



ISSN 2226-1230

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Т. III, № 2(8), 2013



Буковинський державний медичний університет МОЗ України
Асоціація неонатологів України



Том III, №2(8), 2013

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал
Видається з 2011 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №18106-6906 від 2.09.2011 р.

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

НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА
медицинский научно-практический журнал

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
medical scientific journal

ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.м.н., професор, завідувач відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», заслужений лікар України

Бойчук Тарас Миколайович – д.м.н., професор, ректор ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України»

Заступники головного редактора:

Івашук О.І. – д.м.н., професор, проректор з наукової роботи та міжнародних відносин ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України»

Годованець Ю.Д. – д.м.н., професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України», член Правління Асоціації неонатологів України

Наукові консультанти:

Антипкін Ю.Г. – академік НАМН України, д.м.н., професор, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Резніков О.Г. – член-кореспондент НАН, академік НАМН України, д.м.н., професор, завідувач відділом ендокринології репродукції і адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Гречанина О.Я. – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ «Харківський державний медичний університет МОЗ України»

Подольський В.В. – д.м.н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Шуцько Є.Є. – д.м.н., професор, завідувач кафедри неонатології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний неонатолог МОЗ України

Горбатюк О.М. – д.м.н., професор кафедри дитячої хірургії НМАПО ім. П.Л. Шупика

Задорожна Т.Д. – д.м.н., професор, завідувач лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Наукові редактори розділів журналу:

неонатологія – **Клименко Т.М.**, д.м.н., професор

неонатальна хірургія – **Лосєв О.О.**, д.м.н., професор

акушерство та гінекологія – **Юзько О.М.**, д.м.н., професор

пренатальна діагностика – **Лук'янова І.С.**, д.м.н., професор

педіатрія – **Нечитайло Ю.М.**, д.м.н., професор

медична генетика – **Горовенко Н.Г.**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор

клінічна фармакологія, патофізіологія – **Ципкун А.Г.**, д.м.н., професор

патоморфологія – **Давиденко І.С.**, д.м.н., професор

етика, деонтологія, перинатальна психологія – **Чебан В.І.**, д.м.н., професор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Батман Ю.А. (м. Донецьк, Україна)
Добрянський Д.О. (м. Львів, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Коржинський Ю.С. (м. Львів, Україна)
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)
Терещенко А.В. (м. Київ, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Журило І.П. (м. Донецьк, Україна)
Кірсев С.С. (м. Запоріжжя, Україна)
Караваєва С.О. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Кривченя Д.Ю. (м. Київ, Україна)
Лосев О.О. (м. Одеса, Україна)
Немілова Т.К. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)
Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)
Венцківський Б.М. (м. Київ, Україна)

Воробйова І.І. (м. Київ, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Грищенко О.В. (м. Харків, Україна)
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)
Дубоссарська З.М. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Жук С.І. (м. Київ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)
Папіташвілі О.М. (м. Тбілісі, Грузія)
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Сімрок В.В. (м. Луганськ, Україна)
Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Хомасурідзе А.Г. (м. Тбілісі, Грузія)
Чайка В.К. (м. Донецьк, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)
Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)
Осташко С.І. (м. Київ, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сорокман Т.В. (м. Чернівці, Україна)

Третьякова О.С. (м. Сімферополь, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Шкробанець І.Д. (м. Чернівці, 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)
Тимченко О.І. (м. Київ, Україна)

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Геліашвілі Т.Є. (м. Тбілісі, Грузія)
Геруш І.В. (м. Чернівці, Україна)
Гоженко А.І. (м. Одеса, Україна)
Заморський І.І. (м. Чернівці, Україна)
Мислицький В.Ф. (м. Чернівці, Україна)
Роговий Ю.Є. (м. Чернівці, Україна)
Ткачук С.С. (м. Чернівці, Україна)
Ходоровський Г.І. (м. Чернівці, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Ахтемійчук Ю.Т. (м. Чернівці, Україна)
Макар Б.Г. (м. Чернівці, Україна)
Марковський В.Д. (м. Харків, Україна)
Ситнікова В.О. (м. Одеса, Україна)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Воробйова О.В. (м. Донецьк, Україна)
Жданович О.І. (м. Київ, Україна)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Коломійченко Т.В. (м. Київ, Україна)
Лінчевський Г.Л. (м. Донецьк, Україна)
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)
Пясецька Н.М. (м. Київ, Україна)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Суліма О.Г. (м. Київ, Україна)
Тіщенко В.А. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Шевченко Л.І. (м. Київ, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)
Гончар В.В. (м. Київ, Україна)

Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Пругула В.П. (м. Київ, Україна)
Руденко Є.О. (м. Київ, Україна)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Андрієць О.А. (м. Чернівці, Україна)
Астахов В.М. (м. Донецьк, Україна)
Венцківська І.Б. (м. Київ, Україна)
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)
Іванов І.І. (м. Сімферополь, Україна)
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)
Макарчук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Подольський В.В. (м. Київ, Україна)
Тучкіна І.О. (м. Харків, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Безкаравайний Б.О. (м. Луганськ, Україна)
Поліщук М.І. (м. Чернівці, Україна)
Сухарева Г.Є. (м. Сімферополь, Україна)
Траверсе Г.М. (м. Полтава, Україна)

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Косуба Р.Б. (м. Чернівці, Україна)
Регада М.С. (м. Львів, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Решетнікова О.С. (м. Луганськ, Україна)
Сорокіна І.В. (м. Харків, Україна)

*Рекомендовано Вченою радою Буковинського державного медичного університету МОЗ України
Протокол №9 від 23 травня 2013 року*

ВИДАВЦІ

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

РЕДАКЦІЯ

Товариство з обмеженою відповідальністю «РА «Дольче Віта»,
директор Шейко Ірина Петрівна

Адреса: м. Київ, вул. Нагорна 25-27, оф. 803
код ЄДРПОУ 37905676

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ІПН 379056726511

Контактний телефон: +38 (044) 3313822

e-mail: neonatologya@mail.ru

Розрахунковий рахунок 26001060743841 в КГРУ ПАТ «КБ «Приват Банк», МФО 321842

Передплатний індекс: 89773.

Вартість передплати на 2013 рік – 220 грн. 00 коп.

Адреса для листування: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, Буковинський державний
медичний університет, д.м.н., професору Годованець Ю.Д.

Контактні телефони: +38(050)6189959; +38(063)3235718

E-mail: godovanets.yul@yandex.ru; neonatology@bsmu.edu.ua

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті: <http://www.bsmu.edu.ua/>; <http://www.neonatology.com.ua/>,
<http://neonatology.com.ua>

Усі статті рецензовані. Розмноження та копіювання опублікованих матеріалів допускається лише з письмового дозволу редакції.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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



Шановні читачі, дорогі лікарі!

Сердечно вітаємо Вас із Днем медичного працівника, із нашим професійним святом!

Колектив журналу прикладає усіх зусиль для того, щоб праця лікарів перинатальної медицини мала надійне наукове підґрунтя, була достойним прикладом розвитку та впровадження сучасних технологій надання допомоги матерям та дітям в галузі охорони здоров'я України. Ми вдячні Вам за увагу до нашого журналу, за розуміння і підтримку.

Ваш досвід роботи з питань організації та впровадження Концепції Національного Проекту «Нове життя. Нова якість охорони материнства та дитинства» має суттєве значення, відіграє неабияку роль у формуванні єдиного погляду розвитку перинатальної допомоги в Україні.

Шановні лікарі, Ваші руки дарують нове життя, вселяють віру у зцілення важких пацієнтів! Переконані, що Ваша відданість справі, професійний досвід та глибокі знання завжди будуть поєднуватися із щирим співчуттям до людей, милосердям і високою відповідальністю за здоров'я наступних поколінь.

У святковий день Медичного працівника щиро вітаємо Вас з професійним святом! Зичимо здоров'я, здійснення заповітних мрій, оптимізму й нових досягнень! Нехай життя дарує Вам спокій та добро, тепло й щастя у ваших оселях! Нехай завжди сяють Вам вдячні очі батьків за збережене життя дітей!

