти років, яка не ставала на облік у жіночій консультації, і не зверталася за медичною допомогою;
- короткі проміжки між першою та другою вагітністю – менше 1 року;
- звичні викидни в анамнезі;
- шкідливі звички – тютюнокуріння, токсикоманія, зловживання алкоголем під час вагітності;

- ускладнені пологи (у випадку тазового передлежання ризик СРДС зростає у 7 разів);
- тривалі за часом пологи – понад 16 годин, при цьому ризик зростає удвічі [3, 4, 5, 11, 14, 15].

Експерти взагалі вважають, що в основі розвитку СРДС лежать обмінні порушення, зокрема енергетичний голод мозкових клітин [4, 9, 10, 12, 13, 15].

Адже, за умови гіпоглікемії, головний мозок використовує в якості енергетичного субстрату кетонів тіла, що утворюються в результаті порушення окиснення жирних кислот за участі ензиму – ацил-КоА-дегідрогенази [4, 5, 12, 14, 15].

Іншим науково обґрунтованим етіопатогенетичним механізмом СРДС є детерміновані генетично кардіальні каналопатії або первинні електричні хвороби серця (синдром подовженого інтервалу QT, синдром Андерсона, синдром Бругада та ін.), які становлять 5-10 % всіх випадків СРДС [1, 3, 5, 11, 12, 13, 14].

Поруч з цим, можуть мати місце дефіцит окремих біоелементів, таких як мідь чи магній, що сприяють зниженню еластичності мозкових су-

дин, порушенню трофіки з формуванням надалі ішемічних вогнищ, які почасти провокують напади апное та СРДС.

До факторів ризику з боку дитини належать:

- чоловіча стать (у 61 % випадків);
- расові особливості – темношкірі немовлята хворіють частіше;
- інфекційні чинники, зокрема інфікування респіраторно-синцитіальним вірусом;
- генетичні фактори (безпричинна зупинка дихання або серцевої діяльності у брата чи сестри);
- захворювання серцево-судинної системи у немовляти (згадані вище три групи факторів становлять лише 20 % від усієї кількості причинно-наслідкових факторів);
- наруга над дитиною (child abuse syndrome) – може бути як окремо виділеним синдромом, так і складовою СРДС (діагностується менш, ніж у 5 % випадків). При цьому сліди фізичного насильства над немовлям, що призвели до смерті, на перший погляд, непомітні [1, 3, 5, 11, 14, 15].

Фізичні фактори, асоційовані з СРДС, включають в себе:

- поганий пренатальний розвиток – порушення закладки центральної нервової системи в утробі матері;
- низька чи екстремально низька вага при народженні;
- передчасне народження;
- нездатність брати груди матері;
- штучне вигодовування;
- незрілість органів дихання [1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15].

Новітні дані щодо механізмів розвитку СРДС. Власне вже на початку 21 століття встановлено низку чинників, які мають суттєве значення у розвитку СРДС, пов'язаних, насамперед із обміном серотоніну [6, 8, 9, 11, 13, 15].

Так, стовбур мозку дітей, померлих від цього синдрому, містить низьку концентрацію серотоніну та триптофану гідроксилази, яка є ключовою зимазою серотоніну; підвищену кількість серотонінергічних рецепторів та відповідних однойменних нейронів [7, 9, 11, 13, 15].

Поруч з цим, у цієї когорти немовлят мають місце: низький зв'язок рецептору 1A і серотоніну, знижений транспорт останнього в довгастому мозку, а також підвищений поліморфізм А гену алелі 4 у дівчаток та алелі 3 у хлопчиків в моноамінококсидазі [1, 3, 5, 9, 12, 14].

Вже встановлено стійкі генетичні поліморфізми, пов'язані з порушенням нейротрансмітерних рецепторів у головному мозку при СРДС. Йдеться про дефекти у 5-гідроксітриптамінівій системі, яка, у взаємодії з нейромедіаторами, є відповідальною за терморегуляцію, підтримку гомеостазу, функції дихання та вентиляції легень, терморегуляцію, автономний контроль та згадану вище arousal reaction.

Ідентифіковано також мутації в 5 генах, які контролюють вегетативні реакції. Зокрема, у літературі згадується поліморфізм в зоні промотора гена інтерлейкіну 10, а також в генах комплексу С4 (делеція С4а та С4В генів), які є відповідальними за СРДС [1, 2, 6, 9, 11].

Таким чином, означені аномалії в синтезі серотоніну заважають адекватному процесу пробудження, здійсненню дихальних рухів за умови

потенційної загрози життю немовляти уві сні [1, 3, 5, 9, 11, 13, 15].

Відмітимо при цьому, що СРДС становить 80 % від усієї кількості причин смертності в ранньому дитячому віці, що виникає за не з'ясованих обставин [4, 5].

Він також потребує додаткових критеріїв для підтвердження: дані автопсії тіла немовляти; дослідження місця, часу та обставин смерті, зокрема відсутність будь-якого шуму чи слідів боротьби, поза дитини долілиць, настання біологічного exitus letalis у проміжку між 00.00 та 9.00 годинами; частіше в осінньо-зимовий період; чоловіча стать; попередньо виявлені симптоми респіраторної інфекції; ретельне вивчення даних медичної історії хвороби та членів родини, тощо [1, 3, 6, 12, 11, 13, 15].

З іншого боку, як показує аналіз літератури, після ретельного обстеження дитини post mortem, низку етіологічних факторів СРДС можна встановити напевне. Це: гіпер- або гіпотермія, раптове задуснення за допомогою сторонніх предметів, батьківська недбалість чи навіть злочинна халатність, наруга над дитиною, які ведуть за собою позбавлення батьківських прав тощо [1, 2, 3, 5, 11, 12, 15].

Окремим аспектом у розвитку СРДС на сучасному етапі розглядають підвищену схильність до апное увісні. Аналіз літератури останніх років узагалі засвідчує неухильний інтерес до розладів процесу «сну-пробудження» в генезі СРДС [7, 9].

Розрізняють три типи апное: центральне, обструктивне та змішане. До тригерів центрального апное відносять: малу вагу при народженні; передчасне народження; гастро-езофагеальний рефлюкс; гикавку; надпорогову реакцію на больові подразники; вживання певних ліків; гіпертермію [2, 3, 5, 10, 11, 15].

Обструктивне апное може бути викликане вродженими аномаліями розвитку верхньої та нижньої щелеп (заяча губа, вовча паща), вродженою і набутою патологією рото- та носогорла (атрезія хоан, гострі та хронічні вірусні інфекції, алергічна патологія); наявністю хромосомних патологій (синдром П'єра-Робена, Дауна), атрезія хоан, заяча губа, вовча паща тощо [2, 4, 5].

Свого часу, ще в 1986 році, на конференції в США було прийнято термін «очевидні, небезпечні для життя, події» (apparent life-threatening events or ALTE), як безпосередньо пов'язані з феноменом СРДС. Відомо, що згаданий феномен ALTE зустрічається в 0,6 % випадків, переважно у дітей перших 4-х місяців життя, які є особливо вразливими до розвитку СРДС. Проте ця гіпотеза ще потребує доповнення та уточнення [2, 3, 6, 7, 9, 11, 14].

Відомо лише, що для комплексної оцінки СРДС, асоційованого з ALTE, слід знаходити наступні характерні клінічні передвісники:

- гостра зміна забарвлення шкіри (ціаноз або виражена блідість);
- раптова зупинка дихання (аное);
- виражені порушення м'язового тону;
- збудження або, навпаки, гальмування ЦНС.

Передвісники СРДС при фізичному огляді практично здорової дитини є наступними: раптове погіршення стану, втрата свідомості, судомне скорочення скелетних м'язів тонічного характеру,

генералізований тонічний пароксизм, дилатація зіниць, відсутність пульсу на сонних та плечових артеріях, рідше – порушення дихання аж до повного апное [1, 3, 5, 8, 9, 11, 15].

Превентивні заходи щодо зниження частоти СРДС. Водночас, якщо розвиток СРДС передбачити не можливо, то запобігти йому, зазвичай, можна завдяки низці превентивних заходів, які, на сьогодні, відомі, та не викликають заперечень у фахівців [7, 8, 9, 10, 12].

Фактори, що сприяють зниженню СРДС, у тому числі, запропоновані Американською Академією педіатрії, 2011:

- Вкладати дитину, під час сну, на спинку, на щільний матрац без подушки (сон на боці є більш небезпечним у цьому плані). З іншого боку, така поза для сну підвищує ризик позиційної плагіоцефалії.

- Використовувати спеціальний спальний мішок замість ковдри, дотримуючись при цьому інструкції. А, у випадку використання ковдри, класти дитину з протилежного від головного боку ліжечка, щоб їй було незручно скочуватися під ковдру.

- Придбати окреме ліжечко для немовляти, але дбати, щоб маля спало в одній кімнаті з батьками.

- Давати посмоктати вночі пустунець (ця гіпотеза ще потребує перевірки та має слабку доказову базу).

- Забезпечити хороший допологовий патронаж та догляд за вагітною і породіллею, відсутність допологових стресів.

- Звести до мінімуму прямий чи опосередкований контакт немовляти з тютюновим димом.

- Збільшити частоту та кратність грудного вигодовування.

- Не перегрівати або не переохолоджувати дитину, особливо перед сном, не пеленати її туго.

- Забезпечити адекватний медичний догляд за дитиною.

- Проводити відповідні до віку масаж, гімнастику та загартовування.

- Уникати різких звуків, запахів, світлових подразників, під час денного сну немовляти [9].

Щодо розвинених країн світу, зокрема США, то дані, з 1990 по 2017 роки, засвідчили позитивну динаміку в зниженні рівня СРДС завдяки кільком наступним заходам: дотримання рекомендацій щодо безпечного сну, представлених Американською академією педіатрії з 1992 по 2011 роки; ініціація кампанії Safe to Sleep®/External, започаткована у 1994 році; підготовка та втілення у практику спеціальної звітної форми щодо СРДС у 1996 році (Sudden Unexplained Infant Death Investigation Reporting Form або SUIDIRF) [1, 3, 7, 8, 11, 13, 14, 15].

## Висновки:

Не зважаючи на ретельний аналіз новітніх наукових даних, оцінку чинників ризику та частково з'ясовані механізми та патогенезу, синдром раптової дитячої смерті залишається мало дослідженою проблемою усього періоду раннього дитинства.

Огляд літератури засвідчив неухильний інтерес до вивчення чинників ризику та механізмів розвитку, клінічних передвісників синдрому раптової дитячої смерті, що, завдяки ефективним превентивним програмам, виявляє тенденцію до зменшення лише у розвинених країнах (США, Японія, Австралія).

Порівнюючи причини смертності дітей раннього віку в Україні та, конкретно в Івано-Франківській області, звертаємо увагу на невстановлений генез проблеми малюкової смертності. Це можна пояснити дефіцитом якісно проведених патолого-анатомічних конференцій, незадовільною обізнаністю медичного персоналу з таким явищем, а також, недостатнім залученням батьків і громадськості до суспільного обговорення проблеми з превентивною метою.

### Література

1. Adams SM, Ward CE, Garcia KL. Sudden infant death syndrome. *Am Fam Physician*. 2015;91(11):778-83.
2. Прилуцкая ВА, Сукало АВ. Синдром внезапной детской смерти: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2011. 44 с.
3. Бережной ВВ, Герман ОБ. Синдром раптової дитячої смерті: епідеміологія, фактори та механізми розвитку, профілактика розвитку. *Современная педиатрия*. 2014;1:18-22.
4. Tsaο PC, Chang FY, Chen SJ, Soong WJ, Jeng MJ, Lee YS, et al. Sudden and unexpected and near death during the early neonatal period: a multicenter study. *J Chin Med Assoc*. 2012;75(2):65-9. doi: 10.1016/j.jcma.2011.12.009.
5. Ровда ЮИ, Зеленина ЕМ, Миняйлова НН, Крекова НП. Синдром внезапной детской смерти (СВДС). *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2018;1:96-106.
6. Аряев НЛ, Кукушкин ВН. Синдром внезапной смерти детей – будет ли разгадка в XXI веке? (по материалам round table: “Update on sudden infant death syndrome”. On: Excellence in Paediatrics, London 2010). *Материалы научно-практической конференции (продолжение) «Новые технологии в педиатрической науке, практике и образовании, посвященной памяти академика Б.Я. Резника»*. Перинатология и педиатрия. 2011;2:72-4.
7. Katz D, Shore S, Bandle B, Niermeyer S, Bol KA, Khanna A. Sudden infant death syndrome and residential altitude. *Pediatrics* [Internet]. 2015[cited 2019 Mar 5];135(6):e1442-9. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/135/6/e1442> doi: 10.1542/peds.2014-2697.
8. Van Nguyen JM, Abenhaim HA. Sudden infant death syndrome: review for the obstetric care provider. *Am J Perinatol*. 2013;30(9):703-14. doi: 10.1055/s-0032-1331035.
9. Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: Evidence base for 2016 updated recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics* [Internet]. 2016[cited 2019 Mar 8];138(5):e20162940. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/138/5/e20162940> doi: 10.1542/peds.2016-2940.
10. Malloy MH. Prematurity and sudden infant death syndrome: United States 2005-2007. *J Perinatol*. 2013;33:470-5. doi: 10.1038/jp.2012.158.
11. Jensen LL, Rohde MC, Banner J, Byard RW. Reclassification of SIDS cases--a need for adjustment of the San Diego classification? *Int J Legal Med*. 2012;126(2):271-7. doi: 10.1007/s00414-011-0624-z.
12. Hoppenbrouwers T. Sudden infant death syndrome, sleep, and seizures. *J Child Neurol*. 2015;30(7):904-11. doi: 10.1177/0883073814549243.
13. Taylor BJ, Garstang J, Engelberts A, Obonai T, Cote A, Freemantle J, et al. International comparison of sudden unexpected death in infancy rates using a newly proposed set of cause-of-death codes. *Arch Dis Child*. 2015;100(11):1018-23. doi: 10.1136/archdischild-2015-308239.
14. Camperlengo LT, Shapiro-Mendoza CK, Kim SY. Sudden infant death syndrome: diagnostic practices and investigative policies, 2004. *Am J Forensic Med Pathol*. 2012;33(3):197-201. doi: 10.1097/PAF.0b013e3181fe33bd.
15. Sweeting J, Semsarian C. Cardiac abnormalities and sudden infant death syndrome. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(4):301-6. doi: 10.1016/j.prrv.2014.09.006.

### СИНДРОМ ВНЕЗАПНОЙ ДЕТСКОЙ СМЕРТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*И. С. Лембрык, О. В. Кузенко,  
Ю. И. Алексеева, О. О. Костиук*

**ГВУЗ „Івано-Франківський національний медичний університет” МОЗ України  
(г. Івано-Франківськ, Україна)  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика  
(г. Киев, Украина)**

**Резюме.** В статье обобщены современные литературные данные касательно дефиниции, эпидемиологии, вероятных механизмов патогенеза и клинических предвестников синдрома внезапной детской смерти. Согласно определению, принятому еще в семидесятых годах прошлого века, синдром внезапной детской смерти – это неожиданная, до конца непонятная и никем не разъясненная смерть практически здорового до этого ребенка, в возрасте до 1 года. Данное со-

### Конфлікт інтересів

Ми підтверджуємо, що фактичний або потенціальний конфлікт інтересів у відношенні до даної публікації відсутній.

### Джерела фінансування

Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

### SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

*I. S. Lembryk, O. V. Kuzenko,  
Y. I. Alexeieva, O. O. Kostiuk\**

**Ivano-Frankivsk National  
Medical University  
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)  
Shupyk National  
Medical Academy of Postgraduate Education\*  
(Kiev, Ukraine)**

**Summary.** In the article modern literature data due to definition, probable mechanisms of tanatogenesis, and presence of clinical harbingers of sudden infant death syndrome, is presented. According to the definition, adopted in the 1970s, the sudden infant death syndrome is considered to be unexpected, incomplete and inexplicable death of previously healthy 1 year old child. This condition remains one of the leading causes of early infant mortality of unexplained origin. A new epidemiology

стояние остається, як відомо, однією з ведучих причин смертності в ранньому візві, причини котрої до сих пор неізнестні. Представлені нові данні по епідеміології синдрому в Україні і Івано-Франківської області, в частності. При цьому самі високі проценти смертності зареєстровані в хорішо розвнтіх країнах – США, Австралії, Японії, ряді європейських країн. В Україні це стання частіше станвіється причиною смерті в восточному регіоні (15-32 случая на 10 000 младенців, родившихся живими). Що касається Івано-Франківської області, то процент смертності, по станню на 2018-й год, составил 5 (4,0 на 10 000 родившихся живими). Очевидно, що СВДС явлється діагнозом ісключення, поэтому требует доплнительних критерієв для потврждения: данні аутопсії тєла младенца; ісследования мєста, врємени і обстятельств смерті, в частності отсуствие любого шума ілі слєдов борьбы; поза ребєнка личиком вннз; наступлєніє біологічної exithus letalis в промєжуткє мєжду 00.00 і 9.00 часами; тцательное ізучєніє данних мєднцнської історії болєзні ребєнка і члєнов сємьї. Акцентировано вннманнє на новєйшіє тєорії розвитку этого стання, в частності на гіпотєзу кардіорєспіраторної нарущєній, тєорію обструктнвного апноє, генетическую тєорію, гіпотєзу розвитку метаболнческих нарущєній і другіє. Опредєлені основні прєвєнтнвные мєры, основаннє на новєйших мєждународных рєкємєндациях.

**Ключевые слова:** дітї; синдром внєзапної дітської смерті; етіопатогєнєз; прєдвєстннкі; діагностика.

**Контактна інформація:**

**Лємбрнк Ірнна Степанівна** - доктор мєднцнних наук, профєсор кафедри пєдіатрії Івано-Франківського національного мєднцного універсітєту (м. Івано-Франківськ, Україна).

**Контактна адреса:** вул. Галнцка, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна.

**Контактний телефон:** +38 (050) 2086350.

**e-mail:** irunka80@ukr.net

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-7584-7407>

**Контактная информация:**

**Лємбрнк Ірнна Степановна** - доктор мєднцнських наук, профєсор кафедри пєдіатрії Івано-Франківська (г. Івано-Франківськ, Україна).

**Контактний адрес:** ул. Галнцкая, 2, г. Івано-Франківськ, 76018, Україна.

**Контактний телефон:** +38 (050) 2086350.

**e-mail:** irunka80@ukr.net

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-7584-7407>

**Contact Information:**

**Lembryk Iryna** – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics of Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

**Contact Address:** Galytska street, 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine.

**Contact Phone:** +38 (050) 2086350.

**e-mail:** irunka80@ukr.net

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-7584-7407>

## ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК: 616.155.392:616.899.65]-053.31-07  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.15

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТРАНЗИТОРНОГО  
АНОМАЛЬНОГО МІЕЛОПОЕЗУ  
У НОВОНАРОДЖЕНОГО

*Л. В. Колюбакіна, Н. М. Крецу*

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»  
(м.Чернівці, Україна)

**Резюме.** Онкогематологічні захворювання дитячого віку є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я. Транзиторний аномальний мієлопоез (ТАМ) згідно класифікації ВООЗ відноситься до групи клональних мієлопроліферативних захворювань та спостерігається майже у 5-10 % новонароджених із синдромом нестабільності хромосом, у тому числі у немовлят із синдромом Дауна. Суттєва роль у виникненні ТАМ відводиться внутрішньоутробній появі соматичної мутації гену *GATA1*, який розташований на X-хромосомі та кодує фактор транскрипції, необхідний для нормального еритро- та мегакаріопоезу. У більшості новонароджених захворювання перебігає без чіткої клінічної симптоматики, але в окремих випадках можуть відмічатись інтоксикаційний, гіперпластичний, геморагічний та анемічний синдроми. При цьому, перебіг розвитку ТАМ залежить від гестаційного віку, вихідного рівня лейкоцитів, активності печінкових ферментів та рівня білірубінемії. На сьогодні ТАМ розглядають як особливий варіант гострого лейкозу фетального походження з обмежуючим зростанням та здатністю до спонтанної ремісії або регресії.

У статті наведені особливості клініки та перебігу транзиторного аномального мієлопоезу (ТАМ) у новонародженої дитини на фоні конституційної мозаїчності за трисомією 21-шої пари хромосом.

**Ключові слова:** новонароджений; транзиторний аномальний мієлопоез; конституційна мозаїчність за трисомією 21 пари хромосом.

Транзиторний аномальний мієлопоез (ТАМ) згідно класифікації ВООЗ (2009 р.) відноситься до групи клональних мієлопроліферативних захворювань та спостерігається майже у 5-10 % новонароджених із синдромом нестабільності хромосом, в тому числі, у немовлят із синдромом Дауна [1]. Перебіг захворювання сприятливий. Майже у більшості дітей цей стан проходить самостійно без лікування через 3-6 місяців після народження. Але у 20-30 % випадках впродовж наступних 3-4 років життя може відбуватися трансформація у гострий мегакаріобластний лейкоз [2]. На сьогодні визнаним вважається внутрішньоутробна теорія розвитку ТАМ з формуванням мутантного клону у фетальній печінці. Згідно літературних джерел гепатоцити та стромальні клітини печінки продукують велику кількість росткових факторів гемопоєзу, у тому числі тромбopoетин, який сприяє розвитку пухлинної проліферації. Крім того, у розвитку ТАМ суттєва роль відводиться внутрішньоутробній появі соматичної мутації гену *GATA1*, який розташований на X-хромосомі та кодує фактор транскрипції, необхідний для нормального еритро- та мегакаріопоезу [3]. Доведений патогенетичний зв'язок між ТАМ з трисомією по 21-шій хромосомі [4, 5]. Найголовнішою відмінністю ТАМ у дітей із синдромом Дауна від гострого лейкозу є те, що відсоток бластних клітин у кістковому мозку нижче ніж у периферійній крові. Рівень еритроцитів та нейтрофілів може бути нормальним або ж може спостерігатись лейкоцитоз із зсувом вліво, описані тромбоцитопенія або тромбоцитоз [6].

У більшості новонароджених захворювання перебігає без чіткої клінічної симптоматики, але в окремих випадках можуть відмічатись ін-

токсикаційний, гіперпластичний, геморагічний та анемічний синдроми. У клінічній практиці діагностичні труднощі виникають при проведенні диференційної діагностики з вродженою цитомегаловірусною, парвовірусною та Епштейн-Барр вірусною інфекціями, вродженим сифілісом, неонатальним сепсисом, синдромом Фанконі та вродженому тромбoцитопенією.

Наводимо власний клінічний випадок ТАМ у дитини, яка перебувала на стаціонарному лікуванні в КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці.

Дівчинка народилась від першої вагітності, яка перебігала із загрозою самовільного викидня у 13 тижнів вагітності (травматична гематома черевної стінки), анемії I-го ступеня, у II-му триместрі вагітності відмічалось одноразове підвищення температури тіла до 39,0°C. Зі слів матері під час вагітності вона періодично вживала алкоголь та курила. Пологи у 39 тижнів, фізіологічні, дистрес плоду у II-му періоді, навколоплідні води меконіальні. Оцінка за шкалою Апгар 7-7 балів. Вага при народженні – 3040 г, довжина тіла – 52 см. Матері 21 рік, домогосподарка. Група крові матері 0 (I), резус позитивна, група крові дитини – B (III), резус-позитивна. На другу добу після народження стан дитини погіршився, у зв'язку з наростанням клінічних ознак жовтяниці, змінами в неврологічному статусі у вигляді посилення синдрому пригнічення ЦНС, появою домішок крові у випорожненнях, дитина переведена у відділення інтенсивної терапії новонароджених з діагнозом: Гемолітична хвороба новонароджених, АВ0-конфлікт, жовтушна форма, легкий перебіг. Геморагічна хвороба новонароджених. Макроглосія. Вроджений гіпотиреоз? Синдром Дауна? Ре-

активний двобічний паховий лімфаденіт.

При обстеженні на другу добу життя в загальному аналізі крові рівень гемоглобіну – 156 г/л, еритроцити – 3,6 Г/л, кольоровий показник – 1,3, тромбоцити – 139 Г/л, лейкоцити – 29,3 Г/л, паличкоядерні нейтрофіли – 13 %, сегментоядерні нейтрофіли – 55 %, еозинофіли – 3 %, лімфоцити – 18 %, моноцити – 6%. В біохімічному аналізі крові на другу добу рівень загального білірубіну 147 мкмоль/л, в коагулограмі – протромбіновий індекс 62,5 %. При проведенні УЗД серця: відкритий овальний отвір (3,4 мм), відкрита артеріальна протока. УЗД органів черевної порожнини: без патологічних змін. Проведено лікування: фототерапія, інфузійна терапія із введенням свіжозамороженої плазми та канавіту. У зв'язку з загрозою внутрішньоутробного інфікування призначена ан-

тибактеріальна терапія за рахунок ампіциліну та амікацину у вікових дозах.

На сьому добу життя для подальшого дообстеження та лікування дитина переведена у відділення патології новонароджених КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці. При поступленні звертали на себе увагу гепатомегалія (+ 3 см) та спленомегалія (+ 2 см), виражена блідість шкірних покривів з проявами токсичної еритеми. Дитина оглянута вузькими спеціалістами: висновок невролога – гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гострий період, синдром пригнічення ЦНС; висновок окуліста – по ходу судин множинні масивні крововиливи в обидва ока. Оглянута генетиком: с-м Дауна не уточнений. Набрано кров на кіріотипування. Динамічні показники загального аналізу крові наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Дослідження периферичної крові у відділенні патології новонароджених ОДКЛ (м. Чернівці)

Дата	Еритроцити, Г/л	Гемоглобін, г/л	Лейкоцити Г/л	Паличкоядерні нейтрофіли, %	Сегментоядерні нейтрофіли, %	Еозинофіли %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	Промієлоцити/мієлоцити, %	Метамієлоцити, %	Тромбоцити, Г/л	Еритроцити-нормобласти	ШОЕ, мм/год
21.11.	5,3	170	34,0	20	37	1	33	1	0/5	3	-	7*100 лейкоц.	7
23.11.	4,8	148	28,7	20	43	1	27	1	1/1	4	342	-	6
29.11.	4,2	130	15,3	10	31	0	52	1	0/4	2	319	-	6
4.12.	4,2	130	20,3	10	22	0	61	5	0/2	0	136	1*100 лейкоц.	7
9.12.	2,6	95	28,6	10	31	2	52	3	0/1	1	91	1*100 лейкоц.	8

Рівень С-реактивного білка (СРБ) при поступленні та в динаміці – негативний. Враховуючи збереження та наростання «запальних змін» в загальному аналізі крові була призначена антибактеріальна терапія (зінацеф та амікацин у вікових дозах). Беручи до уваги відсутність тяжкості стану під час знаходження у відділенні (прибавка у вазі за два тижня у відділенні – +525 грам) на фоні змін параклінічних показників було проведено дообстеження на TORCH-інфекції: полімерна ланцюгова реакція до токсоплазми, цитомегаловірусу, вірусу Епштейн-Барр, парвовірусу В19 – інфекції не виявлено. Реакція Вассермана – негативна. Цитогенетичне дослідження: 47, XX, +21 [4] / 46, XX [6]. Аналіз крові на вміст гормонів щитовидної залози показав наступне: вміст тиреотропного гормону – 9,8 (норма 0,3-4,0 мкМо/мл), рівень вільного тироксину – 7,0 (норма 9,0-20,0 пмоль/л). У зв'язку з виявленням змін, характерних для транзиторного гіпотиреозу, дитині призначена корекція L-тироксином. Враховуючи наявність лейкоцитозу з нейтрофільним зсувом вліво, анемічний синдром, тромбоцитопенію, гепатоспленомегалію з лімфаденопатією з метою

верифікації діагнозу батькам була запропонована з діагностичною та лікувальною метою стерильна пункція, від якої батьки відмовились. Від подальшого лікування та переведення в центр метаболічних захворювань клініки «ОХМАДИТ» м. Київ, відмовились.

Діагноз при виписці: TORCH-інфекція не уточненої етіології. Вроджений лейкоз, ретикулогістіцитоз? Хвороби накопичення? Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гострий період, синдром пригнічення ЦНС. Гемолітична хвороба новонароджених, АВ0-конфлікт, жовтушна-анемічна форма, середньої важкості. Геморагічна хвороба новонароджених (в анамнезі). Транзиторний гіпотиреоз. Відкритий овальний отвір.

Через три доби після самовільної виписки з відділення патології новонароджених батьки повторно звернулись на приймальний pokій у зв'язку з погіршенням стану дівчинки: з'явилися фебрильна лихоманка, яка важко купувалася, дитина почала відмовлятися від грудей матері, геморагічна енантема на твердому та м'якому піднебінні, наростає блідість шкірних покривів, загальмованість.



У зв'язку з тяжкістю стану дівчинка госпіталізована у відділення інтенсивної терапії. Проведено лікування: замісна терапія з введенням еритроцитарної маси (рівень гемоглобіну – 79 г/л) та свіжозамороженої плазми (рівень тромбоцитів – 15 Г/л), призначено антибактеріальну терапію, препарати заліза та фолієву кислоту. Для верифікації діагнозу проведена стерильна пункція: бластні клітини – 5 %; нейтрофіли: промієлоцити – 5 %, мієлоцити – 6 %, юні – 6 %, паличко ядерні – 13 %, сегментоядерні – 26 %; еозинофільні гранулоцити – 5 %, лімфоцити – 30 %, моноцити

– 4 %. Еритробласти – 8\*100 лейкоцитів, еритро-нормобласти – 5\*100 лейкоцитів. Мегакаріоцити не виявлені. Часто зустрічаються тінні Гумбрехта.

Для подальшого дообстеження та лікування дитина була переведена у відділення дітей молодшого віку «ОХМАДИТ» м. Київ. Стан при поступленні важкий, що зумовлено гепатолієнальним синдромом (печінка + 5 см, селезінка + 6 см), розширеною венозною сітківкою передньої черевної стінки, анемічним синдромом важкого ступеня. Результати загального аналізу крові в динаміці наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Таблиця 2. Дослідження периферичної крові у відділенні дітей молодшого віку «ОХМАДИТ» (м. Київ)

Дата	Еритроцити, Г/л	Гемоглобін, г/л	Лейкоцити, Г/л	Паличкоядерні нейтрофіли, %	Сегментоядерні нейтрофіли, %	Еозинофіли, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	Промієлоцити/мієлоцити, %	Метамієлоцити, %	Тромбоцити, Г/л	Еритро-нормобласти	ШОЕ, мм/год
21.12.	3,11	99	30,40	2	8	-	35	7	48	0,27	66	15	
22.12.	2,86	94	29,2	-	-	-	-	-	49	-	68	-	
26.12.	2,47	81	42,4	2	13	1	34	2	47	0	123	-	

Антитіла до ВІЛ1/ВІЛ2 та антиген р24 ВІЛ 1 – не виявлено. Дитина оглянута в центрі орфанних захворювань: ознаки дисморфосиндрому (синдром Дауна?), прояви лімфопроліферативного синдрому з першого тижня життя.

Дані молекулярно-генетичного дослідження (FISH) кісткового мозку: виявлений додатковий матеріал 21q22 у 66 % клітин, що може свідчити на користь трисомії 21 (у тому числі конституційної мозаїчності за трисомією 21).

Заключення мієлограми та молекулярно-генетичного дослідження (FISH) кісткового мозку: в препаратах кісткового мозку та периферичної крові виявлена популяція бластних клітин, яка сягає 40 % та 49 % нуклеїнових клітин відповідно, які експресують мієлоїдні маркери CD33+ та CD117+, мегакаріоцитарні маркери CD42 та CD61, а також Т-лінійні маркери CD4+ та CD7+. Імунофенотип бластних клітин типовий для бластної проліферації при транзиторному мієлопроліферативному синдромі (ТМПС) у дітей із синдромом Дауна та при гострому мієлоїдному лейкозі (ГМЛ) у дітей із синдромом Дауна.

Беручи до уваги вік дитини, з метою диференційної діагностики між ТМПС та ГМЛ рекомендовано провести конституційне каріотипування.

За даними проведених досліджень виставлений діагноз: Транзиторний мієлопроліферативний синдром. Синдром Дауна? (за даними конституційної цитогенетики).

Під час знаходження у відділенні проведено лікування: інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами, аскорбінова кислота, кокарбоксілаза, тіотриазолін, вітамін Д3, ентерожерміна, агван-

тар, цефтріаксон, флюканазол. Покази до проведення антилейкемічної терапії відсутні. Для подальшого лікування та спостереження педіатром та гематологом дитина виписана із стаціонару за місцем проживання.

Під час спостереження впродовж року дитина отримувала еритропоєтин, препарати заліза та фолієву кислоту, щомісячно спостерігалась гематологом. Через рік після виписки стан дитини задовільний. В загальному аналізі крові рівень гемоглобіну – 170 Г/л, еритроцити – 4,1 Г/л, тромбоцити – 236 Г/л, лейкоцити – 4,8 Г/л, паличкоядерні нейтрофіли – 1 %, еозинофіли – 1 %, сегментоядерні нейтрофіли – 56 %, лімфоцити – 40%, моноцити – 2 %, ШОЕ – 6. При огляді ознак проліферативного синдрому не виявлено.

Таким чином, наведений випадок ТАМ на фоні конституційної мозаїчності за трисомією 21-шої пари хромосом, ознаки якого виявились одразу після народження дитини. Через рік динамічного спостереження гематологічні показники нормалізувались.

#### Джерела фінансування

Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

#### Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Дослідження схвалено Комісією з питань біомедицинської етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

## Література

1. Меткевич ГЛ, Маякова СА. Лейкозы у детей. Москва: Практическая медицина; 2009. 384с.
2. Lorsbach RB. Megakaryoblastic disorders in children American Society for Clinical Pathology. Am J Clin Pathol. 2004;122(Suppl 1):S33-46. doi: 10.1309/Y57UGTE36PGQ2NV6.
3. Румянцев АГ. Острый миелобластный лейкоз у детей. Перспективы оптимизации лечения (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017;4(1):30-6. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-30-36.
4. Miyauchi J. Spontaneous Remission of Transient Leukemia in Down Syndrome: Extrinsic or Intrinsic Mechanism? J Leuk (Los Angel). 2014;2:149. doi: 10.4172/23296917.1000149.
5. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms in Down syndrome. Blood. 2009;113(12):2619-28. doi: 10.1182/blood-2008-11-163501.
6. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. Blood. 2008;111(6):2991-8.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНЗИТОРНОГО АНОМАЛЬНОГО МИЕЛОПОЭЗА У НОВОРОЖДЁННОГО

*Л. В. Колубакіна, Н. М. Крецу*

Высшее государственное учебное заведение  
Украины «Буковинский государственный  
медицинский университет»  
(г. Черновцы, Украина)

**Резюме.** Онкогематологические заболевания детского возраста являются актуальной проблемой современного здравоохранения. Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) согласно классификации ВОЗ относится к группе клональных миелопролиферативных заболеваний и наблюдается почти у 5-10 % новорожденных с синдромом нестабильности хромосом, в том числе у новорожденных с синдромом Дауна. Существенная роль в возникновении ТАМ отводится внутриутробной соматической мутации гена GATA1, который расположен на X-хромосоме и кодирует фактор транскрипции, необходимый для нормального эритро- и мегакариопоэза. У большинства новорожденных заболевание протекает без четкой клинической симптоматики, но в отдельных случаях могут отмечаться интоксикационный, гиперпластический, геморрагический и анемический синдромы. При этом прогноз ТАМ зависит от гестационного возраста, исходного уровня лейкоцитов, активности печёночных ферментов и уровня билирубинемии. Согласно исследованиям, ТАМ рассматривают как особый вариант острого лейкоза фетального происхождения с самоограничивающимся ростом и возможностью к спонтанной ремиссии или регрессии.

В статье приведены особенности клиники и течения транзиторного аномального миелопоэза (ТАМ) у новорожденного на фоне конституционной мозаичности по трисомии 21 пары хромосом.

**Ключевые слова:** новорожденный; транзиторный аномальный миелопоэз; конституционная мозаичность за трисомией 21 пары хромосом.

### Контактна інформація:

**Крецу Наталія Минодоровна** – ассистент кафедры педиатрии та дитячих інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).  
**Контактна адреса:** Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.  
**Контактний телефон:** +38(097) 924 31 20.  
**E-mail:** knmn86@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0241-0700>  
**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-2523-2017>

### Контактная информация:

**Крецу Наталья Минодоровна** – ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).  
**Контактный адрес:** Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002, Украина.  
**Контактный телефон:** +38(097) 924 31 20  
**E-mail:** knmn86@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0241-0700>  
**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-2523-2017>

## CLINICAL CASE OF THE TRANSITORY ANOMAL MYELOPOEZONE IN A NEWBORN

*L. V. Kolyubakina, N. M. Kretsu*

Higher State Educational Establishment  
of Ukraine  
«Bukovinian State Medical University»  
(Chernivtsi, Ukraine)

**Summary.** Nowadays childhood hematology-oncology diseases are an actual problem of health care. According to the WHO classification, transient abnormal myelopoiesis (TAM) belongs to the group of clonal myeloproliferative diseases. This rare disorder can be observed in almost 5-10 % of newborns with the syndrome of chromosomal instability, including newborns with Down syndrome.

A significant role in the development of TAM has been given to the intrauterine appearance of the somatic mutation in the X-linked gene GATA1 that encodes a transcription factor which is essential for normal erythro- and megakaryopoiesis.

In most newborns manifestation of the disease does not have any specific clinical symptoms, but in some cases signs of such syndromes as lymphoproliferative, hemorrhagic, intoxication and anemic may occur. At the same, the course of TAM depends on the gestational age, initial leukocytes' level, activity of liver enzymes and serum bilirubin concentration. Currently, TAM is considered as a special variant of acute leukemia of a fetal origin, usually self-limiting and undergoes spontaneous regression/remission.

The article presents the features of the clinical picture and the course of transient anomalous myelopoiesis (TAM) in a newborn with trisomy 21 (constitutional mosaicism).

**Key words:** Newborn; Transient Anomalous Myelopoiesis (TAM); Constitutional Mosaicism, Trisomy 21.

### Contact Information:

**Natalia Kretsu** – Assistant of the Department of Pediatrics and Children's Infectious of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).  
**Contact address:** Theatralnaya sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.  
**Phone:** +38(097) 924 31 20.  
**E-mail:** knmn86@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0241-0700>  
**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-2523-2017>

УДК: 616.25-003.24-053.1  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.16

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВРОДЖЕНОГО СПОНТАННОГО ДВОБІЧНОГО ХІЛОТОРАКСУ

**В. І. Похилько, О. М. Ковальова,  
Ю. І. Чернявська, І. А. Богоутдінов\*,  
Г. О. Соловійова**

Українська медична стоматологічна академія  
(м. Полтава, Україна)  
КП «Дитяча міська клінічна лікарня  
Полтавської міської ради»\*  
(м. Полтава, Україна)

**Резюме.** Хілоторакс – це патологічний стан, пов'язаний з накопиченням лімфатичної рідини в плевральній порожнині. Ця патологія зустрічається досить рідко, проте є складним і часто загрозливим життю захворюванням, що призводить до глибоких респіраторних, обмінних і імунологічних порушень. Зустрічається в будь-якій віковій групі, в тому числі і в період новонародженості. На даний час існує небагато повідомлень щодо вродженого хілотораксу, немає практичних рекомендацій щодо клінічного ведення даної категорії пацієнтів, смертність коливається від 20 до 60 %. В даний час немає єдиної точки зору щодо патогенезу виникнення хілотораксу. В сучасній літературі вказуються наступні етіопатогенетичні чинники: ятрогенні причини (кардіоторакальні оперативні втручання, пункції центральних вен системи верхньої порожнистої вени, травма під час пологів), підвищення тиску в системі верхньої порожнистої вени (тромбози, вроджені вади серця), діафрагмальна кила, вади розвитку лімфатичної системи (розсипний тип, гіпоплазія судин або судинної стінки), лімфангіоматоз, генетичні вади (синдром Дауна, Нунан, моносомії X та ін.), вроджена цитомегаловірусна інфекція, запальний процес. Немовлята, у яких хілоторакс діагностовано до 35 тижнів гестації і розпочате пренатальне лікування мають покращені постнатальні результати. У постнатальному періоді до початкових кроків лікування відносять дренажування плевральної порожнини, адекватну вентиляцію, парентеральне харчування, специфічне ентеральне харчування (суміш з підвищеним вмістом білка, зменшеним вмістом ліпідів, яка, натомість, має містити середньоланцюгові тригліцериди – МСТ), корекція вмісту альбуміну, електролітів (типовими є гіперкаліємія, гіпонатріємія) та медикаментозну терапію (октреотид). Наданий клінічний випадок ведення передчасно народженої дитини з вродженим двобічним хілотораксом, який був діагностований пренатально, є прикладом успішного консервативного лікування.

**Ключові слова:** вроджений хілоторакс; передчасно народжена дитина; консервативне лікування; ентеральне харчування; середньоланцюгові тригліцериди.