**Головний редактор,
Президент Асоціації
неонатологів України,
доктор медичних наук, професор
Тетяна Костянтинівна Знаменська**

**Головний редактор,
Ректор Буковинського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор
Тарас Миколайович Бойчук**

**АНОНС НАУКОВО-ПРАКТИЧНИХ КОНФЕРЕНЦІЙ 2013 РОКУ
(ЗГІДНО «РЕЄСТРУ КОНГРЕСІВ, СИМПОЗІУМІВ,
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИХ КОНФЕРЕНЦІЙ І ПЛЕНУМІВ» МОЗ УКРАЇНИ
ТА НАМН УКРАЇНИ 2013 РОКУ)**

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я МОЛОДІ»**

24 – 25 жовтня 2013 р.

м. Чернівці

Інформаційне повідомлення №1
(детально ст. 144)



**НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«ЯКІСТЬ І БЕЗПЕКА МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ:
ПИТАННЯ, РЕАЛЬНІСТЬ І СТРАТЕГІЯ РОЗВИТКУ»**

7-8 листопада 2013 р.

м. Полтава

Інформаційне повідомлення №1
(детально ст. 141)



ЗМІСТ

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

<i>Є.С.Шунько, О.Т.Лакша, Ю.Ю.Краснова</i> ПИТАННЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ПІДГОТОВКИ ЛІКАРІВ НЕОНАТОЛОГІВ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ – ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ.....	6
<i>В.К. Чайка, Ю.А. Батман</i> ОПЫТ РАБОТЫ ДОНЕЦКОГО РЕГИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА.....	13
<i>Шкробанець І.Д., Ластівка І.В., Поліщук М.І., Годованець Ю.Д.</i> ПРОБЛЕМИ ОРФАННИХ ХВОРОБ.....	19
<i>О. С. Яблонь, Д. Ю. Власенко, Т.І. Антонець, О. А. Моравська, Н.М. Любаренко, К. Т. Берцун, Д. П. Сергета</i> НАШ ДОСВІД У ВИРІШЕННІ ПРОБЛЕМНИХ ПИТАНЬ ЗБЕРЕЖЕННЯ ЖИТТЯ І ЗДОРОВ'Я НАДЗВИЧАЙНО НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ.....	25

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

НЕОНАТОЛОГІЯ

<i>Т.К. Знаменська, Л.Г. Кирилова, В.Б. Швейкіна</i> ДІАГНОСТИКА ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ.....	31
<i>А.С. Ліхачова, І. І. Редько, А. М. Зосимов</i> ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ІНФЕКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	40

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ

<i>И.П. Журило, Г.А. Сопов, А.М. Моисеев, В.К. Литовка, М.В. Вакуленко, Т.И. Иващенко, В.П. Перунский</i> ВРОЖДЕННАЯ ЛОБАРНАЯ ЭМФИЗЕМА.....	44
<i>О.В. Спaxi</i> АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНОГО ГІПЕРТРОФІЧНОГО ПІЛОРОСТЕНОЗУ.....	50
<i>І.О. Македонський</i> ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ НЕЙРОГЕННИХ ПОРУШЕНЬ СЕЧОВИПУСКАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З АНОРЕКТАЛЬНИМИ АНОМАЛІЯМИ ТА ІЗ СУПУТНЬОЮ ВНУТРІШНЬОХРЕБЕТНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....	53

ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

<i>А.М.Бербець</i> ГОРМОНАЛЬНІ РЕАКЦІЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ У РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ.....	58
<i>О.П. Гнатко, Н.Г. Скурятіна, О.А. Кравченко</i> ГІСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПІЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ.....	62
<i>А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, Р.В. Кормуш, Т.Г. Фармазей</i> ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ	67

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

<i>М.Л. Аряєв, Н. В. Котова</i> ВРОДЖЕНА ІНФЕКЦІЯ, СПРИЧИНЕНА ВІРУСОМ VARICELLA-ZOSTER.....	71
<i>А.Г.Ципкун</i> ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖЕНОСТІ. ЧАСТИНА ІІ: МЕТАБОЛІЗМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	75

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

- Ю.С. Коржинський*
СКІЛЬКИ КИСНЮ ПОТРІБНО? НОВА ПАРАДИГМА ПЕРВИННОЇ РЕАНІМАЦІЇ
НОВОНАРОДЖЕНИХ..... 79
- З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская*
АНТИФОСФОЛИПІДНИЙ СИНДРОМ КАК ПРИЧИНА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... 84

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

- Simon Ascher, BS, P. Brian Smith, MD, MPH, MHS, Daniel K. Benjamin Jr., MD, PhD, MPH*
SAFETY OF MICAFUNGIN IN INFANTS: INSIGHTS INTO OPTIMAL DOSING
БЕЗПЕКА МІКАФУНГІНУ У ДІТЕЙ: ПОГЛЯД НА ОПТИМАЛЬНЕ ДОЗУВАННЯ..... 89
- О.О. Лошак, Л.В. Язикова, Т.В. Петрицюк, Счастлива В.О., Білявська Т.О.*
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОФІЛАКТИКУ ГІПОГАЛАКТІЇ..... 99
- Т.К. Знаменська, Л.И. Шевченко, О.А. Лошак, А.А. Писарев, Л.В. Язикова, Т.В. Петрицюк*
НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ІНФЕКЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ
ВІД МАТЕРІВ З БАКТЕРІАЛЬНО-ВІРУСНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ..... 101
- Г.В. Богданова, Л.А. Юсюк, Ю.В. Тресницька*
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «СИНАГИС» С ЦЕЛЬЮ ПАССИВНОЙ
ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В СУМСКОЙ ОБЛАСТИ..... 107
- О.О. Лошак, Л.В. Язикова, О.О. Язиков, Т.В. Петрицюк*
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОБІОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЯК ЗАСІБ АДАПТАЦІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД
ЖІНОК З БАКТЕРІАЛЬНО-ВІРУСНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ 112

ДИСКУСІЙНИЙ КЛУБ

- О.О. Ріга*
ВІДКРИТІ ПИТАННЯ КАТАМНЕСТИЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ
ЗА НОВОНАРОДЖЕНИМИ ГРУП РИЗИКУ. ЧАСТИНА I..... 118

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ

- Н. В. Котова*
ПЕРЕЛІК ПОСЛУГ НЕОНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ НА II–III РІВНІ ДІТЯМ, НАРОДЖЕНИМ
ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ МАТЕРЯМИ..... 125

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

- Г.В. Ващилін, Л.А. Гагаловська, М.М. Гнатів, Н.Г. Тандура, Т.Д. Загорулько, Л.М. Зайцева,
Ж.І. Мартинюк, О.О. Костюк*
ВРОДЖЕНА КРАСНУХА – ЗНАЙОМИЙ НЕЗНАЙОМЕЦЬ (ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ)..... 132
- Власова О.В., Колюбакіна Л.В., Крецу Н.М.*
МНОЖИННІ РАБДОМІОМИ СЕРЦЯ (ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ)..... 136

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА ЛІКАРІВ

- Ю.В. Будаев, О.И. Годованец, Е.Б. Ваколюк, С.В. Костенюк*
ФОРМИРОВАНИЕ ДИАЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕНИЯ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ
ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ..... 138

НОВИНИ НАУКОВОГО ЖИТТЯ

- НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «ЯКІСТЬ І БЕЗПЕКА
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ: ПИТАННЯ, РЕАЛЬНІСТЬ
І СТРАТЕГІЯ РОЗВИТКУ»..... 141
- НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я МОЛОДІ»..... 144

АРХІВ КОНФЕРЕНЦІЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ» 11 ДЕКАБРЯ 2012 Г. (Г. ЕРЕВАН, РЕСПУБЛИКА АРМЕНИЯ).....146

СТОРІНКИ З ІСТОРІЇ СПЕЦІАЛЬНОСТІ

СУЛИМА ОЛЕНА ГРИГОРІВНА ДОКТОР МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОР, ПОЧЕСНИЙ ПРЕЗИДЕНТ
АСОЦІАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ, ГОЛОВНИЙ НЕОНАТОЛОГ
МОЗ УКРАЇНИ 1992- 2004 рр.....148

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛІ
«НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»151

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

УДК: 614.252:378.018.46

*Є.Є.Шунько, О.Т.Лакша,
Ю.Ю.Краснова*

Національна медична академія
післядипломної освіти
імені П.Л.Шупика МОЗ України
(м.Київ, Україна)

ПИТАННЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ПІДГОТОВКИ ЛІКАРІВ НЕОНАТОЛОГІВ
НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ – ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ЯКОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ

Ключові слова: *післядипломна підготовка, лікарі-неонатологи, безперервна освіта, стандарти навчання*

Резюме. *У статті розглянуті питання розробки і впровадження нових технологій післядипломної освіти, показана важливість відповідності навчальних планів і програм підготовки спеціалістів неонатологів стандартам Європейського союзу медичних фахівців. Для забезпечення якості надання медичної допомоги новонародженим необхідно спрямувати зусилля на підвищення ефективності навчання, впровадження моніторингу якості медичної допомоги дітям та матерям на державному рівні. Важливим є безперервна післядипломна освіта.*

Забезпечення високих стандартів допомоги матерям та новонародженим є надзвичайно важливим напрямком покращення стану здоров'я та якості життя дітей. Для цього важливе значення має розробка та впровадження нових технологій післядипломної освіти, зокрема лікарів неонатологів, акушерів-гінекологів, педіатрів.

Якість та ефективність медичної допомоги новонародженим визначається кадровим забезпеченням, матеріально-технічним оснащенням медичного закладу, безперервним професійним розвитком лікарів та медичних сестер. Впровадження в Україні світових стандартів організації та забезпечення перинатальної та неонатальної допомоги потребує відповідної післядипломної підготовки медичного персоналу. Важливе значення має базовий рівень професійної освіти, володіння практичними навичками медичної допомоги, мотивація для навчання, доступність до різних технологій освіти.

На сьогодні рівень забезпеченості кадрами лікарів неонатологів в областях України становить в середньому 75-80%, в окремих областях забезпеченість кадрами лікарів неонатологів становить лише 60-65%, що є вкрай незадовільним та унеможливує надання кваліфікованої медичної допомоги новонародженим, що негативно впливає як на якість надання медичної допомоги, так і на показники неонатальної та малюкової смертності.

Спеціальність лікар педіатр-неонатолог

введена в колишньому Радянському Союзі в 1987 році. Сучасна неонатологія є відносно молодою медичною наукою, яка досить швидко розвивається завдяки впровадженню високотехнологічної та високоартісної допомоги новонародженим. Сучасні технології та значні матеріальні ресурси, які дозволили покращити результати медичної допомоги новонародженим, що потребують невідкладної допомоги після народження, свідчать про перспективність подальших витрат на практичну та наукову неонатологію і перинатологію як галузь довгострокових інвестицій у здоров'я нації.

На сьогодні практична неонатологія включає як спостереження за здоровими новонародженими, так і інтенсивну терапію дітей з малою та дуже малою масою при народженні, новонароджених з вадами розвитку та іншою перинатальною патологією. Це й різноманітні методи дихальної підтримки – від кисневої терапії, CPAP, неінвазивної та традиційної ШВЛ до високочастотної осциляторної вентиляції; парентеральне харчування, складна діагностика з встановленням діагнозу і вчасною корекцією виявлених проблем.

Разом з тим, актуальними залишаються проблеми підготовки кваліфікованих медичних кадрів, здатних надавати невідкладну допомогу, проводити інтенсивну терапію та виходження дітей з дуже малою масою тіла, ефективно працювати з обладнанням згідно сучасних технологій, давати оцінку та прогноз стану дитини з тяжкою перинатальною

патологією. Недостатня підготовка кадрів призводить до неповного використання всього арсеналу сучасних можливостей і зменшення ефективності результатів лікування і виходжування новонароджених. Саме тому важливою складовою реформування системи медичної допомоги дітям та матерям є безперервна професійна післядипломна освіта.