Вроджений хілоторакс (I 89.8 за МКХ-10) є рідкісним, але важливим клінічним станом, який виникає у перинатальному періоді, дуже часто ведення хворих з даною патологією може мати значні складнощі. Адже на сучасному етапі не існує загальноприйнятих керівних принципів ведення новонароджених з вродженим хілотораксом.

Хілоторакс визначається як накопичення лімфи в плевральній порожнині, є найбільш поширеною формою плеврального випоту у перинатальному періоді. Поширеність вродженого хілотораксу становить 1 на 10 000 народжених живими, смертність коливається від 20 до 60 %. Якщо хілоторакс асоційований з водяною плоду, смертність може досягати 98 %. Наслідками хілотораксу плода є гіпоплазія легень, застійна серцева недостатність [1-3].

Хілоторакс може бути ізольованим проявом або пов'язаним з генетичними станами, такими як трисомія 21 (яка пов'язана з 4,9 % ізольованих плевральних випотів), моносомія X, синдроми Турнера та Нунан. Вроджені вади розвитку, асоційовані з вродженим хілотораксом можуть траплятися у 80 % випадків, часто є складними або резистентними до лікування. Аномалії розвитку лімфатичної системи, пов'язані з хілотораксом, можуть бути обмежені легеньми або включати інші системи органів [1, 2, 4]. Хілоторакс може також виникати внаслідок розриву або пошкодження грудного протоку, від раптового розтя-

гування шиї або розтягування грудної стінки під час народження дитини, після операцій, на органах шиї і грудної клітки (судинні кільця, діафрагмальна кила). При чому при пошкодженні грудної лімфатичної протоки до рівня 6 грудного хребця виникає правобічний хілоторакс, вище Th6 – лівобічний. Частота хілотораксу у дітей після кардіоторакальних хірургічних втручань за даними іноземних авторів становить від 0,85 до 6,6 % [5, 6].

Щоб з'ясувати механізми виникнення вродженого хілотораксу у новонароджених слід звернутися до анатомічних та патофізіологічних особливостей лімфатичної системи. Лімфатична система людини має три основні функції: транспортування ліпідів і ліпід-розчинних вітамінів до системного кровообігу, збір і повернення надлишкової рідини і екстравазованих білків та лімфоцитів з інтерстиціального простору до кровотоку. Хілюс (з грецької - "сік") – це рідина не запального характеру, за зовнішнім виглядом схожа на молоко, має лужну реакцію, є бактеріостатичною, складається в основному з жиру (емульгованих, вільних жирних кислот, холестерину), електролітів, білків, глюкози і значної кількості лімфоцитів. Вона утворюється в тонкому кишківнику під час перетравлення жирної їжі, і піднімається лімфатичними судинами. Вміст білка в хілюсі зазвичай становить > 3 г / л, а електролітний склад, схожий на сироватку крові. Загальна кількість клітин

у лімфі грудної протоки становить  $> 1000$  клітин / л, а кількість лімфоцитів коливається від 400 до 6800/мм<sup>3</sup>, причому більшість із них – Т-лімфоцити. Грудна лімфатична протока транспортує від 1,5 до 2,5 л лімфи щодня (максимум 4 л/добу у здорового дорослого). Потік через грудну протоку може варіювати в широких межах від 14 мл/год. у голодному стані до більше, ніж 100 мл/год. після прийому їжі. Висхідний потік рідини по грудній лімфатичній протоці підтримується скороченням гладком'язових волокон стінки протоки, які сприймають імпульси від спляхнічних симпатичних волокон та блукаючого нерву. Серотонін, норепінефрин, гістамін, дофамін і ацетилхолін збільшують скорочення грудного протоку і швидкість потоку лімфи [1, 2].

Приблизно 10 % рідини, з інтерстиційного простору, потрапляє в сліпі лімфатичні капіляри і стає лімфою. Ці капіляри з'єднуються з великими лімфатичними судинами, які впадають у грудну лімфатичну протоку. Грудна протока є найбільшою лімфатичною судиною в тілі, розташовується позаду аорти і попереду грудного відділу хребта. Вона повертає лімфу в судинну систему, впадаючи в венозну систему на стику лівої внутрішньої яремної і підключичної вени. Лімфатична система відіграє ключову роль у багатьох імунних функціях організму, включаючи генерацію імунних клітин і захист організму від інфекції. Грудна протока діє як колектор, а також як точка з'єднання лімфатичної системи з системою кровообігу. Харчові жири поглинаються кишковими ентероцитами у вигляді хіломікронів, які переважно складаються з тригліцеридів, а також містять фосфоліпіди, холестерин та інші білки. Після ентероцитів вони збираються у ворсинні лімфатичні капіляри і зрештою потрапляють в молочну цистерну (цистерну Пеке), з якої починається черевна частина грудної протоки [1, 2].

Внутрішньоутробний хілоторакс погіршує нормальний розвиток легень плода за рахунок їх стиснення і може призвести до легеневої гіпоплазії, також можливе виникнення зміщення середостіння і порушення кровообігу [7, 8].

Вроджений хілоторакс є однією з причин неімунної водянки плода, основним механізмом виникнення якої є дисбаланс між продукцією рідини і лімфатичною циркуляцією. Плід особливо сприйнятливий до накопичення інтерстиційної рідини через більшу проникність капілярів, накопичення лімфи у інтерстиційному просторі і значну залежність лімфодренажу від венозного тиску. Підвищений венозний тиск сприяє набрякам, збільшуючи гідростатичний тиск у капілярах і зменшуючи лімфодренаж. Незрілість ниркових функцій призводить до олігоанурії, а згодом і водянки плода [7, 8].

Лімфангіектазії та інші вроджені лімфатичні вади (синдром лімфатичної дисплазії, лімфангіоми, шийні кістозні гігроми) також можуть проявлятися хілотораксом, двобічним плевритом та водянкою плода внаслідок обструкції на рівні грудної лімфатичної протоки, порушення току лімфи. Потенційно до хілотораксу може призводити підвищення тиску та тромбоз в системі порожнистої вени, переваження правих відділів серця внаслідок вроджених вад. Серед причин вродженого хілотораксу вказується цитомегалови-

русна інфекція [1-4].

У постнатальному періоді хілоторакс перешкоджає адекватній легеневій вентиляції. Додатково порушення оксигенації може виникнути через підвищення венозного тиску, прогресування серцевої недостатності. Терапевтичні заходи, такі як торакоцентез і дренування плеври, можуть збільшити втрати рідини і електролітів, що призводить до гіповолемії та електролітного дисбалансу. Втрати альбуміну можуть викликати прогресування набрякового синдрому, тяжка гіпотрофія розвивається через втрати білка і ліпідів. У новонародженого з вродженим хілотораксом значно зростає ризик інфікування внаслідок вторинного імунodefіциту, до якого призводить втрата лімфоцитів з лімфою [1, 3, 4].

Основні принципи лікування хілотораксу полягають у видаленні лімфи з плевральної порожнини, попередженні її повторного накопичення, встановленні причини патології та її корекції, забезпеченні адекватного харчування та балансу рідини [1].

Пренатальна діагностика є можливою в результаті ультразвукового дослідження. Хілоторакс діагностують шляхом аналізу плевральної рідини (абсолютна кількість клітин  $> 1000$  / л, кількість лімфоцитів перевищує 80 %). Немовлята, у яких хілоторакс діагностовано до 35 тижнів гестації і розпочате пренатальне лікування, мають покращені постнатальні результати. Терапевтичні заходи під час внутрішньоутробного періоду включають в себе корекцію дієти матері, повторні торакоцентези, торако-амніотичне шунтування, плевродез з ОК-432 (піцибанілом). Успіх пренатального торакоцентезу та/або торако-амніотичного дренування залежить від терміну діагностики, обсягу та повторної появи хілотораксу, ступеню легеневої компресії та наявності набряків. До 24 тижня гестації існує високий ризик розвитку легеневої гіпоплазії [7-9].

У постнатальному періоді до початкових кроків лікування відносять дренування плевральної порожнини, адекватну вентиляцію, парентеральне харчування, специфічне ентеральне харчування (суміш з підвищеним вмістом білка, зменшеним вмістом ліпідів, а натомість, має містити середньо ланцюгові тригліцериди – МСТ), корекція вмісту альбуміну, електролітів (типовими є гіперкаліємія, гіпонатріємія) та медикаментозну терапію (октреотид). Вивчення фізіології травлення дозволило не припиняти ентеральне харчування, а лише розпочати введення сумішей, які містять середньо ланцюгові тригліцериди [1-4]. Справа в тому, що середньо ланцюгові тригліцериди не всмоктуються з кишківника у лімфу, а безпосередньо потрапляють до кровотоку, а, отже, не спричиняють збільшення обсягу лімфоток. Механізм дії октреотиду досі не встановлений, ймовірно він викликає помірну вазоконстрикцію судин внутрішніх органів, призводить до зменшення кровотоку по печінковій вені, а це, в свою чергу зменшує секрецію у шлунку, підшлунковій залозі, кишківнику, а також порушує процеси ентеральної абсорбції. Сукупність цих змін начебто має зменшити лімфоток по грудній протоці. Але досі не існує жодних практичних рекомендацій, заснованих на принципах доказової медицини щодо застосування октреотиду у неонатології, внаслідок відсутності багаточислених рандомізованих

контрольованих досліджень для оцінки безпеки та ефективності такого виду лікування [1, 10, 11]. Хірургічні операції повинні розглядатися у випадках відсутності покращення та виникнення ускладнень (електролітний дисбаланс, гіпотрофія, імунodefіцит) після консервативних заходів. Дуже важливо вчасно виключити супутню хромосомну або генетичну патологію. Незначний хілоторакс може зникнути самостійно. У більшості ж випадків є необхідним дренивання плевральної порожнини [1-4].

Далі буде наведено приклад клінічного випадку вродженого спонтанного двобічного хілотораксу у передчасно народженої дитини та вдалого його консервативного лікування.

Дитина С., дівчинка, народилася від I вагітності, I пологів, у гестаційному віці 33 тижні, з масою тіла 2570 г. Вагітність перебігала на фоні загрози переривання у 18 тижнів, риніту з підвищенням температури тіла у 22 тижні. На 33 тижні встановлено діагноз двобічного гідротораксу плода. Було прийнято рішення про термінове родорозрішення матері, внаслідок дистресу плода. Мати отримала повний курс профілактики стероїдами. Пологи відбулися шляхом кесарського розтину, дитина мала оцінку 4/4 бали за шкалою Апгар. Погіршення стану дитини відбувалося з народження – за рахунок тяжких дихальних розладів – 9 балів по шкалі Даунса, синдрому пригнічення ЦНС. Дитина була заінтубована одразу після народження, переведена на ШВЛ (РЕЕР – 5 см Н<sub>2</sub>O, PIP – 17-18 см Н<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> – 0,5), отримувала лікування – парентеральне харчування, антибактеріальну терапію – ампіцилін, амікацин. На рентгенограмі органів грудної клітки – ознаки двобічного ексудативного плевриту (рис. 1). Було проведено дренивання по Бюлау обох плевральних порожнин. Отримано значну кількість – по 60 мл з кожного боку – плевральної рідини жовтуватого кольору, виникли сумніви щодо її походження. Ймовірно, жовтуватий колір, як тепер уже відомо, лімфи, був зумовлений відсутністю ентерального харчування та надходження ліпідів через кишківник до грудної лімфатичної протоки.



**Рис. 1. Вроджений спонтанний хілоторакс. Рентгенографія органів грудної клітки після двобічного дренивання плевральних порожнин.**

Було проведено аналіз вмісту плевральної порожнини – жовта, каламутна рідина, проба Рівольта – негативна, білок – 23,4 г/л, мікроскопія осаду – еритроцити 8-10 в полі зору, лейкоцити – 1/3 поля зору, 90 % лімфоцити. Звертає на себе увагу високий вміст білка, не запальний характер рідини, висока концентрація лімфоцитів, що дозволило зробити висновок про наявність саме хілозного випоту у плевральних порожнинах. У загальних аналізах крові та сечі одразу після пологів патологічних змін не виявлено, біохімічний аналіз крові показав допустимий рівень загального білка – 46 г/л, нормальні печінкові та ниркові проби, нормальні рівні електролітів, негативний С-реактивний білок. А от на 3-тю добу життя відмічалася значна гіпопротеїнемія – 35 г/л. Було проведено обстеження на збудники TORCH-інфекцій методом ІФА (вірус простого герпесу, CMV, EBV, хламідії, уреоплазми, мікоплазми), отримано негативні результати. Нейросонографія виявила гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, набряк головного мозку, кісту лівого судинного сплетіння. Під час ЕХО-КС встановлено, що фракція викиду (ФВ) – 58 %, СМ – 29 %, мають місце відкрите овальне вікно (ВОВ), висока легенева гіпертензія,  $\Delta p = 31$  мм. рт. ст., регургітація на трикуспідальному клапані, відкрита артеріальна протока (ВАП) – 3,2 мм, ліво-правий скид. УЗД легень – в плевральних синусах велика кількість рідини (D = 5,2 см, S = 4,0 см), після дренивання плевральних синусів товщина шару рідини в синусах – 1,2 см. УЗД органів черевної порожнини одразу після народження виявило незначні реактивні зміни печінки, ознаки полісерозиту (можливо, як наслідок внутрішньоутробного хілотораксу).

Дитині було встановлено попередній діагноз: Двобічний спонтанний вроджений хілоторакс, дихальна недостатність III ст.

Дівчинку було переведено у ВАІТ ДМКЛ на 6-ту добу життя. Загальний стан дитини був розцінений як тяжкий, за рахунок морфо-функціональної незрілості, дихальної недостатності. Дитина виходжувалася у кувезі. Вага на момент поступлення – 2 110 г, дитині продовжено ШВЛ у режимі TCPL/A/C апаратом «AVEO» з параметрами: ЧД= 50 хв, РЕЕР – 5 см Н<sub>2</sub>O, Pin – 14 см Н<sub>2</sub>O, tin – 0,37, FiO<sub>2</sub> = 0,3, SpO<sub>2</sub> – 97-98 %, АТ = 75/55 – 75/46 mmHg, ЧСС – 119-145 на хвилину. З обох плевральних порожнин продовжується виділення лімфи.

Було виконано повторну рентгенографію органів грудної клітки (рис.2). Виявлено значний напружений правобічний пневмоторакс, наявність рідини в обох плевральних порожнинах. Аналіз рідини із плевральних порожнин на момент поступлення (6-та доба життя): проба Рівольта негативна, білок – 5,87 г/л, мікроскопія осаду – лейкоцити ¼ поля зору (85 % - лімфоцити, 15% - нейтрофіли). Найбільш характерним такий склад є для лімфи грудної лімфатичної протоки.

Було встановлено діагноз:

Основне захворювання – Вроджена вада розвитку лімфатичної системи: двобічний хілоторакс з обох боків.

Ускладнення основного – Вроджена двобічна пневмонія, спонтанний правобічний пневмото-

ракс. Дихальна недостатність III ступеня.

Супутні захворювання – Передчасно народжена дитина в терміні гестації 33 тижні. Незрілість ЦНС, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, гострий період, синдром м'язової гіпотонії. Вторинна кардіоміопатія.



**Рис. 2. Вроджений двобічний хілоторакс, правобічний напружений пневмоторакс (6 доба життя).**

Розпочато ентеральне харчування – по 25 мл через 3 години через зонд. В якості першого субстрату для ентерального харчування було застосоване грудне материнське молоко. Дитина отримувала лікування – добовий об'єм рідини 140-160 мл/кг, часткове парентеральне харчування – розчини глюкози, «Аміновен-інфант» (амінокислоти 2-3 г/кг), розчини електролітів, антибактеріальна терапія (цефтріаксон, амікацин), муколітики, гепарин, корекція гіпоальбумінемії щоденним парентеральним введенням розчинів альбуміну.

Відбувалося виділення лімфи по плевральних дренажах 100 – 70 мл/добу (50 – 35 мл/кг/добу). На 9-ту добу життя було введено суміш для ентерального харчування з низьким вмістом ліпідів, яка натомість містить середньо ланцюгові тригліцериди «Humana HN+MCT», після чого об'єм плеврального випоту значно скоротився, на 11-ту добу життя лікворея стала незначною – 5-10 мл/добу (рис. 3), після 16-ої доби життя – припинилася, на 17-ту добу життя дренажі з плевральної порожнини видалено. Ентеральне харчування доведено до повного об'єму на 17-ту добу. На 16-ту добу життя дитину екстубовано. У віці 19-ти днів дитину переведено на другий етап виходжування.

Під час лікування дитини проводився контроль гематологічних та біохімічних показників.

Загальний аналіз крові (6-та доба життя): лейкоцити –  $19,0 \cdot 10^9$ /л, еритроцити –  $4,7 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобін – 175 г/л, тромбоцити –  $591 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ – 6 мм/год., мієлоцити – 3 %, паличкоядерні нейтрофіли – 3 %, сегментоядерні нейтрофіли – 65 %, еозинофіли – 1 %, лімфоцити – 18 % (відносна лімфопенія), моноцити – 10 %; 10-та доба життя: лейкоцити –  $16,6 \cdot 10^9$ /л, еритроцити –  $4,06 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобін – 139 г/л, тромбоцити –  $572 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ – 5 мм/год., паличкоядерні нейтрофіли – 10 %, сегментоядерні нейтрофіли –

46%, еозинофіли – 10%, лімфоцити – 16 % (зберігається лімфопенія), моноцити – 18 %; 20-та доба життя: гемоглобін – 90 г/л, еритроцити –  $3,1 \cdot 10^{12}$ , лейкоцити –  $8,4 \cdot 10^9$ , ШОЕ – 3 мм/год.

Біохімічний аналіз крові (6-та доба життя): загальний білок – 43 г/л (помірна гіпопротеїнемія), сечовина – 6,3 ммоль/л, креатинін – 58 мкмоль/л, білірубін – 183,6 мкмоль/л, калій – 7,4 ммоль/л (гіперкаліємія), натрій – 145 ммоль/л, хлор – 106 ммоль/л, кальцій – 2,2 ммоль/л, СРБ  $\leq 6$  мг/л; 8-ма доба життя: загальний білок – 36 г/л (рівень гіпопротеїнемії збільшився внаслідок втрат з лімфою), білірубін загальний – 158,8 мкмоль/л, прямий – 67,2 мкмоль/л, непрямий – 91,6 мкмоль/л (помірна гіпербілірубінемія), АлАТ – 17 МОд/л, АсАТ – 39 МОд/л; 12-та доба життя: загальний білок – 46 г/л, сечовина – 3,9 ммоль/л, креатинін – 41 мкмоль/л, білірубін загальний – 5,9 мкмоль/л, прямий – 2,2 мкмоль/л, непрямий – 3,7 мкмоль/л, калій – 4,74 ммоль/л, натрій – 146,2 ммоль/л, хлор – 108,6 ммоль/л, кальцій – 2,64 ммоль/л, СРБ  $\leq 6$  мг/л, АлАТ – 17 МОд/л, АсАТ – 23 МОд/л.

Показники глюкози крові: 6-та доба життя – 2,4 ммоль/л (гіпоглікемія, проводилася корекція), 8-ма доба життя – 3,9 ммоль/л.

Кислотно-лужний стан крові (для дослідження бралися зразки венозної крові): 6-та доба життя – декомпенсований змішаний ацидоз: рН – 7,306, рCO<sub>2</sub> – 21,6 mmHg, рO<sub>2</sub> – 50 mmHg, SB – 14,3 ммоль/л, BE = - 15,7 ммоль/л; 8-ма доба життя – зростання рівня декомпенсованого метаболічного ацидозу: рН – 7,28, рCO<sub>2</sub> – 34,6 mmHg, рO<sub>2</sub> – 34 mmHg, SB – 16,2 ммоль/л, BE = 10,2 ммоль/л, проведено корекцію парентерального харчування та респіраторної підтримки; 12-та доба життя – рН – 7,38, рCO<sub>2</sub> – 36,0 mmHg, рO<sub>2</sub> – 32 mmHg, SB – 21,2 ммоль/л, BE = - 4,2 ммоль/л.

У посівах: із зіву, дренажів, інтубаційної трубки, крові до 21-ої доби життя аеробна бактеріальна флора не виявлялася, на 21-у добу – із шкіри виділено St. Epidermalis, E. coli, на 25-ту добу життя – із зіву Kl. pneumoniae. Дані показники використовувалися для корекції антибактеріальної терапії.

Дівчинка була виписана додому у віці 1 місяця 2 доби на вільному грудному вигодовуванні, вага при виписці – 2870.



**Рис. 3. Вроджений двобічний хілоторакс. Рентгенографія органів грудної клітки після стабілізації стану дитини**

**Висновок**

Вроджений хілоторакс – складна патологія, яка потребує мультидисциплінарного підходу у діагностиці та лікуванні. Досі не досконалими є принципи ведення вагітних з вродженими аномаліями розвитку плода, особливо, якщо вони є показаннями до пренатальних оперативних втручань, що може ускладнювати перебіг захворювань даної групи у постнатальному періоді. Головною тактикою при веденні хворих з вродженим хілотораксом залишається консервативна терапія з ретельним підбором специфічного ентерального і парентерального харчування, забезпечення адекватної респіраторної функції, постійний контроль лабораторних показників.

**Література**

1. Krishnamurthy MB, Malhotra A. Congenital chylothorax: current perspectives and trends. *Research and Reports in Neonatology*. 2017;7:53-63. doi: <https://doi.org/10.2147/RRN.S128703>.
2. Rocha G. Pleural effusions in the neonate. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(4):305-11.
3. Downie L, Sasi A, Malhotra A. Congenital chylothorax: associations and neonatal outcomes. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(3):234-8. doi: 10.1111/jpc.12477.
4. Attar M, Donn S. Congenital chylothorax. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):234-9. doi: 10.1016/j.siny.2017.03.005.
5. Tutor JD. Chylothorax in infants and children. *Pediatrics*. 2014;133(4):722-33. doi: 10.1542/peds.2013-2072.
6. Soto-Martinez M, Massie J. Chylothorax: diagnosis and management in children. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(4):199-207. doi: 10.1016/j.prrv.2009.06.008.
7. Bartha JL, Comino-Delgado R. Fetal chylothorax response to maternal dietary treatment. *Obstet Gynecol*. 2001;97(5 Pt 2):820-3.
8. Chen CP, Chang TY, Wang W. Resolution of fetal bilateral chylothorax and ascites after two unilateral thoracenteses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18:401-2. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00543.x
9. Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, Ruano R, Dumez Y, Dommergues M. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(6):2047-50. doi: 10.1016/j.ajog.2004.05.016.
10. Young S, Dalglish S, Eccleston A, Akierman A, McMillan D. Severe congenital chylothorax treated with octreotide. *J Perinatol*. 2004;24(3):200-02. DOI: 10.1038/sj.jp.7211053.
11. Lopez G. Use of fortified skimmed breast milk to feed infants with postoperative chylothorax. *Nutrition and the Oregon Health and Science University*; 2015. 75p.
12. Похилько ВІ, Гриценко МІ, Саричев ВІ, Вернигора СІ. Діагностика та лікування хілотораксу у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2004;4(7):71-4.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЁННОГО СПОНТАННОГО ДВУСТОРОННЕГО ХИЛОТОРАКСА**

*В. И. Похилько, Е. М. Ковалева, Ю. И. Чернявская, И. А. Богоутдинов\*, Г. О. Соловьёва*

Украинская медицинская стоматологическая академия  
(г. Полтава, Украина)

КУ «Детская городская клиническая больница  
Полтавского городского совета» \*  
(г. Полтава, Украина)

**Резюме.** Хилоторакс – это патологическое состояние, связанное с накоплением лимфатической жидкости в плевральной полости. Эта патология регистрируется достаточно редко, однако является сложным и часто угрожающим жизни заболеванием, приводящим к глубоким респираторным, обменным и иммунологическим нарушениям. Встречается в любой возрастной группе, в том числе и в период новорожденности. В настоящее время существует немного сообщений о врождённом хилотораксе, нет практических рекомендаций по клиническому ведению данной категории пациентов, смертность колеблется от 20 до 60 %. В настоящее время нет единой точки зрения относительно патогенеза возникновения хилоторакса. В современной литературе указываются следующие этиопатогенетические факторы: ятрогенные причины (кардиоторакальные оперативные вмешательства, пункции центральных вен системы верхней полой вены, травма во вре-

**Джерела фінансування**

Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

**Конфлікт інтересів**

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

**Дослідження схвалено** Комісією з питань біомедичної етики Української медичної стоматологічної академії.

**CLINICAL CASE OF CONGENITAL SPONTANEOUS BILATERAL CHYLOTHORAX**

*V. I. Pokhylko, O. M. Kovalova, Yu. I. Cherniavska, I. A. Bohoutdinov\*, G. O. Soloviova*

Ukrainian Medical Stomatological Academy  
(Poltava, Ukraine)

Public Institution “Children Municipal Clinical  
Hospital of Poltava City Council”  
(Poltava, Ukraine)

**Summary.** Chylothorax is a pathological condition associated with the accumulation of lymphatic fluid in the pleural cavity. This pathology occurs quite rarely, but it is a complex and often life threatening disease that results in deep respiratory, metabolic and immunological disorders. Occurs in any age group, including the neonatal period. Currently, there are few reports of congenital chylothorax, no practical recommendations for the clinical management of this category of patients, mortality is from 20 % to 60 %. At present, there is no single point of view regarding the pathogenesis of the occurrence of chylothorax. In the modern literature, the following etiopathogenetic factors are indicated: iatrogenic causes (cardiothoracic surgical interventions, puncture of the central veins from the system of vena cava superior, trauma during labor), increased pressure in the system of the upper vena cava (thrombosis, congenital malformations of the

мя родов), повышение давления в системе верхней полой вены (тромбоз, врождённые пороки сердца), диафрагмальная грыжа, пороки развития лимфатической системы (рассыпной тип, гипоплазия сосудов или сосудистой стенки), лимфангиоматоз, генетические пороки (синдром Дауна, Нунан, моносомии X и др.), врождённая цитомегаловирусная инфекция, воспалительный процесс. Младенцы, у которых хилоторакс диагностирован до 35 недель гестации и начато пренатальное лечение, имеют лучшие постнатальные результаты. В постнатальном периоде к начальным шагам лечения относят дренирование плевральной полости, адекватную вентиляцию, парентеральное питание, специфическое энтеральное питание (смесь с повышенным содержанием белка, уменьшенным содержанием липидов, а вместо этого должна содержать среднецепочечные триглицериды – МСТ), коррекция содержания альбумина, электролитов (типичными нарушениями являются гиперкалиемия, гипонатриемия) и медикаментозную терапию (октреотид). Предоставленный клинический случай ведения преждевременно рождённого ребенка с врождённым двусторонним хилотораксом, который был диагностирован пренатально, является примером успешного консервативного лечения.

**Ключевые слова:** врождённый хилоторакс; преждевременно рождённый ребёнок; консервативное лечение; энтеральное питание; среднецепочечные триглицериды.

**Контактна інформація:**

**Похилько Валерій Іванович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією, Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава, Україна)

**Контактна адреса:** вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна

**Контактний телефон:** +38067 5307770

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

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-18480490>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-62842017>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

**Контактная информация:**

**Похилько Валерий Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии № 1 с пропедевтикой и неонатологией, Украинская медицинская стоматологическая академия (г. Полтава, Украина)

**Контактный адрес:** ул. Шевченко, 23, г. Полтава, 36011, Украина

**Контактный телефон:** +38067 5307770

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

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-18480490>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-62842017>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

**Contact Information:**

**Pokhylko Valeriy Ivanovych** – MD, Professor, Professor of the Department of Pediatrics No. 1 with Propaedeutics and Neonatology, Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava, Ukraine)

**Contact address:** Shevchenko str., 23, Poltava, 36011, Ukraine

**Contact telephone:** +38067 5307770

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-18480490>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/H-62842017>

**Author ID (Scopus):** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>



## РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ / RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION INTO THE PRACTICE OF NEONATOLOGY

УДК: 616.34-008-036.1-07-08-053.4  
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.17

*О.Г. Шадрін, Р.В. Марушко,  
В.П. Місник, Т.Л. Марушко*

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ  
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ  
КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ  
(КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ)

**Резюме.** Функціональні захворювання кишечника (ФЗК) займають одне з провідних місць в структурі патології органів травлення у дітей раннього віку і характеризуються різноманітними клінічними проявами. У клінічних рекомендаціях на підставі сучасних доказових даних показано, що однією з причин розвитку ФЗК у дітей будь-якої вікової групи є зрушення кількісних і якісних характеристик кишкової мікробіоти та запропоновані практичні підходи до їх корекції. Найбільш перспективним є застосування біотерапевтичних формул, що містять як пробіотичні мікробні штами, так і синергічні пребіотики, та мають доведену клінічну ефективність і безпечність (статуси GRAS та QPS), активують ріст і метаболічну активність корисної мікрофлори. Впровадження запропонованих медичних технологій в комплексній терапії ФЗК дозволить попередити або провести своєчасну корекцію ФЗК у дітей грудного віку.

Клінічні рекомендації призначені для лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, гастроентерологів.

**Ключові слова:** діти раннього віку; функціональні захворювання кишечника; мікробіота; пробіотики.

### Вступ

Функціональні захворювання кишечника (ФЗК) займають одне з провідних місць в структурі патології органів травлення в дітей. У теперішній час їх розповсюдженість, за даними різних авторів, складає від 10-25 % до 70 % та має тенденцію до збільшення. ФЗК погіршують стан здоров'я дітей, досить часто супроводжуються розвитком ускладнень, мають довготривалі негативні наслідки та можуть бути тригерними факторами розвитку хронічної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що пояснює необхідність своєчасної діагностики та лікування.

На міжнародному рівні основним погоджувальним документом, який регламентує діагностику та лікування функціональних захворювань ШКТ, є так звані Римські критерії (Римський консенсус). У 2016 році були затверджені Римські критерії IV, які стали результатом 10-річної роботи більше ніж 120 спеціалістів із багатьох країн світу. У Римському консенсусі IV на підставі нових наукових досліджень та практики доказової медицини представлено нове визначення функціональних гастроінтестинальних розладів, внесені деякі зміни в класифікацію, уточнені відомості про патогенез та принципи патогенетичної терапії функціональних захворювань, у тому числі, більше уваги приділено ролі дисбіотичних порушень ШКТ. Зокрема наголошено, що кишкова мікробіота через аферентні та еферентні нервові волокна здатна впливати на

вісь «кишка – мозок», а кількісні та якісні зрушення мікробіоценозу кишки сприяють формуванню нормальних або патологічних станів.

Сучасні принципи лікування функціональних гастроінтестинальних розладів передбачають комплексний та послідовний підхід з урахуванням усіх етіопатогенетичних механізмів їх розвитку. Враховуючи дані досліджень останніх років підтримка функціональної активності мікрофлори та сталості кишкового гомеостазу є однією з прерогатив збереження нормального фізіологічного стану організму. Сучасні досягнення в галузі створення препаратів з пробіотичною дією розширюють можливість корекції дисбіозу кишечника в педіатрії.

У методичних рекомендаціях наведено сучасні дані про клінічні особливості та патогенез ФЗК у дітей раннього віку, підходи до діагностики та лікування.

Методичні рекомендації призначені для лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, гастроентерологів.

### ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ

За визначенням Римського консенсусу IV (2016 р.), функціональні гастроінтестинальні розлади – це розлади взаємодії «кишка - головний мозок».

Класифікація функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей за Римськими критеріями в редакції 2016 р. є наступною:

G. Функціональні гастроінтестинальні розлади у дітей:

Новонароджені / діти раннього віку

- G1. Малюкові зригування (малюкова регургітація)
- G2. Синдром румінації
- G3. Синдром циклічної блювоти
- G4. Малюкові кольки
- G5. Функціональна діарея
- G6. Малюкова дисезія
- G7. Функціональний закреп

Н. Функціональні гастроінтестинальні розлади у дітей:

Діти / підлітки

H1. Функціональні нудота та блювота

H1a. Синдром циклічної блювоти

H1b. Функціональна нудота та блювота

H1b1. Функціональна нудота

H1b2. Функціональна блювота

H1c. Синдром румінації

H1d. Аерофагія

H2. Функціональні розлади, які супроводжуються абдомінальним болем

H2a. Функціональна диспепсія

H2a1. Постпрандіальний дистрес-синдром

H2a2. Епігастральний больовий синдром

H2b. Синдром подразненого кишечника

H2c. Абдомінальна мігрень

H2d. Функціональна неспецифічна абдомінальна біль - NOS

H3. Функціональні розлади дефекації

H3a. Функціональний закреп

H3b. Неретентивне нетримання калу (енкопрез)

### КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПАТОГЕНЕЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

З точки зору практикуючого педіатра, серед дітей раннього віку найбільш розповсюдженою формою ФЗК є малюкові кольки (G4) - абдомінальний больовий синдром у дітей перших місяців життя. У відповідності до Римського консенсусу, малюкові кольки – функціональне захворювання, яке проявляється епізодами нападopodobного спастичного болю в животі, що супроводжуються голосним плачем дитини, неспокоєм та сучінням ніжками.

Критеріями діагностики малюкових кольок (Римський консенсус IV) є:

- вік дитини до 4 місяців;
- пароксизми дратівливості, неспокою або крику, які починаються та припиняються без очевидної причини;
- тривалість епізодів 3 або більше годин на добу;
- вони з'являються не менше 3 днів на тиждень протягом хоча б 1 тижня;
- відсутні ознаки прогресування.

Напад кольок, як правило, починається раптово. При огляді дитини зазвичай живіт є піддутим й напруженим, ноги підтягнуті до живота і можуть миттєво випрямлятися. Може відмічатися почервоніння обличчя або блідість носо-губного трикутника. Загальний стан дітей з функціональними кишковими кольками не є порушеним, вони нормально прибавляють в масі тіла, мають добрий апетит.

Доведено, що інтенсивні кишкові кольки в ранньому віці мають тривалі негативні наслідки. Насамперед, стосується порушення тривалості та глибини сну дитини. Повноцінний сон є надзвичайно важливим для малюків раннього віку, особливо для немовлят, оскільки в процесі сну відбувається розвиток когнітивних функцій дитини, у першу чергу, процесів запам'ятовування (просторова та процедурна пам'ять), процесів навчання. Дослідження психомоторного розвитку дітей у віці 5 років, які мали проблеми зі сном у ранньому віці, показало достовірне зниження загального та вербального коефіцієнтів інтелектуального розвитку.

Клінічними спостереженнями показано, що

у дітей, які мали тривалі та інтенсивні кольки в ранньому віці, порушення сну зберігалось і в більш старшому віці. Так, наприклад, у віці 3-х років серед дітей, які мали малюкові кольки, порушення сну (труднощі із засинанням, часті пробудження тощо) спостерігались в 3 рази частіше, ніж в групі контролю, а негативні варіанти поведінки, агресія, порушення харчової поведінки – у 6 разів частіше, ніж в групі контролю. Аналогічні проблеми зберігаються також у дітей шкільного віку. Порушення сну у немовлят проектується в дорослому віці підвищеною тривожністю, агресією, порушенням функцій уваги та зосередження.

Кишкові кольки також негативно впливають на стан нервової системи малюка (при обстеженні неврологом у дітей частіше виявляються синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, вегетативні дисфункції). Відчутний негативний вплив малюкові кольки чинять також на якість життя родини, викликаючи відчуття тривоги, роздратованості, порушення сну у батьків, що сприяє ранньому згасанню лактації у матері.

Передумовами для виникнення кишкових кольок у дітей перших місяців життя вважають морфо-функціональну незрілість периферичної інервації кишечника, дисфункцію вегетативної нервової системи внаслідок перинатальних уражень ЦНС, незрілість ферментативної системи органів ШКТ, порушення формування мікробіоти кишечника, порушення техніки годування дитини (надто швидке ссання, аерофагія) та раціону харчування матері та деякі інші.

Сьогодні переглядають загальноприйняту точку зору на малюкові кольки, як виключно функціональну патологію. Численні дослідження показали, що кишкові кольки виключно функціонального характеру зустрічаються у дітей не так часто, а суттєва роль у їх виникненні в значній кількості дітей належить органічним змінам ШКТ, що обґрунтовує необхідність більш детального збору анамнезу та обстеження дітей (особливо у випадках інтенсивних та частих епізодів кишкових кольок, недостатній ефективності загальних організаційних заходів) для проведення диференціальної діагностики між первинними функціональними кольками та органічними захворюваннями ШКТ, які супроводжуються абдомінальним больовим синдромом. У дітей раннього віку при-

чиною вторинних кишкових кольок можуть бути запальні захворювання органів травлення, кишкові інфекції, недостатність функції підшлункової залози, ферментативна недостатність (зокрема лактазна), харчова алергія, вроджені аномалії розвитку ШКТ та ін.

Кишкові кольки вважаються найбільш раннім та частим проявом харчової алергії, пов'язаної, перш за все, з алергією на білок коров'ячого молока. Більше ніж 40 % немовлят, які мають симптоми алергії до коров'ячого молока, страждають від болісних кишкових кольок. При цьому характерним є те, що напад виникає під час або невдовзі після годування. На практиці у більшості дітей з харчовою алергією кишкові кольки з'являються після переведення дитини на штучне вигодовування молочними сумішами на основі цільного коров'ячого молока. У деяких випадках гастроінтестинальні прояви харчової алергії можуть розвинути також і в дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні (особливо тих, матері яких страждають на алергічні захворювання, а також при порушеннях раціону харчування жінки). Тому виражені малюкові кольки, особливо в поєднанні зі зригуваннями та блюванням, діареєю, які погано піддаються звичайним методам лікування, є підставою для поглибленого алергологічного обстеження дітей не тільки при штучному, а й при грудному вигодовуванні. Свчасна діагностика харчової алергії та виявлення етіологічних чинників захворювання дає змогу підвищити ефективність лікування та уникнути розвитку ускладнень.

«Симптомами тривоги», які вимагають поглибленого обстеження дитини для виключення органічної патології ШКТ або вторинного характеру кишкових кольок є: часті зригування, блювання, здуття живота, метеоризм, патологічні домішки в калі (кров, слиз), кашель, алергічна висипка на шкірі, клінічні прояви харчової алергії у членів родини, прогресуюче погіршення стану дитини, недостатня ефективність дієтичної корекції та медикаментозного лікування.

Посилення моторної функції нижніх відділів ШКТ клінічно проявляється функціональною діареєю (G5). Серед дітей раннього віку із діареєю у 20 % пацієнтів вона має функціональний характер.

Відповідно до Римського консенсусу IV, критеріями діагностики функціональної діареї у дітей раннього віку є:

- безболісна та така, що щоденно повторюється, дефекація шість або більше разів на добу з неоформленими випорожненнями;
- дефекація під час неспання;
- відсутність затримки розвитку за умов адекватного забезпечення енергетичних потреб у дітей;
- вік понад 6 місяців;
- тривалість діареї не менше 4 тижнів.

Функціональна діарея призводить до порушення нормального функціонування харчового конвеєру. Швидкий транзит вмісту кишечника в результаті посилення моторної функції нижніх відділів ШКТ змінює порожнинне і мембранне перетравлення, внаслідок чого порушується засвоєння нутрієнтів. Результатом вираженої й тривалої зміни транспортної функції кишечника є синдром мальабсорбції та мальдигестії. Тривалий

перебіг діареї призводить не тільки до ураження перианальної ділянки, а й до змін у роботі сфінктерних апаратів товстої кишки, у першу чергу, прямої кишки.

Для уточнення діагнозу функціональної діареї необхідно проводити диференціальну діагностику з інфекційними захворюваннями кишечника, харчовою алергією, харчовою непереносимістю неалергічного характеру (лактазна недостатність, вроджені ферментопатії), захворюваннями печінки та підшлункової залози, гельмінтозами, лямбліозом, аліментарною діареєю внаслідок порушення раціону харчування дитини.

«Симптомами тривоги», які вимагають поглибленого обстеження дитини для виключення органічної патології ШКТ або вторинного характеру діареї є: зригування, блювання, напруження живота та метеоризм, прогресуюче наростання частоти випорожнень, патологічні домішки в калі (кров, слиз), алергічна висипка на шкірі, прогресуюче погіршення стану дитини, знижений апетит або відмова від їжі, фебрильна температура, ознаки зневоднення, різке збудження або загальмованість дитини, зміни у загальному аналізі крові.

Функціональні розлади акту дефекації у дітей раннього віку спостерігаються при малюковій дишезії та функціональному закрепі. Згідно Римських критеріїв діагностики IV, малюкова дишезія (G6) – це порушення координації м'язів тазової діафрагми та сфінктерів анального каналу, при яких спостерігається ускладнення акту дефекації.

Критеріями діагностики даного ФЗК є:

- дефекація починається через 10-15 хвилин після занепокоєння дитини, її напруження та плачу;
- відсутні порушення стану здоров'я;
- вік до 6 місяців.