Перша в Україні кафедра неонатології Київського інституту удосконалення лікарів (нині НМАПО імені П.Л.Шупика) створена в лютому 1977 року (завідувач кафедри в 1977-1996 рр. – проф. Катоніна С.П.). У 1978 році створена друга кафедра неонатології, яку очолила проф. Ліхачова А.С., Харківського інституту удосконалення лікарів (ХМАПО). З 1977 року кафедри неонатології проводять підвищення кваліфікації для лікарів-педіатрів-неонатологів, лікарів педіатрів, дитячих анестезіологів, акушерів-гінекологів. Навчання лікарів інтернів за спеціальністю «неонатологія» здійснюється з 1993 року, в 1995 році введено цикли спеціалізації з неонатології. Підготовка студентів та лікарів післядипломної освіти з неонатології здійснюється у таких ВДНЗ України, як: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Буковинський державний медичний університет, Вінницький національний медичний університет імені М.Пирогова, Донецький національний медичний університет імені М.Горького, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Одеський національний медичний університет, Дніпропетровська державна медична академія, Українська медична стоматологічна академія. Значний вклад у наукове та практичне забезпечення розвитку неонатології в Україні належить ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України».

Сьогодні неонатологія є високотехнічною та швидко прогресуючою галуззю педіатрії, що визнана як незалежна спеціальність у більшості європейських країнах. У різних країнах форма і тривалість навчання, так само як процес акредитації навчальних центрів і моніторингу якості навчання, помітно відрізняється. У 2007 році Педіатричною секцією Європейського союзу медичних фахівців та Європейською асоціацією неонатологів розроблено програму підготовки з неонатології відповідно до сучасних стандартів. Тривалість навчальної програми становить 2 роки.

Одним із завдань Європейського союзу медичних фахівців (UEMS) і Європейської конфедерації педіатрів (CESP), що зараз на-

зивається педіатричною секцією UEMS, є просування навчальних програм відповідної якості у всіх країнах членах Європейського союзу. У зв'язку із швидкою інтеграцією цих країн лікарі можуть вільно практикувати на всій території Європейського союзу. Тому першочерговим для збереження стандартів надання допомоги пацієнтам, є адекватне навчання лікарів у кожній країні.

Зміст навчальних програм з неонатології

Навчання має забезпечити лікаря неонатолога необхідними теоретичними знаннями, практичними навичками і настановами для надання високоякісної неонатальної допомоги.

Теоретичні знання включають такі питання:

- Перинатальна епідеміологія: визначення народження і смерті, рівень смертності й захворюваності в перинатальний період, фактори, що впливають на смертність і захворюваність.

- Патолофізіологія плода: період внутрішньоутробного розвитку плода, вплив несприятливих факторів під час вагітності на плід, зокрема стан здоров'я матері, допологова кровотеча, передчасні пологи. Виявлення аномалій плода і проведення сумісного перинатального консультування.

- Фізіологія постнатальної адаптації: дихальні, серцево-судинні та інші фізіологічні зміни при народженні. Розвиток систем органів. Фізіологія грудного вигодовування.

- Патолофізіологія недоношеності: розвиток дихальної системи, патолофізіологія дихальних розладів, недостатність сурфактанту. Серцево-судинні проблеми, включаючи відкриту артеріальну протоку і персистуючу легенеvu гіпертензію. Розвиток шлунково-кишкового тракту і вигодовування, дозрівання сечовидільної системи і баланс рідини. Неврологічні проблеми, внутрішньошлункові крововиливи і перивентрикулярна лейкомаляція.

- Патолофізіологія станів, характерних для недоношених і доношених новонароджених: природжені вади розвитку, їх ведення. Перинатальна гіпоксія і наслідки гіпоксії, ішемія. Метаболічна адаптація до постнатального життя. Природжені метаболічні порушення, включаючи скринінгові програми для їх виявлення. Імунітет новонароджених, патогенез перинатальних/неонатальних інфекцій.

- Фармакологія в перинатальний/неонатальний період: фармакокінетика у доноше-

них і недоношених новонароджених, токсичність і взаємодія ліків; вплив медикаментів, які застосовують матері, на стан новонародженого; ефекти наркозалежності матері на плід і новонародженого, виділення ліків з грудним молоком.