При обстеженні дітей проводять диференціальну діагностику із функціональними та органічними захворюваннями ШКТ, які протікають із синдромом закрепу, в тому числі із вродженими аномаліями розвитку кишечника (хвороба Гіршпрунга, доліхоколон, аномалія сфінктерів анального каналу).

«Симптомами тривоги», які вимагають поглибленого обстеження дитини для виключення органічної патології ШКТ або вторинного характеру ускладнень акту дефекації є: зригування, блювання, здуття живота та метеоризм, відсутність самостійних випорожнень, зміни консистенції калу (щільний або рідкий), патологічні домішки в калі (кров, слиз), прогресуюче погіршення стану дитини.

У дітей раннього віку функціональна патологія кишечника досить часто представлена функціональним закрепом (G7) – порушенням функції кишечника, яке проявляється збільшенням інтервалів між дефекаціями (порівняно з віковою та індивідуальною нормою), ускладненням акту дефекації та/або зміною консистенції випорожнень. Звертання до педіатрів з приводу функціонального закрепу становить 3 % від всіх візитів та близько 30 % - до дитячого гастроентеролога.

Відповідно до Римського консенсусу IV, критеріями діагностики функціонального закрепу у дітей раннього віку є наявність протягом 1-го місяця не менше 2 із наступних ознак:

- два або менше спорожнювання кишечника на

тиждень (від одного разу в два-три дні до одного разу на тиждень та рідше);

- епізоди затримки дефекації, у деяких пацієнтів самостійні випорожнення відсутні;
- хворобливе спорожнювання кишечника,
- щільні, фрагментовані випорожнення у вигляді сухих кульок або грудок («овечий кал»);
- присутність великої кількості фекальних мас у прямій кишці;
- утворення «калових каменів», які можуть утруднювати дефекацію.

Додаткові критерії:

- дратівливість;
- зниження апетиту та/або раннє насичення.

Для дітей, які мають гігієнічні навички на момент постановки діагнозу, можуть бути використані додаткові критерії:

- принаймні один епізод нетримання калу після придбання гігієнічних навичок;
- великий діаметр калових мас, що викликає засорення унітазу за даними анамнезу.

Затримка транзиту хімусу по кишечнику при малюковій дизезії та функціональному закрепі у немовлят сприяє зашлакованості та підвищенню рівня інтоксикації організму, призводить до хронічної калової інтоксикації. При закрепах порушується стан мікробіоти кишечника за рахунок зменшення представників індигенної мікрофлори, активізації умовно-патогенної кишкової мікрофлори. Уповільнення просування хімусу по кишечнику призводить до зміни рН середовища верхніх відділів кишечника і, як наслідок, до зменшення колонізаційної резистентності тонкої кишки. Внаслідок цього відбувається інтенсивне заселення тонкої кишки нетиповими мікроорганізмами (так званій СНБР). Надлишкової колонізації клубової кишки у дітей раннього віку сприяє відносна слабкість ілеоцекального клапану, у зв'язку з чим вміст сліпої кишки, яка багата на мікробну флору, може закидатися у клубову кишку, що призводить до порушення процесів травлення, метеоризму та болі в животі. Уповільнення моторики нижніх відділів ШКТ також може викликати посилення вегетативних дисфункцій, алергічні захворювання, порушення обміну деяких вітамінів, зниження активності системи місцевого імунітету. Крім того, недосконалість моторної функції у дітей раннього віку, як правило, супроводжується порушенням секреції (значна варіабельність активності шлункової, панкреатичної та кишкової ліпази, низька активність пепсину), незрілістю дисахаридаз, зокрема лактази, а також незрілістю та / або порушенням стану мікрофлори кишечника.

Дефекація щільними каловими масами при закрепі часто призводить до травмування слизової оболонки прямої кишки, виникнення тріщин анального каналу, розвитку реактивного запалення (проктит, проктосигмоїдит), що посилює патологічний процес в кишечнику та погіршує стан дитини.

Діти із закрепом потребують комплексного обстеження. Необхідно проводити диференціальний діагноз між функціональними розладами та вродженими аномаліями розвитку кишечника (хвороба Гіршпрунга, доліхосигма, доліхоколон). Стійкі закрепи спостерігаються у дітей із тріщинами анального каналу або гіпертрофією внутрішнього

анального сфінктеру. Органічні захворювання органів травлення (недостатність екзокринної функції підшлункової залози, патологія гепатобіліарної системи, гельмінтози, харчова алергія) також можуть клінічно проявлятися синдромом закрепу.

«Симптомами тривоги», які вимагають поглибленого обстеження дитини для виключення органічної патології ШКТ або вторинного характеру закрепу є: зригування, блювання, здуття живота та метеоризм, патологічні домішки в калі (кров, слиз), алергічна висипка на шкірі, клінічні прояви харчової алергії у членів родини, прогресуюче погіршення стану дитини, недостатня ефективність дієтотерапії та медикаментозного лікування.

Як показує педіатрична практика, у дітей досить часто має місце поєднання функціональних розладів різних відділів ШКТ, а також їх поєднання з функціональними розладами в роботі біліарного тракту. Так, у немовлят малюкові кольки часто супроводжуються синдромом регургітації та/або функціональним закрепом. За результатами функціональних УЗД, більше 80 % дітей раннього віку із функціональними захворюваннями ШКТ мають функціональні захворювання біліарного тракту. При цьому для дітей першого року та особливо перших місяців життя характерними є гіпертонічні форми функціональних розладів біліарної системи (спазм сфінктера Одді із гіпокінезією жовчного міхура).

Найбільш важливу роль в патогенезі ФЗК відіграють порушення моторики гладкої мускулатури та роботи сфінктерів ШКТ за рахунок порушень взаємодії між ШКТ та нервовою системою (розлади центральної регуляції роботи органів травлення, дисфункції вегетативної нервової системи). Це стосується не тільки порушення частоти та характеру випорожнень (діарея, закреп), а й абдомінального больового синдрому. За даними УЗД та електрогастрографії, у дітей з кишковими кольками та функціональним закрепом мають місце порушення моторики ШКТ, які характеризуються уповільненням евакуації їжі, що сприяє посиленню метеоризму та спазму гладкої мускулатури, сфінктерів різних відділів травного каналу та біліарного тракту, яке викликає болісні відчуття в дитини.

Вагомою ланкою патогенезу ФЗК, насамперед кишкових кольок, є метеоризм - патологічний стан, який характеризується накопиченням газів у кишечнику внаслідок підвищеного газоутворення та/або недостатнього виділення. Основними проявами метеоризму є здуття та урчання живота, збільшення його розмірів, дискомфорт, посилена флатуленція, а також розвиток абдомінального больового синдрому внаслідок надмірного розтягнення стінок кишечника та/або напруження почеревини накопиченими в кишечнику газами.

Дослідженнями останніх років доведено, що надмірне заселення бактеріями гепатопанкреатодуоденальної зони призводить до інактивації та дефіциту панкреатичних ферментів за рахунок зміни рН, руйнування ферментів бактеріями, зниження їх концентрації внаслідок розведення кишкового вмісту, розладів моторики дванадцятипалої кишки та сфінктерного апарату підшлункової залози внаслідок дії подразнюючих субстанцій у

кишці. Як наслідок надмірної активності мікрофлори у верхніх відділах кишечника дитини розвивається так званий дисбіотичний метеоризм, оскільки в ранньому віці механізми пригнічення надмірного росту бактерій працюють недостатньо ефективно. При вторинних ФЗК на фоні харчової алергії розвивається синдром ендотоксемії, що обумовлений накопиченням значної кількості продуктів обміну: пірувату, лактату, продуктів порушеного метаболізму, біогенних амінів, цитокінів, простагландинів, лейкотрієнів та ін. Як результат дії зазначених медіаторів алергічного запалення виникає порушення моторики різних відділів ШКТ, що полягає в основі патогенезу ФЗК при харчовій алергії у дітей.

Неалергічна харчова непереносимість у дітей раннього віку найчастіше пов'язана з фізіологічною транзиторною або вторинною недостатністю лактази. В патогенезі ФЗК при даній формі гіперчутливості до їжі основну роль відіграє надмірне надходження лактози в товсту кишку, яке призводить до якісних і кількісних змін мікробіоти кишечника та підвищення осмотичного тиску в кишці. Накопичення нерозщепленої лактози супроводжується активацією умовно-патогенних мікроорганізмів, розвитком метаболічного дисбалансу, що спричиняє зниження рН інтестинального вмісту, посилення перистальтики, надмірне утворення великої кількості органічних кислот, газів (водню, метану, вуглекислоти) та води.

Останнім часом широко обговорюється роль кишкової мікробіоти в патогенезі функціональних захворювань ШКТ, що знайшло відображення в рішеннях Римського консенсусу IV (2016 р.) та 2-го Глобального саміту «Мікрофлора. Наука, яку варто створювати» (Рим, Італія, 9 березня 2018 року).

Кишкочисельній мікробіоті надається значна, а подекуди і визначна роль, як одному з важливих факторів, що впливають на формування стану здоров'я людини, первинну профілактику захворювань, починаючи з перинатального періоду. Деякі дослідники називають кишкову мікробіоту спеціальним «мікробним органом» за її участь в імуностимуляції, синтезі вітамінів С, К, нікотинової, фолієвої кислот та біотину, регуляції моторики та інших функцій ШКТ, синтезі коротколанцюгових жирних кислот, які є головними джерелами енергії для епітеліальних клітин тощо. Ряд досліджень засвідчує, що дисбактеріоз кишечника може призводити до порушення як продукції, так і всмоктування вітамінів групи В, необхідних для синтезу ряду біологічно активних речовин (гістамін, серотонін), які беруть участь в забезпеченні моторної функції різних відділів ШКТ. Відомо про здатність кишкової мікрофлори змінювати секрецію та моторику кишечника, а також поріг вісцеральної чутливості шляхом впливу нейротрансмітерів на ентериніву систему кишків. В останні роки з'явилися нові дані про зв'язок кишкового біоценозу не лише з різними дисфункціями ШКТ, але також і з алергічними та аутоімунними хворобами, із захворюваннями серцево-судинної системи, ожирінням, цукровим діабетом, метаболічним синдромом, злоякісними новоутвореннями.

Застосування секвенування генів 16S рибосомальної РНК ампліфікованих бактеріальних

нуклеїнових кислот, отриманих з фекалій або біопатів слизової оболонки (СО) кишечника дозволило по-новому ідентифікувати та класифікувати представників кишкової мікробіоти, спектр яких виявився більш різноманітним.

Мікробіоценоз травного тракту характеризується найбільш значними індивідуальними відмінностями - як на родовому й видовому, так і на штабовому рівнях. Було встановлено, що основними класами бактерій у кишечнику людини є *Bacteroidetes* та *Firmicutes*, які складають більше 90% усіх бактерій. Клас *Actinobacteria*, який включає біфідобактерії, у дорослих складає не більше 5% біоценозу, тоді як у дітей першого півріччя він домінує. Це обумовлено природним вигодовуванням та залежить від стану здоров'я матері, способу розродження тощо. Різноманітні негативні чинники, такі як відтерміноване прикладання новонародженого до грудей, догодовування молочними сумішами в період становлення лактації у матері, раннє штучне вигодовування (особливо нераціональне), антибактеріальна терапія тощо порушують процеси заселення ШКТ нормофлорою та сприяють розвитку дисбіотичних порушень. Діти, які народжені шляхом кесарева розтину, а також ті, що з перших днів життя знаходяться на штучному вигодовуванні, мають більш подовжений шлях становлення кишкової мікробіоти.

Сучасними молекулярно-генетичними дослідженнями доведено, що мікрофлора у дитини, на відміну від дорослої людини, відрізняється значною нестабільністю, а формування стійкого складу кишкової мікрофлори відбувається лише приблизно у трирічному віці.

Провідну роль у регуляції нормальної мікрофлори товстого кишечника та його стабільності відіграють біфідобактерії (ББ). У здорової дитини першого року життя 90-95% мікробіоценозу товстого кишечника складає біфідофлора, 2-10% представлені лактобактеріями (ЛБ), кишковою паличкою, стрептококами, ентерококами, стафілококами, бактероїдами. Серед вікових особливостей домінуючих штамів біфідобактерій є переважання *B. longum* subsp. *infantis*, *B. animalis* subsp. *lactis*, *B. breve*, *B. bifidum*, які мають протизапальний ефект та сприяють формуванню Th1- імунної відповіді, тоді як для дорослих характерні *B. longum* subsp., *Longum B. adolescentis*, *B. pseudocatenulatum*, що сприяють Th2- імунній відповіді.

Бактерії роду *Lactobacillus* – це непатогенні грампозитивні неспорутворюючі облигатні або факультативні анаероби з високою ферментативною активністю. Вони є облигатною флорою з вираженим поліморфізмом, яка заселяє різні відділи ШКТ, починаючи з ротової порожнини і закінчуючи товстим кишечником, де вони підтримують рівень рН 5,5–5,6. У кишечнику здорової дитини присутні: *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*.

Хоча ЛБ складають меншу частину флори кишечника, їх метаболічні функції цієї популяції є особливо значущими. У новонародженої дитини ЛБ складають 2,4 % нормальної флори кишечника. Завдяки здатності ЛБ утворювати такі речовини

ни, як молочна кислота, лізоцим, лактоцини В, F, J, M, лактоцидин та ацидолін, що мають антибактеріальний ефект, вони в процесі життєдіяльності та взаємовідношень з іншими мікроорганізмами пригнічують ріст гнилісних мікроорганізмів, деяких видів умовно-патогенних бактерій та збудників гострих кишкових інфекцій.

Поряд з цим, молочнокислі бактерії необхідні для життєдіяльності не менш важливої популяції біфідобактерій. В експериментах на щурах спостерігали, що при відсутності або зменшенні ЛБ у кишечнику через деякий час відбувалося суттєве зниження кількості ББ.

Основні функції мікрофлори кишечника та механізми їх реалізації :

- **Захисна:** забезпечення колонізаційної резистентності: вибіркоче пригнічення факультативної флори; перешкоджання адгезії, розмноженню та інвазії мікроорганізмів, що надходять екзогенно; продукція лізоцимів, бактеріоцинів, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, антимікробних факторів.

- **Травна:** продукція ферментів, які забезпечують гідроліз та всмоктування нутрієнтів.

- **Метаболічна:** регуляція обміну жовчних кислот, холестерину, водно-електролітного балансу, складу кишкових газів, підтримка диференційованих значень рН, детоксикація екзогенних та ендогенних метаболітів.

- **Синтетична:** синтез вітамінів В1, В2, В3, В5, В6, В9, В12, С, К, амінокислот, гормонів, біологічно активних речовин, летучих жирних кислот.

- **Імуномодулююча:** участь у дозріванні та функціонуванні імунокомпетентних структур кишечника, синтез імуноглобулінів, цитокинів.

Стан мікробіоценозу кишечника у дітей грудного віку слід розглядати як інформативний маркер, який віддзеркалює систему адаптаційних процесів.

Мікрофлора кишечника дітей перших місяців життя відрізняється обмеженістю видової різноманітності та, як наслідок, – зменшенням біологічної стійкості, недостатньою здатністю до саморегуляції. Скудність видового складу та нестабільність мікробіоценозу кишечника у дітей перших місяців життя призводить до розвитку ФЗК.

Причиною порушення кишкового мікробіоценозу може бути практично будь-яке захворювання органів ШКТ, у першу чергу таке, що супроводжується порушенням процесів травлення та всмоктування. Так, ферментативна недостатність (зокрема, лактазна), як і зниження абсорбційної функції тонкої кишки, є однією з причин розвитку мікроекологічних порушень кишечника. Завдяки локалізації лактази на апікальній поверхні зрілих ентероцитів вона піддається найбільшому ураженню при запальному процесі, надлишковому бактеріальному рості та інших факторах, що порушують морфофункціональний стан кишечника.

Дисбіоз та розмноження мікробів у тонкій кишці може бути причиною запалення СО кишечника, у зв'язку з чим підвищується проникність епітелію. Щіткова облямівка, у якій проходить заключна стадія гідролізу, стає доступною для бактерій. Прогресуюче ураження СО спричиняє зниження абсорбційної здатності епітеліальних клітин та порушення пристінкового травлення.

Формування ФЗК стає сприятливою умовою для ще більшого розмноження мікробів на цій ділянці ШКТ. Умовно-патогенна мікрофлора, що розмножується, сприяє запальним, дистрофічним, дисрегуляторним змінам СО кишечника.

Маючи на увазі ці дані, загальний патогенез ФЗК можна представити у вигляді порочного кола, роль пускового фактора у якому, можливо, відіграє порушення стану кишкової мікрофлори. Вона є джерелом накопичення патологічних метаболітів та газів, які мають стимулюючий вплив на чутливі рецептори кишки, що викликає зрив адаптації та посилює клінічну симптоматику ФЗК.

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ

Сучасні принципи лікування ФЗК базуються на критеріях діагностики цих патологічних станів, які були визначені Римським Консенсусом IV (2016 р.) та передбачають комплексний підхід з урахування всіх етіопатогенетичних механізмів розвитку кожної форми функціональних розладів. Медикаментозна терапія з урахуванням патогенезу ФЗК повинна бути спрямована на покращення процесів травлення, відновлення порушеної моторики та зниження вісцеральної гіперчутливості, нормалізацію стану мікробіоти кишечника. Важливим є попереднє детальне обстеження пацієнта для виключення органічної патології, уточнення форми функціональних розладів, виявлення етіологічних чинників, що призвели до маніфестації хвороби.

Комплекс терапії при функціональних захворюваннях кишечника у дітей ключає наступне:

- психокорекція, психологічна підтримка пацієнтів та їх батьків;

- лікування причини, що призвела до розвитку функціональних порушень, ліквідація провокуючих факторів, а також лікування супутніх захворювань;

- адекватна дієтотерапія, нормалізація режиму харчування та техніки вигодовування (у немовлят);

- позиційна терапія;

- медикаментозна терапія, напрямок та об'єм якої залежать від форми ФЗК.

Враховуючи визначальну роль розладів взаємодії «кишка – головний мозок» (порушення центральної регуляції роботи органів ШКТ, вегетативна дисфункція) у патогенезі функціональних гастроінтестинальних розладів діти з ФЗК в окремих випадках потребують огляду невролога з призначенням відповідного лікування.

Згідно міжнародних рекомендацій (Римський Консенсус IV) терапія первинних функціональних захворювань ШКТ повинна проводитись послідовно, переходячи при відсутності ефекту від одного етапу до іншого (терапія «step-by-step»): психологічна підтримка батьків → нормалізація режиму та техніки годування → дієтотерапія → постуральна терапія та фізіотерапія → фітотерапія → симптоматична медикаментозна терапія.

Важливим компонентом лікування ФЗК у дітей раннього віку є психологічна підтримка сім'ї та роз'яснювальна робота. Батькам необхідно пояснити причину виникнення функціонального роз-

ладу ШКТ у дитини, особливості його перебігу, важливість створення спокійного психологічного клімату в оточенні дитини та нормалізації способу життя родини. Особливо важливою є психологічна допомога матері при грудному вигодовуванні малюка, оскільки психоемоційний стан матері через продукцію грудного молока є значній мірі впливає на стан нервової системи дитини.

При консультуванні з приводу ФЗК необхідно звернути увагу на режим та техніку годування, відповідність раціону харчування до віку дитини, при необхідності – виправити помилки. При грудному вигодовуванні аналізується раціон харчування матері - з нього повинні бути виключені продукти, які можуть викликати метеоризм, екстрактивні речовини та продукти з потенційно вираженими алергенними властивостями. При виражених малюкових кольках та функціональній діарей слід виключити можливість розвитку харчової алергії з відповідною елімінаційною дієтою матері.

Грудне молоко, поряд з тим, що є незамінним харчовим субстратом, одночасно слугує джерелом надходження більш 100 біологічно активних субстанцій, серед яких неспецифічні фактори захисту (лактоферин, лізоцим, пропердин, інтерферон та ін.), імуноглобуліни, макрофаги, активні лімфоцити. Зокрема, з молоком матері дитина щоденно отримує більше 1000 мг секреторного імуноглобуліну А – компоненту, що є необхідним для формування кишкового бар'єру.

Грудне молоко забезпечує формування нормальної кишкової мікрофлори дитини, оскільки містить біфідо-, лактобактерії та інші мікроби, які мешкають у кишківнику матері, а також значну кількість бактеріальних ДНК, які програмують імунну систему новонароджених, що в подальшому захищає дитину від розвитку алергічних та аутоімунних захворювань. Домінуючий розвиток біфідофлори також обумовлений присутністю у жіночому молоці галактоолігосахаридів та лактози, які мають суттєву біфідогенну дію та сприяють формуванню нормального біоценозу.

У дітей з ФЗК, які знаходяться на штучному вигодовуванні, доцільно використовувати спеціалізовані молочні суміші, збагачені пробіотичними штамами з доказаними властивостями. Доцільно використання спеціалізованих сумішей на основі частково або високогідролізованих білків та сумішей із зниженим вмістом лактози, антирефлюксних (при зригуванні) сумішей та сумішей, які містять харчові волокна, середньоланцюгові жирні кислоти, пре- та пробіотики. Їх застосування сприяє зменшенню кількості епізодів плачу протягом тижня, а також сумарної тривалості часу плачу (при різних рівнях доказовості за даними багатьох центрових досліджень).

При функціональному закріпі дієтотерапія повинна відповідати наступним вимогам: забезпечення фізіологічних потреб в харчових речовинах та енергії; достатнє споживання рідини; виключення надмірного споживання білків та жирів, які можуть гальмувати моторику; збагачення раціону харчовими волокнами; консистенція їжі (у тому числі, страв прикорму для дітей 1-го року життя) не повинна бути надмірно подрібненою, гомогенізованою.

Фізичні методи лікування ФЗК включають елементи постуральної терапії – при кольках необхідно утримувати дитину у вертикальному положенні або лежачи на животі. Хороший ефект має масаж живота, тепло на живіт (прикладання теплої пелюшки або грілки), застосування газозвивідної трубки. При функціональному закріпі та малюковій дишезії застосовують методи стимуляції дефекації, це допомагає уникнути надмірного натужування дитини, розвитку калової інтоксикації та вторинного розширення просвіту нижніх відділів кишечника.

При ФЗК доведено ефект від фітотерапії із застосуванням рослинних засобів, які мають вітрогінну, послаблюючу, знеболюючу дію (трав'яні чаї на основі ромашки, фенхелю, кропу, м'яти перечної та інш.).

При недостатньому ефекті від застосування вищенаведеної терапії використовують симптоматичне медикаментозне лікування в залежності від форми та клінічних проявів ФЗК. При захворюваннях, що супроводжуються метеоризмом, застосовують препарати симетикону, які мають вітрогінні властивості, попереджують відтворення та сприяють руйнуванню газових бульбашок, полегшують виведення газів із ШКТ. При абдомінальному больовому синдромі ефективним є використання спазмолітиків.

При функціональній діарей доцільним є призначення в'язучих засобів (діоктаедричний смектит) та, за необхідності, – ферментних препаратів (ферменти панкреатичної залози, лактази).

У дітей з функціональним закріпом до комплексу медикаментозної терапії включають прокінетики та послаблюючі препарати осмотичної дії (лактuloза) курсом 2-3 тижні з наступною поступовою відміною. Для полегшення акту дефекації у дітей з малюковою дишезією та функціональним закріпом застосовують ректальні свічки з гліцерином.

Основними напрямками корекції модифікованого складу кишкової мікробіоти, крім нормалізацій режиму та характеру харчування, є призначення пробіотиків, пребіотиків і синбіотиків.

Термін «пробіотики» був запропонований L. Stillwell у 1965 р. Сучасне визначення пробіотиків було дано робочою групою ВООЗ у 2001 році й до цих пір зберігає свою актуальність: «Пробіотики - це живі мікроорганізми, які при застосуванні у адекватній кількості сприяють покращенню здоров'я організму – хазяїна» та при природньому способі введення справляють позитивні ефекти на фізіологічні, біохімічні функції та реакції організму через оптимізацію його мікроекологічного статусу.

Пробіотики можуть містити як монокультуру, так і комбінацію з декількох видів мікроорганізмів (симбіотики). Основною вимогою до препаратів, віднесених до пробіотиків, є добре збереження живих мікробів, їх достатня кількість та доведена ефективність. Основні пробіотики – це мікроорганізми – продуценти молочної кислоти, які відносяться до типових представників нормальної мікробіоти людини: лактобактерії, які є факультативними анаеробами, та біфідобактерії - облигатні анаероби, а також представники субдомінуючих видів - *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*.

Згідно двимог ВООЗ (2002) мікроорганізми пробіотичних штамів повинні бути фено – та генотипично класифікованими, кислотостійкими, мати здатність адгезії до кишкового епітелію та доведена ефективність і безпечність.

У лютому 2017 року робочою групою Всесвітньої організації гастроентерологів було систематизовано дані щодо клінічного застосування пробіотиків і рівня їх доказовості відповідно до критеріїв Оксфордського центру доказової медицини (The Oxford Levels of Evidence, 2014). Призначення пробіотиків на основі фізіологічних бактерій, згідно даним багатьох досліджень, у тому числі рандомізованих, є безпечним та досить ефективним для профілактики та лікування порушень кишкового еубіозу при включенні до комплексної терапії різних захворювань. У теперішній час доведено, що пробіотики стали важливою складовою комплексної терапії ФЗК, органічних захворювань, у тому числі, вірусних діарей та антибіотикасоційованої діареї (ААД) у дітей різних вікових груп.

Сучасні дослідження встановлюють багатогранну дію пробіотиків на організм, а не лише пов'язану з їх заселенням у кишечник, як це вважалося раніше. Спектр ефектів пробіотиків на організм включає: нормалізацію складу кишкової мікрофлори, конкуренцію за адгезію з патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами, антимікробну активність, вплив на метаболізм харчових речовин (лактози, ліпідів, оксалату), підвищення бар'єрної функції слизової кишечника та продукції SIgA, вплив на продукцію цитокинів (TNF –  $\alpha$ , IFN  $\gamma$ , IL 12, IL 4, IL 10) та стимуляцію локального і системного імунітету тощо.

При виборі оптимального штаму пробіотика для дітей грудного і раннього віку слід враховувати видовий склад біфідофлори або лактобактерій, які домінують у даній віковій групі, а також відомості щодо доказовості ефективності та безпечності конкретних пробіотичних штамів при лікуванні та/або профілактиці окремих захворювань.

На сьогоднішній день одним з найбільш вивчених пробіотичних штамів із біфідобактерій, що має доведену клінічну ефективність та безпечність (статуси GRAS та QPS) є *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12<sup>®</sup>), який ухвалено до застосування Управлінням по контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA), а також Данським агентством медичних препаратів як натуральний продукт. Штам має генетичний паспорт (повне секвенування його геному проведено у 2010 році).

Результати чисельних досліджень, проведених із використанням штаму *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12<sup>®</sup>), продемонстрували його безпечність, добру переносимість та клінічну ефективність у дітей, починаючи з періоду новонародженості. Висока здатність адгезії до слизової кишечника обумовлює високий колонізаційний потенціал штаму *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12<sup>®</sup>) – 31%. Цей штам стійкий до дії агресивних середовищ організму людини – соляної кислоти та жовчі за рахунок синтезу рН-залежної АТФ-ази, яка регулює кислотно-лужний баланс усередині бактерії, та наявності гідролі-

зи солей жовчних кислот, яка дозволяє бактерії зберігати активність у присутності жовчі. У чисельних дослідженнях було підтверджено, що на фоні застосування *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12<sup>®</sup>) у кишечнику малюків збільшується кількість біфідобактерій. Поряд із позитивними змінами у складі мікробіоценозу, штам сприяє зниженню рН калу та підвищенню вмісту коротколанцюгових жирних кислот. Це вказує на те, що *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12<sup>®</sup>) не тільки зберігають свою життєздатність під час проходження верхніх відділів ШКТ, але і приймають активну участь в процесах метаболізму. Крім того, при застосуванні *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12<sup>®</sup>) у дітей грудного та раннього віку були відмічені сприятливі клінічні ефекти, пов'язані з активацією місцевого імунітету ШКТ. Виражений позитивний ефект цього штаму був підтверджений також щодо зниження частоти виникнення і тривалості інфекційної та ААД у малюків та дітей раннього віку.

Пробіотичний штам *Lactobacillus acidophilus* (LA-5<sup>®</sup>) також є представником нормальної мікробіоти людини та має загально визнаний статус безпечних штамів (GRAS та QPS). Лактобактерії здатні заселяти слизову оболонку кишечника, стаючи складовою частиною так званого екологічного бар'єру, який захищає кишечник від шкідливих мікроорганізмів, а також створює сприятливе середовище для росту і розмноження біфідобактерій. Протимікробна активність лактобактерій пов'язана із здатністю продукувати молочну кислоту, перекис водню та інші антибіотичні речовини (лізоцим, ацидоцин, тощо), конкуренцією за сайти адгезії, тим самим інгібуючи колонізацію кишечника патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами.

Штам *Lactobacillus acidophilus* (LA-5<sup>®</sup>), як і *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12<sup>®</sup>) вирізняється антибіотикорезистентністю до аміноглікозидів (гентаміцин, канаміцин, стрептоміцин), ципрофлоксацину, низькою чутливістю до амоксаціліну/клавуланату, кліндаміцину.

Пребіотики – це препарати або біологічно активні добавки немікробного походження, що не піддаються розщепленню у верхніх відділах ШКТ, а ферментуються у товстому кишечнику, що сприяє покращенню здоров'я за рахунок вибіркової стимуляції росту та/або метаболічної активності однієї або декількох груп бактерій, які його заселяють (частіше за все лакто- та біфідобактерій, що входять до складу нормальної мікрофлори кишечника).

Пребіотичний ефект мають вуглеводи, що не перетравлюються, серед яких найбільш вивченими є олігосахариди: галактоолігосахариди, фруктоолігосахариди, інулін та лактулоза. Під впливом олігосахаридів відмічають більш ніж десятикратне підвищення рівня біфідо- та лактобактерій і суттєве зменшення кількості клостридій та ентеробактерій. У той же час підвищення рівня ББ та ЛБ призводить до пригнічення росту та розмноження сальмонел, шигел, кампілобактерій.

Узагальнюючи отримані чисельні обнадійливі результати ефективності пробіотиків та пребіотиків щодо усунення клінічних симптомів ФЗК, дис-



біозу та СНБР у тонкій кишці, слід зазначити, що ці препарати не є замісною терапією. Вони створюють умови для відновлення еубіозу товстого кишечника, стимуляції життєдіяльності та активності власної облигатної мікрофлори, у першу чергу, біфідо- та лактобактерій. При цьому вибір найбільш ефективного препарату має принципове значення.

На основі бактерій, що мають доведену клінічну ефективність та безпечність (статуси GRAS та QPS) та пребіотиків на світовому фармацевтичному ринку з'явився ряд пробіотичних препаратів. Одними з таких пробіотиків є пробіотики групи Лінекс®, які на ринку України представлені у чотирьох формах (табл. 1):

Таблиця 1

## Склад пробіотиків групи Лінекс®

	Назва			
	Лінекс® (1 капсула)	Лінекс Форте® (1 капсула)	Лінекс Бебі® (1 пакет)	Лінекс® Дитячі краплі* (6 кр.)
Молочнокислі бактерії				
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (BB-12®)	–	не менше 1x10 <sup>9</sup> КУО	не менше 1x10 <sup>9</sup> КУО	не менше 1x10 <sup>9</sup> КУО
<i>Bifidobacterium infantis</i>	не менше 3,0x10 <sup>6</sup> КУО	–	–	–
<i>Lactobacillus acidophilus</i> (LA-5®)	не менше 4,5x10 <sup>6</sup> КУО	не менше 1x10 <sup>9</sup> КУО	–	–
<i>Enterococcus Faecium</i>	не менше 4,5x10 <sup>6</sup> КУО	–	–	–
Допоміжні речовини :				
Veneo® Synergy 1 (171,5 мг)	–	інулін – 90-94%, олігофруктоза – 6-10%	–	–
Лактози моногидрат	+	–	–	–
Сахароза		+	–	+
Крохмаль картопляний	+	+	–	–
Мальтодекстрин	+	–	+	+
Магнію стеарат	+	+	–	–

\* Лінекс® Дитячі краплі є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом

Як видно з представлених у таблиці даних, три з них містять *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®): Лінекс Форте® (Linex Forte®), Лінекс Бебі® (Linex Baby®) та дієтична добавка Лінекс® Дитячі краплі.

Лінекс Форте® (Linex Forte®). Кожна капсула препарату містить бактерії нормальної мікрофлори кишечника – комбінацію ліофілізованих бактерій BB-12®, що є зареєстрованою торговою маркою Chr.Hansen та LA-5®, які потенціюють дію одне одного та значно підвищують колонізаційну резистентність. В якості допоміжних речовин препарат містить Veneo® Synergy 1 (інулін, олігофруктоза (глюкоза + фруктоза + сахароза)), інулін якого буде справляти пребіотичний ефект щодо бактерійних штамів, що вводяться, а фруктоза може стимулювати зріст та розмноження флори у пацієнта.

Лінекс Форте® призначають дітям віком від 1 до 2 років: по 1 капсулі 1 раз на добу; дітям від 2 до 12 років – по 1 капсулі 1–2 рази на добу, дітям старше 12 років та дорослим – по 1 капсулі 2–3 рази на добу (залежно від ступеню проявів клінічних симптомів). Використання препарату в немовлят віком до 1 року не рекомендується.

Враховуючи те, що 1 капсула препарату містить 29,1 мг глюкози безводної та 10,29-17,15 мг олігофруктози, пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції або недостатністю сахарози-ізомальтази не слід приймати цей лікарський засіб. Крім того, препарат містить залишки білка молока, що може спровокувати алергічні реакції при наявності у пацієнта алергії до білків коров'ячого молока.

Лінекс Бебі® (Linex Baby®). Препарат представлений у вигляді порошку (1,5 г) для оральної суспензії, яка містить бактерії BB-12®. Призначається немовлятам з першого дня народження та дітям віком до 2 років – один пакет один раз на добу під час їжі; дітям віком від 2 до 12 років – один пакет один-два рази на добу під час їжі.

Дієтична добавка Лінекс® Дитячі краплі представлена у вигляді олійної суспензії що містить живі ліофілізовані бактерії BB-12® та антиоксиданти: натрію аскорбат, DL – альфа – токоферол. Лінекс® Дитячі краплі зручні у застосуванні: немовлятам та дітям до 12 років – від 6 крапель 1 раз на день під час їжі.

Мікробні компоненти Лінекс® не тільки ма-

ють еубіотичну дію, але й виконують усі функції нормальної кишкової мікрофлори: приймають участь у синтезі вітамінів В1, В2, В3, В6, В12, Н (біотину); РР, фолієвої кислоти, вітамінів К і Е, аскорбінової кислоти. За рахунок зниження рН кишкового вмісту вони створюють сприятливі умови для всмоктування заліза, кальцію, вітаміну D. Пробиотичний консорціум Лінекс Форте® має антагонізм до ряду умовно-патогенних бактерій (стафілокок, клібсієла) та грибів (кандіда), і в той же час не проявляє антагонізму до домінуючих представників кишкового мікробіоценозу (біфідобактерії, кишкова паличка), підвищує місцевий імунітет. У деяких дослідженнях повідомляється, що пробиотичні бактерії препарату Лінекс Форте® резистентні до більшості антибіотиків груп β-лактамів, фторхінолонів, макролітів, що дозволяє призначати його під час прийому цих антибіотиків.

Згідно літературних даних, застосування значених пробиотичних штамів рекомендоване у наступних випадках:

- ВВ-12®: комплексна корекція дисбіозу кишечника для стабілізації та підтримки балансу та функції мікрофлори кишечника при різних захворюваннях та станах (НЕК новонароджених, синдроми мальабсорбції, алергія, ожиріння, білково-енергетична недостатність, запальні захворювання кишечника, хвороба Крона, тощо);

- LA-5® та ВВ-12®: як профілактичний та підтримуючий засіб у разі діареї будь-якої етіології (в т.ч. ААД), метеоризму та інших порушень, спричинених:

- вірусними та бактеріальними інфекціями ШКТ (напр., ротавірусна інфекція, діарея мандрівників),

- лікуванням із застосуванням протимікробних препаратів (антибіотиків та інших синтетичних протимікробних засобів).

Важливо відмітити, що штами бактерій, які входять до складу і Лінекс Форте®, Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі, ідентифіковані по фенотипу, іншими словами, мають свій «паспорт» штаму, що свідчить на користь їх високої якості та можливості забезпечення заявленого ефекту.

Тривалість застосування препаратів залежить від причини розвитку захворювання та індивідуальних особливостей організму.

## Висновки

ФЗК, які є поширеною патологією у дітей, особливо раннього віку, потребують уваги, а, подекуди й кропіткої диференційної діагностики з урахуванням міжнародного Консенсусу (Римські критерії IV). Своєчасна діагностика цих станів та лікування з урахуванням патогенетичних механізмів конкретної форми ФЗК є надійним запобіганням розвитку ускладнень та їх еволюції в патологію інших відділів травного тракту у дітей.

Чисельними сучасними науковими дослідженнями доведено, що мікробіоценоз вносить значний вклад у здоров'я людини, приймаючи участь у самих різних процесах, які мають місце в організмі. Зокрема наголошується, що кишкова мікробіота

через аферентні та еферентні нервові волокна здатна впливати на співвідношення «кишка – мозок», а зрушення кількісних та якісних характеристик кишкової мікробіоти є однією з причин розвитку ФЗК у дітей будь-якої вікової групи.

Останнім часом отримані обнадійливі результати щодо високого терапевтичного потенціалу пробиотичних мікроорганізмів у комплексній терапії ФЗК та їх впливу на головні ланки патогенезу цих станів. Доведена роль пробиотиків щодо усунення клінічних симптомів шляхом коректування складових ФЗК, а саме, зниження захисного кишкового бар'єру, запалення та проникності СО кишечника, порушення моторики, процесів травлення та продукції небажаних метаболітів і газів. Крім того, спектр ефектів пробиотиків на організм включає: нормалізацію складу кишкової мікрофлори, конкуренцію за адгезію з патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами, антимікробну активність, вплив на метаболізм харчових речовин (лактози, ліпідів, оксалату) та стимуляцію локального і системного імунітету тощо. При цьому принципове значення має вибір найбільш ефективного препарату.

Перспективним є застосування біотерапевтичних формул, що містять як пробиотичні мікробні штами, так і синергічні пребіотики, які мають доведену клінічну ефективність та безпечність (статуси GRAS та QPS), активують ріст і метаболічну активність корисної мікрофлори. Такі комбінації можуть бути більш ефективними, ніж застосування їх окремо взятих компонентів. А препарати, до складу яких включено штами нормальної мікрофлори кишечника, характерних саме для малюків, можуть бути призначені вже з перших днів життя дитини, що дозволяє попередити або провести своєчасно корекцію ФЗК у дітей грудного віку.

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ААД – антибіотико-асоційована діарея

ББ – біфідобактерії

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ЛБ – лактобактерії

СНБР – синдром надлишкового бактеріального росту

СО – слизова оболонка

УЗД – ультразвукове дослідження

ФЗК – функціональні захворювання кишечника

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВВ-12® – *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*

EFSA – європейська агенція продовольчої безпеки

FDA – американське управління по контролю за продуктами та ліками

GRAS – речовини, визнані безпечними (встановлюється FDA США)

LA-5® – *Lactobacillus acidophilus*

QPS – безпечний харчовий продукт (встановлюється EFSA Євросоюз)

Торгові знаки LA-5® та ВВ-12® належать CHR. HANSEN A/S

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я  
4-96-ЛИН-ОТС-0519

**Література**

1. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Печкуров ДВ. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: методическое пособие для врачей. Москва: Ремдер; 2016. 120 с.
2. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Печкуров ДВ. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей: принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV). Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 148с.
3. Камалова АА, Шакирова АР. Функциональные запоры у детей раннего возраста: диагностика и терапия на практике. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;4:108-13.
4. Корниенко ЕА, Мазанкова ЛН, Горелов АВ, Ших ЕВ, Намазова-Баранова ЛС, Беляева ИА. Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины. Лечащий врач. 2015;9:52.
5. Макарова СГ, Намазова-Баранова ЛС. Кишечная микробиота и применение пробиотиков в практике педиатра. Что нового? Педиатрическая фармакология. 2015;12(1):38-45.
6. Оганезова ИА. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG. РМЖ. 2018;96:39-44.
7. Плотникова ЕЮ, Захарова ЮВ. Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи. Доказательная гастроэнтерология. 2013;4(2):51-7.
8. Ткач СМ. Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств: что нового в последней версии. Сучасна гастроентерологія. 2016;4(90):116-22.
9. Хавкин АИ, Файзуллина РА, Бельмер СВ, Горелов АВ, Захарова ИН, Звягин АА, и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами (Рекомендации общества детских гастроэнтерологов). Вопросы практической педиатрии. 2014;9(5):62-76.
10. Янковский ДС, Широбоков ВП, Антипкин ЮГ, Шунько ЕЕ, Дымент ГС. Современные представления о формировании микробиома у новорожденных. Здоров'я України. Педіатрія [Интернет]. 2017[цитировано 2019 Май 15];2:22-3. Доступно на: <http://health-ua.com/wp-content/uploads/2017/07/22-23.pdf>
11. Backhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(2):44-52. doi: 10.1159/000328042.
12. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*[Internet]. 2015[cited 2019 Apr 12];26:26191. Available from: <https://www.tandfonline.com/toc/zmeh20/current> doi: 10.3402/mehd.v26.26191.
13. Chatterjee S, Kar P, Das T, Ray S, Ganguly S, Rajendiran C, et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea. *J Assoc Physicians India.* 2013;61(10):708-12.
14. De Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics* [Internet]. 2013[cited 2019 Apr 2];131(2):e550-8. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/131/2/e550> doi: 10.1542/peds.2012-1449.
15. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV- Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
16. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterol*[Internet]. 2016[cited 2019 Apr 23];150(6):1262-79. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)00223-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)00223-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
17. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016;22(10):1187-91. doi: 10.1038/nm.4176.
18. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, Litov R, Benbow M, Santema S, et al. *Bifidobacterium lactis* Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):106-17. doi: 10.1177/0148607111430817.
19. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207-14. doi: 10.1038/nature11234.
20. Methe BA, Nelson KE, Pop M, Creasy HH, Giglio MG, Huttenhower C, et al. A framework for human microbiome research. *Nature.* 2012;486:215-21. doi: 10.1038/nature11209.
21. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2014;58(2):258-74. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.
22. Vandenplas I, Alarcon P. Updated algorithms for managing frequent gastro-intestinal symptoms in infants. *Benef Microbes.* 2015;6(2):199-208. doi: 10.3920/BM2014.0075.

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА  
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА  
(КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)**

*О. Шадрин, Р.В. Марушка, В.П. Мисник,  
Т.Л. Марушко*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства  
и гинекологии имени академика  
Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»  
(г. Киев, Украина)

**Резюме.** Функциональные заболевания кишечника (ФЗК) занимают одно из ведущих мест в структуре патологии органов пищеварения у детей раннего возраста и характеризуются различными клиническими проявлениями. В клинических рекомендациях на основе современных доказательных данных показано, что одной из причин развития ФЗК у детей различных возрастных групп являются нарушения количественных и качественных характеристик кишечной микробиоты и предложены практические подходы их коррекции. Наиболее перспективным является назначение биотерапевтических формул, содержащих как пробиотические штаммы, так и синергетические пребиотики, которые имеют доказанную клиническую эффективность и безопасность (статусы GRAS та QPS), а также активируют рост и метаболическую активность полезной микрофлоры. Внедрение предложенных медицинских технологий в комплексную терапию ФЗК позволит предупредить или провести своевременную коррекцию ФЗК у детей грудного возраста.

Клинические рекомендации предназначены для врачей-педиатров, врачей общей практики - семейной медицины, гастроэнтерологов.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста; функциональные заболевания кишечника; микробиота; пробиотики.

**Контактна інформація:**

**Шадрін Олег Геннадійович** - доктор мед. наук, професор, керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)

**Контактна адреса:** вул. Платона Майбороди, буд. 8, м. Київ, 04050, Україна.

**Контактний телефон:** +38 (044) 483-81-17  
**e-mail:** ogshadrin@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/00000002-5901-7013>

**Контактная информация:**

**Шадрин Олег Геннадиевич** - доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. А.Н. Лукьяновой НАМН Украины» (г. Киев, Украин.)

**Контактный адрес:** ул. Платона Майбороды, д. 8, г. Киев, 04050, Украина.

**Контактный телефон:** +38 (044) 483-81-17  
**e-mail:** ogshadrin@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/00000002-5901-7013>

**DIAGNOSTICS AND TREATMENT  
OF FUNCTIONAL DISEASES IN CHILDREN  
OF EARLY AGE  
(CLINICAL RECOMMENDATIONS)**

*O.G. Shadrin, R.V. Marushko, VP Misnik,  
TL Marushko*

DU "Institute of Pediatrics, Obstetrics and  
Gynecology named after Academician O.M.  
Lukyanov NAICS of Ukraine »  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** Functional disorders GIT takes one of the leading places in the structure of the pathology of the digestive system in young children and are characterized by various clinical manifestations. The clinical recommendations based on present- evidence show that one of the reasons for the development of Functional disorders GIT in children of different age groups is qualitative characteristics of the intestinal microbiota and suggested practical approaches for their correction. The most promising is the appointment of biotherapeutic formulas containing both probiotic microbial strains and synergistic prebiotics, which have proven clinical efficacy and safety (GRAS and QPS statuses) and can activate the growth and metabolic activity of beneficial microflora. The implementation of the proposed medical technologies in the complex therapy of functional GIT disorders will help to prevent or provide timely functional GIT disorders correction in infants.

Clinical recommendations intended for pediatricians, general practitioners - family medicine, gastroenterologists.

**Key words:** Children of Early Age; Functional Diseases of the Intestine; Microbiota; probiotics.

**Contact Information:**

**Oleg Shadrin** - DM, Professor, Head of the Department of nutrition and somatic diseases of young children, DU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology them. acad. O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

**Contact address:** st. Platot Maiboroda, 8, Kyiv, 04050, Ukraine.

**Contact phone:** +38 (044) 483-81-17.

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

**ORCID ID:** <http://orcid.org/00000002-5901-7013>

## НОВИНИ / NEWS

**VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
КОНГРЕС СТУДЕНТІВ І МОЛОДИХ ВЧЕНИХ  
«BUKOVINIAN INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS»  
(BIMCO 2019)**

2-5 квітня 2019 року на базі Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» пройшов VI міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених «Bukovinian International Medical Congress» (BIMCO 2019).

Конгрес BIMCO-2019 підтримує міжнародне інформаційне партнерство з конференціями двадцяти вищих навчальних закладів Європи та світу. Популяризацією Конгресу та забезпеченням білатеральною зв'язку між організаторами та учасниками конгресу займалися 16 амбасадорів з різних країн світу.

Урочисте відкриття відбулося в палаці «Академічний», де з вітальним словом до учасників конгресу звернувся ректор університету професор Т.М. Бойчук, який побажав учасникам плідної наукової дискусії задля розвитку медичної науки та найкращих вражень від перебування на Буковині.

У роботі Конгресу взяли участь 1580 представників медичних та фармацевтичних навчальних закладів і лікувальних установ з 32 країн світу: України, Албанії, Бангладеш, Білорусі, Болгарії, Боснії та Герцеговини, Великобританії, Вірменії, Греції, Грузії, Єгипту, Індії, Індонезії, Іраку, Ірану, Йорданії, Казахстану, Кіпру, Китаю, Литви, Марокко, Мексики, Молдови, Пакистану, Польщі, Португалії, Румунії, Судану, Тунісу, Узбекистану, Філіппін, Чехії.

Під час Конгресу були заслухані 607 доповідей з різної медичної тематики (з них 100 – on-line), зокрема на секційних засіданнях були висвітлені актуальні питання теоретичної, експериментальної, клінічної медицини, гуманітарні та організаційні аспекти медичної і фармацевтичної галузей. Робота кожної секції включала наукову дискусію з обговоренням доповідей і визначенням переможців.

3 квітня 2019 р. на базі кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ (МКМУ «Клінічний пологовий будинок №2» м. Чернівці) була проведена секція «Неонатологія», у якій були представлені результати наукової роботи молодих науковців – аспірантів та лікарів-інтернів неонатологів. Голова секції - д.мед.н., професор Годованець Ю. Д., співголови: д.мед.н., професор Нечитайло Ю. М.; д.мед.н., доцент Ковтюк Н.І., д.мед.н. Бабінцева А.Г.; секретар – к.мед.н., доцент Годованець О. С.

Аспірант кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», лікар-неонатолог відділення інтенсивної терапії новонароджених МКМУ «Клінічний пологовий будинок №2» м. Чернівці А.В. Фрунза представила результати власного наукового дослідження на тему «Гостре пошкодження нирок серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених: стан проблеми на сьогодні». Розкриття теми неонатальної нефро-

логії продовжили інтерни II року навчання з фаху «Неонатологія» (БДМУ) А.В. Бевчик, доповідь «Оцінка діагностичної та прогностичної цінності ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, як маркера гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених при тяжкій перинатальній патології») та О.А. Куц, доповідь «Проблеми верифікації діагнозу гострого пошкодження нирок у передчасно народжених дітей». Лікар-інтерн I року навчання В. Е. Данільченко (Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава) доповіла про результати власних досліджень на тему «Структурно-функціональні зміни головного мозку у передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією». Доповідь лікаря-інтерна II року навчання з фаху «Неонатологія» (БДМУ) П. В. Бабічук була присвячена розкриттю питання на тему: «Внутрішньошлуночкові крововиливи: аспекти діагностики та лікування у передчасно народжених дітей», лікаря-інтерна II року навчання з фаху «Неонатологія» (БДМУ) Х.В. Сташко – на тему: «Неонатальна гіпоглікемія: аспекти етіопатогенезу при перинатальній патології, клінічні прояви, принципи діагностики та корекції». Необхідно відмітити виступ лікаря-інтерна II року навчання з фаху «Неонатологія» (БДМУ) А.П. Словіцької на тему: «Встановлення причинно-наслідкових зв'язків синдрому холестазу у новонароджених», у якому було представлено надзвичайно цікавий клінічний випадок холестазу в новонародженої дитини. Слід зазначити, що усі учасники продемонстрували достатні аналітичні здібності, вміння представляти науковий матеріал, відповідати на запитання та приймати активну участь у дискусії.

За результатами всебічної оцінки доповідей учасників секції I місце було присуджено А.В. Фрунза, II місце – В. Е. Данільченко, III місце – О. А. Куц. Грамоти за оригінальне дослідження отримали: А.В. Бевчик, Х.В. Сташко, А.П. Словіцька, грамоту за найкращу презентацію - П.В. Бабічук.

4 квітня 2019 р. на базі кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ (МКМУ «Клінічний пологовий будинок №2» м. Чернівці) був проведений майстер-клас з неонатології «Сурфактантна терапія: від минулого до майбутнього» під керівництвом к.мед.н. А.Г. Бабінцевої. Було представлено кейс «Респіраторний дистрес-синдром у екстремально передчасно народженої дитини» з демонстрацією відео-матеріалу, а також техніки проведення «класичного» ендотрахеального методу введення препаратів сурфактанту, а також методів «INSURE», «LISA», «MIST». На неонатальних фантомах учасники секції мали змогу відпрацювати практичні навички проведення різних технік введення препаратів сурфактанту передчасно народженим дітям. Активне обговорення серед учасників майстер-класу було під час вирішення клінічних ситуаційних завдань.

Урочисте закриття відбулося в палаці «Академічний». Із успішним проведенням Конгресу учасників привітав ректор університету, професор Т.М. Бойчук, який вручив дипломи переможцям секційних засідань та подяки організаторам заходу. Тарас Миколайович подякував всім учасникам та гостям Конгресу і побажав нових наукових звершень та перемог.

За результатами наукового форуму видано BIMCO JOURNAL (ISSN 2616-5392), до якого увійшли 820 тез доповідей молодих науковців.

Інформацію підготувала:  
д.мед.н. Бабінцева А.Г.



## ЗВІТ УКРАЇНСЬКОЇ ПАЦІЄНТСЬКОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ «РАННІ ПТАШКИ» ПРО ПОЇЗDKУ НА XV З'ЇЗД ПАЦІЄНТСЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЙ ДО М. МЮНХЕН (НІМЕЧЧИНА)

*О. Балясна*

Наприкінці січня успішно пройшла 15-та міжнародна зустріч батьків передчасно народжених дітей від EFCNI (Європейського фонду турботи про новонароджених дітей) у Фрайзингу, що поблизу Мюнхену у Німеччині, в якій взяла участь Українська Асоціація батьків передчасно народжених батьків «Ранні пташки».

У зібранні були присутні близько 100 учасників з 30 країн і 30 організацій з 5 континентів світу задля обміну досвідом та навчання. Цьогорічна зустріч була особливою для України, оскільки під час заходу експонувалася фото-виставка Асоціації «Татусі у фокусі», в якій були представлені фотографії татусів із немовлятами з кількох медичних закладів України. Фото-виставка мала на меті привертати увагу батьків, лікарів та широкого загалу до ролі батька у догляді за новонародженою дитиною, а також, до методу «Кенгуру», зокрема залучення до нього татусів. Виставка фотографій не лише мала успіх і привертала увагу учасників заходу до даної теми, а й матиме продовження своєї подорожі Німеччиною – нас запросили експонувати ці роботи на великому заході навесні.

Під час 3-денного навчання батьківських організацій особливу увагу було приділено Європейським стандартам догляду, які були представлені у Брюсселі наприкінці минулого року. Більше ніж 150 професійних спільнот, 50 пацієнтських організацій з 35 країн долучилися до імплементації стандартів і ці цифри у майбутньому зростатимуть. Бо це перші, уніфіковані, міждисциплінарні стандарти з догляду за новонародженою дитиною, яких нам так бракувало. Від українських професійних спільнот до Стандартів приєдналися Асоціація неонатологів України, Асоціація акушерів-гінекологів, Українська Академія Педіатрії та Асоціація батьків передчасно народжених дітей «Ранні пташки». Засновниками проекту неодноразово зазначалося, що стандарти є у вільному доступі для використання, що адаптація і реалізація стандартів має бути покрокова, із першочерговим визначенням пріоритетних стандартів і тем для кожної країни. В Україні стандарти отримали схвалення експертами – неонатологами при МОЗ, які підтвердили актуальність і важливість вище згаданого документу. Надалі триватиме робота експертів, ініційована Міністерством охорони здоров'я, щодо перекладу, адаптації та поширення стандартів у адаптованому, перекладеному вигляді в Україні. У таку робочу групу увійдуть не лише неонатологи, а й акушери, педіатри анестезіологи та представники Української Асоціації батьків передчасно народжених дітей «Ранні пташки», адже Європейські стандарти є першими стандартами, до розробки яких долучилися пацієнтські організації.

З особливих нових EFCNI цього року є те, що організація, яка мала статус Європейської, виходить на глобальний рівень і окремим проектом

розвитку став GLANCE - the GLobal Alliance for Newborn Care. (Глобальний альянс догляду за новонародженими дітьми). Це надасть змогу будувати мережу батьківських спільнот у цілому світі, обмінюватися досвідом і підтримувати один одного. Як показує досвід, не зважаючи на рівень і достаток країн, проблеми з якими стикаються батьки «ранніх пташок» є подібними, а переживання - дуже схожими. Сема тому ми маємо об'єднуватися для вирішення проблем і прогалин у громадському здоров'ї на глобальному рівні.

Цьогорічна зустріч пацієнтської спільноти мала також особливу задачу – обрати нову Консультативну Раду Фонду EFCNI на наступні 4 роки правління - з 2019 по 2023 рік. І з приємністю інформуємо, що за голосами спільноти було обрано Головою громадської організації «Ранні пташки» Олександром Балясною. Ми тішимся, що Україна увійшла до групи представників, які формуватимуть стратегію розвитку фонду, наступні проекти, наші представники працюватимуть над установчими документами задля найкращого старту життя кожної дитини. Окрім України у Раді є представники Ірландії, Болгарії, Латвії, Португалії, Угорщини, Латвії, Греції, США та Африки.

Під час з'їзду асоціації батьків мали можливість навчатися за обраними напрямками, важливими для кожної з організацій відповідно до рівня розвитку, обмінюватися досвідом між країнами та презентувати свої досягнення. Так, один із вечірніх заходів був присвячений презентаціям Всесвітнього дня передчасно народженої дитини, що відзначається 17 листопада. EFCNI вкотре підтвердила зростання активності у цей день у всіх країнах і подякувала за організацію потужних інформаційних заходів кожній з присутніх представників країн, зокрема Україні.

Серед лекцій та презентацій хотілося б відзначити Др. Лукаса Міледера, з Медичного університету у м. Граз у Австрії, який говорив про важливість симуляційного навчання у відділеннях інтенсивної терапії. Др. Міледер співпрацює із компанією SimCharacters, заснованою неонатологом Йенс Крістіаном Шмідтом, який розробив Поля, передчасно народженого ляльку – симулятора, надаючи можливість студентам та лікарям з усього світу тренувати навички реанімації та стабілізації немовлят у реалістичних умовах критичного стану. Поля – це найбільш реалістична копія 28-тижневого малюка, зростом 37 см і вагою 1 кг. Вперше він був представлений у світі у 2012 році і йому аналогії немає. Наявність подібного симулятора в Україні суттєво покращить рівень надання неонатальної допомоги і кількість врятованих життів, тож працюємо над тим, аби тренінги з використанням симуляційних високотехнологічних манекенів стали можливими і доступними неонатологам. Детальніше почитати про симулятора Поля можна за цим посиланням <http://simcharacters.com/>



Др. Міледер наводив факти про необхідність проходження певної кількості годин симуляційного навчання для машиністів поїздів, перш ніж взяти потяг, тренування на авіасимуляторах для авіації та симуляторів для бійців перед службою, і за аналогією мають бути введені, на його думку, обов'язкові години для команд лікарів, які стабілізують немовлят. Др. Міледер наводив приклад США, де з 250 000 смертей на рік 10% припадає на помилки лікарів, і цю статистику, звісно, можна покращити, якщо розвивати симуляційне тренування та навчання.

У Німеччині з 440 педіатричних відділень лише 61% лікарів проходять симуляційне навчання, тож тема актуальна і потрібна у більш розвинутих і менш розвинутих країнах однаково.

Серед інших тем, які звучали під час зібрання, були теми паліативної допомоги та етичних рішень, роботи із архівами та он-лайн бібліотеками наукових статей, про світові тенденції у роботі з передчасно народженими дітьми.

Ми завжди раді можливості представляти Україну на міжнародній арені, вчитися у колег, де тема пацієнтської підтримки має довшу історію і готові втілювати найкращі кейси в Україні у тісній співпраці з лікарями та державними структурами. Адже ми переконані, що лише у співпраці всіх сторін можливо досягти найкращого результату для здоров'я новонароджених дітей.

**Олександра Баясна**  
Голова ГО Асоціація батьків передчасно народжених дітей «Ранні пташки»  
Засновниця ТМ «Раненько»



---

---

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ  
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ  
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»  
2019 рік**

**Розділи журналу:**

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково-дослідних робіт:
  - Неонатологія;
  - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених;
  - Неонатальна хірургія;
  - Перинатальна медицина;
  - Педіатрія;
  - Медична генетика;
  - Клінічна фармакологія;
  - Фізіологія і патофізіологія;
  - Морфологія і патоморфологія;
  - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
- Післядипломна освіта.
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові статті – до 15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище. Не рекомендується автоматично переносити слова в текстовому редакторі.

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

**До статті додаються:**

- Рукопис статті та реферату статті в роздрукованому вигляді.
- Електронний варіант статті та реферату статті.
- Відомості про автора (співавторів) статті (українською, російською та англійською мовами).
  - Прізвище, Ім'я, По-батькові
  - наукова ступінь, вчене звання
  - місце роботи, посада
  - контактні дані: поштова адреса, контактний номер телефону, e-mail
  - уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID <http://orcid.org/>
  - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
  - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus) (за наявності)
  - електронне фото автора/авторів статті.
- Офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою.
  - Висновок з біоетичної експертизи;
  - Декларація про відсутність / наявність конфлікту інтересів.
  - Декларація про відсутність плагіату.
  - Два екземпляри Договору на передачу невиключного майнового права на використання наукового твору, підписані автором (співавторами).

Форми для заповнення у форматі PDF представлені на офіційному web-сайті журналу <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Структура статті**

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською/російською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovyuk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийняту назву організації, де виконана робота.

2. Розширене резюме: українською, англійською та російською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтер-

вал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

**Важливо!** Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською, російською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується у верхньому правому куті; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу, зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СІ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 30. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015. URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Бібліографічні списки (References) для міжнародних бібліографічних та наукометричних баз даних / систем цитування (Scopus, Web of Science) подаються включаючи всі джерела літератури, при цьому вони повинні бути представлені не тільки мовою оригіналу, але і в латиниці (романським алфавітом).

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

<http://www.slovyuk.ua/services/translit.php>.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: <http://www.translit.ru>.

При складанні пристатейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним із світових стандартів:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://themecraft.net/www/sourceaid.com>

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни змі-

---

---

нює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що поданий рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не представлений для публікації в інші видання. У списку авторів перераховані тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.

Редакція журналу здійснює редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту Open Journal Systems (OJS) з мови оригіналу на англійську та російську мову англомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

#### **Положення про авторські права**

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі;

- пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

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

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

**Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:**

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

**Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:**

+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

**Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»:** 89773.

ВАНКУВЕР СТИЛЬ (VANCOUVER STYLE)

Сфера застосування – медицина та фізичні науки

Цитування в тексті

Ванкувер стиль передбачає використання посилань у тексті роботи щоразу, коли ви цитуєте джерело, будь то парафраз, цитата всередині рядка чи блокова цитата.

**Парафраз.** Не береться в лапки.

**Цитата всередині рядка.** Береться в лапки.

**Блокова цитата** (складається з більше, ніж трьох рядків тексту).

Подається в тексті з нового рядка з абзацу, не береться в лапки.

У тексті з цитованою інформацією необхідно вказати порядковий номер, який також відображається у списку використаних джерел.

Можливі три варіанти позначення цитувань в тексті:

- 1) порядковий номер у круглих дужках: (1);
- 2) порядковий номер у квадратних дужках: [1];
- 3) порядковий надрядковий цифровий індекс:<sup>1</sup>.

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

**Наприклад:**

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс<sup>1</sup>

**Наприклад:**

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження.<sup>2</sup>

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в тексті блокової цитати, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер.

Зазвичай, сторінковий інтервал у внутрішньому текстовому посиланні не зазначається, але за потреби його можна вказати поряд із порядковим номером.

**Наприклад:**

У своєму дослідженні, Джонс (1 с3-4) стверджує ...

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".(1 с23)

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".<sup>1(c23)</sup>

При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер в дужках, через кому або тире. У посиланні не повинно бути пробілів між комами або тире.

**Наприклад:**

Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...

Several recent studies (1,5-7) have suggested that...

Several recent studies<sup>1,5-7</sup> have suggested that...

УПОРЯДКУВАННЯ СПИСКУ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

Список використаних джерел розміщується в кінці роботи на окремій сторінці. Він надає інформацію, необхідну для того, щоб знайти і отримати будь-яке джерело, процитоване в тексті документа. Кожне джерело, процитоване в роботі, має з'явитися у списку використаних джерел. Так само, кожен запис у списку використаних джерел має бути згаданим в тексті роботи.

Назва списку використаних джерел – Посилання. Заголовок вирівнюється по центру.

Джерела нумеруються та організовуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

## Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. опис статті з журналу 1-6 авторів).

Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.» (див. опис статті з журналу 7 і більше авторів).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-124, то в посиланні вказується 123-4.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначати скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англomовні: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup)
- україномовні: [http://dndims.com/upload/files/DSTU\\_3582\\_2013.pdf<sup>1</sup>](http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf<sup>1</sup)

	Схема	Приклад
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6.  Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75.  Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ільченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9.  Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: <a href="http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255">http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255</a>  Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: <a href="http://radio.kpi.ua/article/view">http://radio.kpi.ua/article/view</a>  Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: <a href="http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872">http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872</a> DOI: 10.1177/0363546512458223  Польщикова КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: <a href="http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029">http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029</a> DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.  *якщо не перше	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.  Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с.  Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.

**Матеріал опубліковано з видання:** Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федореч; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»; Українська бібліотечна асоціація. – Київ: УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.  *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p.  Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС;2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33.  Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: <a href="http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&amp;template=#toc">http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&amp;template=#toc</a> DOI: 10.1036/0737302658  Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: <a href="http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820">http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820</a>
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'Brien KA. The philosophical and empirical intersections of Chinese medicine and western medicine [dissertation]. Melbourne, AU; Monash University; 2006. 439 p.  Швачка МТ. Властивості розв'язків стохастичних диференціально-функціональних рівнянь з нескінченною післядією [дисертація]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. 68 с.  Shvachka MT. Vlastyvisiti rozv'язkiv skholastychnykh dyferentsialno-funktsionalnykh rivnian z neskinchenoiu pisljadiieu [dysertatsiia]. Chernivtsi: Cherniv. nats. un-t; 2014. 68 s.
Автореферат чи дисертація (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: <a href="http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0">http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0</a>  Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: <a href="http://www.disslib.org/analitichni-ta-statystichni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html">http://www.disslib.org/analitichni-ta-statystichni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html</a>
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції; Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал.  або  Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50.  Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20.  Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.  Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

**Матеріал опубліковано з видання:** Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	<p>Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД.</p> <p>або</p> <p>Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.</p>	<p>Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: <a href="http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA">http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA</a></p> <p>Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: <a href="http://sit.nuou.org.ua/article/view/37210">http://sit.nuou.org.ua/article/view/37210</a></p> <p>Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: <a href="http://www.abms.org/publications.asp">http://www.abms.org/publications.asp</a></p> <p>Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: <a href="http://icatt.org.ua/proc/">http://icatt.org.ua/proc/</a></p>
Електронний ресурс (веб-сайт)	<p>Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL</p>	<p>Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: <a href="http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/">http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/</a></p> <p>Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: <a href="http://journals.uran.ua/">http://journals.uran.ua/</a></p>
Урядові та технічні звіти (друк)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.</p>	<p>Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4.</p> <p>Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п.</p> <p>Nelin YeN. Vysokovybirni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.</p>
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI</p>	<p>Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: <a href="http://aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129542376">http://aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129542376</a></p> <p>Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: <a href="http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753">http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753</a></p>
Патент	<p>Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації.</p> <p>*вказати країну</p>	<p>Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&amp;D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1.</p> <p>Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10.</p> <p>Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsk botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.</p>

Автор-укладач: Марія Федорець

---

---

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ  
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ  
«НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»  
2019 год**

**Разделы журнала:**

- Организация и перспективы развития перинатальной службы.
- Результаты диссертационных и научно - исследовательских работ:
  - Неонатология
  - Реанимация и интенсивная терапия новорожденных
  - Неонатальная хирургия
  - Перинатальная медицина
  - Педиатрия
  - Медицинская генетика
  - Клиническая фармакология
  - Физиология и патофизиология
  - Морфология и патоморфология
  - Этика, деонтология, перинатальная психология.
- Клинические лекции.
- Аналитические обзорные статьи.
- Новости доказательной медицины.
- Дискуссионный клуб.
- Случаи из практики.
- Рекомендации для внедрения в практику (методические рекомендации, нововведения, информационные письма и т.д.).
- Новости научной жизни (информация о конференции, состоявшиеся и те, что планируются).
- Последипломное образование.
- Очерки об истории специальности.

Для публикации принимаются статьи на украинском, русском и английском языках объемом до 10 страниц (включая таблицы, иллюстрации, резюме, перечень ссылок и т.д.), лекции, обзорные статьи - до 15 страниц, краткие сообщения, рецензии - до 5 страниц, другие материалы (исторические очерки, юбилеи) - 2-3 страницы. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше. Не рекомендуется автоматически переносить слова в текстовом редакторе.

Название файла должно соответствовать фамилии первого автора.

**К статье прилагаются:**

- Рукопись статьи и реферата статьи в распечатанном виде.
  - Электронный вариант статьи и реферата статьи.
  - Сведения об авторе (соавторах) статьи (на русском, украинском и английском языках).
    - Фамилия, Имя, Отчество
    - научная степень, ученое звание
    - место работы, должность
    - контактные данные: почтовый адрес, контактный номер телефона, e-mail
    - унифицированный международный идентификатор субъектов научной деятельности (ученых) ORCID <http://orcid.org/>
    - авторский идентификатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
    - авторский идентификатор Author ID (Scopus) при наличии
    - электронное фото автора / авторов статьи.
  - Официальное направление установленного образца, с визой руководителя учреждения, в котором выполнена работа, заверенное круглой печатью.
    - Вывод о биоэтической экспертизе.
    - Декларация об отсутствии / наличии конфликта интересов.
    - Декларация об отсутствии плагиата.
    - Два экземпляра Договора на передачу неисключительного имущественного права на использование научного произведения, подписанные автором (соавторами).
- Формы для заполнения в формате PDF представлены на официальном web-сайте журнала <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Структура статьи**

1. В заголовке статьи указывают: УДК (универсальный десятичный классификатор), инициалы и фамилия автора (авторов), название статьи; название организации (учебное заведение, НИИ, ЛПУ и т.д.), где выполнена работа, в именительном падеже, с обязательным указанием ведомственной принадлежности; страну, город.

Данный блок информации должен быть представлен на украинском, русском и английском языках. Фамилии авторов целесообразно указывать так, как в предыдущих публикациях или транслитерацией по системе BGN (Board of Geographic Names) <http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>, паспортная транслитерация). Важно указывать официально принятое название организации, где выполнена работа.

2. Расширенное резюме на украинском, русском и английском языках, не более 2 печатных страниц (название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, город, страна и краткая информация о материале рукописи: введение, цель, материалы и методы, результаты исследования, выводы). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше).

Важно! Расширенное авторское резюме статьи является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и наукометрических базах данных, в которых индексируется журнал. Резюме должно излагать только существенные факты работы, по которым читателю должна быть понятна суть проведенного исследования. В соответствии с этим читатель определяет, стоит ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной информации. Тексты резюме должны быть аутентичными.

Опубликованное резюме будет доступно на сайте Open Journal Systems (OJS) и в электронной базе Укра-



---

инского научно-образовательной телекоммуникационной сети «УРАН», которая предоставляет доступ для международных поисковых систем.

3. Ключевые слова: на украинском, русском и английском языках (разделительный знак «;»).

4. Текст статьи должен иметь следующие разделы:

- при публикации результатов оригинальных научных исследований - вступление, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы, перспективы дальнейших исследований, литература (название разделов должно быть выделено жирным шрифтом);

- лекционные статьи - обоснование темы, план, основная часть (общепринятые подходы к представлению материала), заключительная часть;

- обзорные статьи - авторское решение изложения материала, обобщение (или выводы), рекомендации для развития научного направления и/или практической медицины;

- случаи из практики - авторское решение изложения материала.

Буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом упоминании.

5. Таблицы, иллюстрации и графический материал подаются с использованием редакторов WORD с соответствующими ссылками в тексте, их количество должно соответствовать содержанию статьи. Графический материал не должен дублировать материалы таблиц. Графики и схемы не следует перегружать текстовой информацией.

Порядковые номера таблицы указываются в верхнем правом углу; ниже, на следующей строке пишется название таблицы. Порядковый номер рисунка указывается внизу, слева под рисунком. После номера, на той же строке - название рисунка, на следующем - объяснение условных обозначений - цифр, букв и т.п. В подписях к микрофотографиям указывается увеличение и метод окраски.

Цифровые результаты должны быть представлены в международных единицах (СИ). Нельзя употреблять сокращения, которые не являются общепринятыми. Названия фирм, реагентов и оборудования, использованных в работе, подаются в оригинальном написании с уточнением страны производителя.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи указываются цифрой в квадратных скобках; номер ссылки - в списке использованной литературы в порядке их цитирования в тексте. Библиография должна содержать, помимо основных работ, публикации последних 5 лет.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. Автор несет ответственность за правильность представления библиографических данных.

Список литературы печатается на отдельном листе через 1,0 интервал в порядке цитирования в тексте.

Количество цитируемых публикаций в оригинальных статьях не должна превышать 30 литературных источников, в обзорных - 60, в лекциях и других материалах - не более 30. Библиография должна содержать, помимо основных работ, публикации последних 5 лет.

Список литературы должен быть представлен согласно рекомендаций по оформлению ссылок в научных работах по Ванкуверскому стилю (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Библиографические списки (References) для международных библиографических и наукометрических баз данных / систем цитирования (Scopus, Web of Science) подаются включая все источники литературы, при этом они должны быть представлены не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

В романском алфавите для украиноязычных / русскоязычных источников используется следующая структура библиографической ссылки: автор (транслитерация), название статьи (транслитерация) и перевод названия книги или статьи на английский язык (в квадратных скобках), название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Ukrainian, in Russian).

Транслитерация - механическая передача текста и отдельных слов, написанных одной графической системой средствами другой графической системы, при второстепенной роли звуковой точности, то есть передача одной письменности буквами другой.

Пример системы автоматической транслитерации источников на украинском языке на сайте: <http://www.slovnuk.ua/se/rvices/translit.php>

Пример системы автоматической транслитерации источников на русском языке на сайте: <http://www.translit.ru>

Все статьи проходят двойное слепое рецензирование.

Статья должна быть выверена орфографически и стилистически. Редакция оставляет за собой право исправления терминологических и стилистических ошибок, устранения иллюстраций, не имеющих прямого отношения к тексту статьи; сокращения текста статьи.

Статьи, присланные авторам для коррекции, в том числе, при неправильном оформлении списка литературы, необходимо вернуть в редакцию не позднее 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки изменяет предварительную дату её поступления с повторной регистрацией.

Материалы, оформленные с нарушениями требований биоэтической экспертизы, некорректные по содержанию, с грубыми статистическими ошибками, не подлежащими коррекции, возвращаются авторам. В случае отказа в публикации статьи автору отправляется мотивированное письмо. Экземпляр статьи остается в архиве редакции в электронном виде.

Следуя этическим нормам, автор несёт ответственность за то, что представленная рукопись является оригинальным, ранее не опубликованным трудом, и не представлена для публикации в другие издания.

В списке авторов перечислены только те, кто в соответствии с этическими нормами академического сообщества могут считаться авторами.

Редакция журнала осуществляет редактирование и перевод полного текста статьи/ расширенного резюме для сайта Open Journal Systems (OJS) с языка оригинала на английский язык профессиональным переводчиком по индивидуальному заказу автора.

#### **Положение об авторских правах**

**Авторы, публикуются в этом журнале, соглашаются со следующими условиями:**

1. Авторы оставляют за собой право на авторство своей работы и передают журналу право первой публика-

---

---

ции данной работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим лицам свободно распространять опубликованную работу с обязательной ссылкой на авторов оригинальной работы и первой публикации работы в этом журнале.

2. Авторы имеют право заключать самостоятельные дополнительные соглашения по неэксклюзивному распространению работы в том виде, в котором она была опубликована этим журналом (например, размещать работу в электронном хранилище учреждения или публиковать в составе монографии), при условии сохранения ссылки на первую публикацию работы в этом журнале.

3. Политика журнала позволяет и поощряет размещения авторами в сети Интернет (например, в хранилищах учреждений или на личных веб-сайтах) рукописи работы (препринта) как до подачи данной рукописи в редакцию, так и во время её редакционной обработки, поскольку это способствует продуктивной научной дискуссии и положительно сказывается на оперативности и динамике цитирования опубликованной работы (див. The Effect of Open Access).

Авторы статьи несут персональную ответственность за раскрытие всех финансовых и личных отношений с учётом вероятного конфликта интересов.

При подаче статьи указываются:

- источники поддержки работы, в т.ч. имена спонсоров, а также объяснения роли данных источников, если таковые имеются (составление дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, составление отчёта и принятие решения о представлении материала для публикации) либо заявление о том, что источников поддержки не было либо они не принимали такого участия;

- пояснение характера и степени доступа авторов к результатам публикуемых исследований, в т.ч., является ли доступ постоянным.

Публикационная этика журнала соответствует положению «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, подготовке и редактированию биомедицинских публикаций» Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

После выхода номера журнала автор статьи или авторский коллектив (по первому автору) получает 1 экземпляр журнала почтовым переводом.

**Электронная версия номеров журнала представлена на официальном web-сайте:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Материалы для публикации и сопроводительные документы подаются на официальный сайт журнала:**

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua).

**Контактный телефон ответственного редактора web-сайта журнала:**

+38 (050) 5606138 Годованец Алексей Сергеевич

**Переписка по вопросам издательской деятельности:**

**Контактный адрес:**

Проф. Годованец Ю.Д.

Журнал «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

Театральная площадь, 2; г.Черновцы, 58002. Украина

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

**Контактный телефон:** +38 (050) 6189959

**Подписной индекс журнала «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»:** 89773.

---

---

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT  
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL  
«NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE»  
2019**

**Chapters of the journal:**

- Organization and the prospects of perinatal aid development in Ukraine
  - Results of theses and scientific-research works:
    - Neonatology
    - Resuscitation and intensive care of newborns
    - Neonatal surgery
    - Perinatal medicine
    - Pediatrics
    - Medical genetics
    - Clinical pharmacology
    - Physiology and pathophysiology
    - Pathomorphology
    - Ethics, deontology, perinatal psychology
  - Clinical lectures
  - Review articles
  - News of evidence-based medicine=
- Discussion club
- Practical cases
  - Recommendations to be fulfilled in practical work: methodical guidelines, innovations, information letters.
  - News of scientific life (information on the conferences already held and those will be held in the following half-year).
  - Postgraduate education of physicians
  - Essays on the history of the specialty.

Articles accepted for publication in English, Ukrainian and Russian should be up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, a list of references, etc.), lectures, reviews - up to 15 pages, brief reports, review articles - up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) - 2-3 pages. Times New Roman, 12 pt, spacing - 1.5; margins - 2.0 cm in Word versions 7.0 and higher. Hyphenation is not recommended in the text editor.

The file name should correspond to the name of the first author.

**The article is supplied with:**

- The manuscript of the article and the abstract of the article in printed form.
- Electronic version of the article and abstract of the article.
- Information about the author (co-authors) of the article (in Russian, Ukrainian and English).
  - Full Name
  - academic degree, academic rank
  - place of work, position
  - contact details: postal address, contact phone number, e-mail
  - provides an identifier for individuals to use with their name as they engage in research, scholarship, and innovation activities ORCID <http://orcid.org/>
  - author's identifier Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
  - author's identifier Author ID (Scopus) if available
  - electronic photo of the author / authors of the article.
- Official letter of referral according to the standard with the signature of the manager of the establishment where the work was conducted certified by a round stamp affixed.
  - Conclusion on bioethical expertise.
  - Declaration of absence / presence of a conflict of interest.
  - Declaration on the absence of plagiarism.
  - Two copies of the Agreement for the transfer of a non-exclusive property right to use a scientific work, signed by the author (co-authors).

Forms for filling in the PDF format are available on the official web-site of the journal (<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>)

**Structure of the article**

1. The title of the article includes: UDC (universal decimal classifier), initials and author's surname (authors'), the title itself, name of the establishment (educational institution, scientific-research institute, therapeutic-preventive establishments etc.) where the work was performed, town/city, country.

This block should be presented in Ukrainian, Russian and English. Authors' names should correspond to their previous publications or according to BGN system (Board of Geographic Names) <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian and Russian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval – 1,5; margins –2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian

---

---

scientific-educational telecommunication network “URAN” offering access for international search engine.

3. Key words: in English, Ukrainian and Russian (separation mark ";").

4. The text of the article should contain the following parts:

when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (SI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

References are printed on a separate sheet of paper with 1,0 interval in order of their citing in the text.

Number of publications cited in the original papers should not exceed 30 sources, in review articles – 60, lectures and other materials - no more than 30. The bibliography should contain, in addition to major works, the publication of the last 5 years.

The list of bibliographic sources is supplied according to (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

References for international bibliographic and scientometric data bases/ citing systems (Scopus, Web of Science) are presented including all the literary sources, and they should be written both in original language and Latin (Roman alphabet).

The following structure of references is used for Ukrainian/Russian sources in Roman alphabet: author (transliteration), title of the article (transliteration) and translation of a book or article in English (in square brackets), the name of the source (transliteration), initial data in digital format, indication of the language the article is written in brackets (in Ukrainian, in Russian).

Transliteration is a mechanical presentation of the text and separate words written by means of one graphic system by means of another graphic system, when sound intelligibility is of minor importance, that is, one script is presented by the symbols of another one.

The system of automatic transliteration of sources in the Ukrainian language is found on the site: <http://www.slovnnyk.ua/sevices/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

### **Regulations concerning copyright**

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

---

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

**Electronic version of the journal available on the official web-site:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:** <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua).

**Contact phone number of the editor-in-chief of web-site:** +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

**Correspondence concerning publishing activities:**

**Mailing address:**

Hodovanets Yulia, MD, Professor

Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

**E-mail:** [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

**Contact phone:** +38 (050) 6189959

**Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»:** 89773.

---

---

Коректор літературного тексту - Стахова Т.С.  
Редагування бібліографічних посилань - Ширенкова А.О.  
Редагування англійського тексту – Пятчанин Ю.С.  
Дизайн та комп'ютерна верстка – Вашуленко Н.П.

Усі статті рецензовані.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.  
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу правовласників

Підписано до друку 26.06.2019

Формат 64x90/9. Папір офсетний Гарнітура TIMES NEW ROMAN.  
Друк офсетний.

Ум-друк. арк. 17.0  
Тираж 1 700 пр.  
Вартість журналу 55 грн.