- Принципи неонатологічної допомоги: теорія і організація реанімації та інтенсивної терапії новонароджених. Дихальна підтримка і штучна вентиляція, ендотрахеальна інтубація, дихальна підтримка СРАР. Ведення ускладнень і віддалені наслідки тривалої вентиляції в новонароджених. Серцево-судинна підтримка, оцінка серцево-судинної системи і відкритої артеріальної протоки. Постнатальний ріст, грудне вигодовування, склад і використання молочних сумішей і збагачувачів грудного молока для недоношених. Парентеральне харчування, призначення, використання і показання. Оцінка, діагностика і ведення важких захворювань шлунково-кишкового тракту. Шкіра новонароджених і тепловий захист. Оцінка балансу рідини і харчових потреб. Оцінка мінералізації кісток. Оцінка структурного і функціонального стану мозку з використанням клінічного огляду і спеціальних досліджень. Прогноз неврологічних порушень, скринінг недоношених і немовлят групи ризику на ретинопатію і втрату слуху. Діагностика і оцінка природжених вад і дизморфій. Дослідження при підозрі на вроджені порушення метаболізму. Використання генетичних досліджень і діагностична допомога. Рутинна допомога новонародженим, пов'язана з жовтяницею, грудним вигодовуванням, інфекціями. Скринінг хвороб новонароджених за допомогою огляду і досліджень. Ранні, проміжні і віддалені наслідки неонатальних і перинатальних втручань, етичні питання неонатальної допомоги.

- Подальше спостереження новонароджених групи ризику: наслідки пов'язані з перинатальними групами високого ризику (наприклад, недоношеність, затримка розвитку плода, гіпоксія в пологах), діагностика і консультування, пов'язані з церебральним паралічем, порушеннями зору і слуху, хронічними респіраторними проблемами і розуміння важливості інших нейрокогнітивних наслідків.

- Етичні питання та законодавча база: національні і європейські практики, державні стандарти перинатальної та неонатальної допомоги, стандарти медико-соціальної реабілітації.

Лікарі неонатологи повинні отримати необхідний практичний досвід та володіти прак-

тичними навичками з реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, виходжування глибоконедоношених дітей, діагностики, методів обстеження та лікування новонароджених.

Практичні навички: реанімація новонароджених, інтубація трахеї, самостійне дихання під постійним позитивним тиском, штучна вентиляція легень. Встановлення артеріальних катетерів (пуповинні і периферичні), забезпечення внутрішньовенної інфузії і внутрішньовенних ліній. Переливання крові і замінне переливання крові, дренажування плевральної порожнини при пневмотораксі, люмбальна та шлуночкова пункція. Проведення парентерального харчування, зондового харчування, виходжування глибоконедоношених дітей в інкубаторах. Фототерапія.

Діагностика: Інтерпретація радіологічних досліджень грудної клітки і органів черевної порожнини новонароджених. Значення спеціалізованих досліджень, наприклад МРТ, комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження нервової системи, органів черевної порожнини, кульшових суглобів. Призначення та інтерпретація лабораторних і мікробіологічних досліджень. Використання та інтерпретація результатів ЕЕГ, нейром'язових електрофізіологічних тестів. Скринінг, ультразвукову діагностику за показаннями, скринінг слуху в новонароджених проводить лікар неонатолог, який пройшов відповідну підготовку.

Клінічна практика: клінічний огляд хворих і здорових новонароджених, призначення необхідного обстеження та лікування новонароджених і недоношених дітей, розпізнавання специфічних неонатальних проблем, включаючи деформації і мальформації, оцінка гестаційного віку. Оцінка розвитку і неврологічного статусу немовлят і недоношених дітей з малою масою тіла при народженні (спільно з лікарем неврологом дитячим).

Спілкування: спілкування і консультування, включаючи відповідний підхід до знервованих батьків і батьків померлих дітей, користування результатами патологоанатомічних досліджень. Робота з медичним персоналом і забезпечення командного підходу. Співпраця і консультування з іншими спеціалістами.

Технології: лікарі неонатологи повинні розуміти основи механічної і електричної функцій джерел променевого тепла, інкубаторів, апаратів ШВЛ, контрольно-слідкуючої апаратури.

Організація відділення: лікарі неонатологи мають продемонструвати навички забезпечення клінічного циклу, забезпечувати

адміністративні обов'язки, необхідні в неонатальному відділенні, організувати і проводити перинатальні консилиуми, зустрічі у відділенні та клінічні консилиуми.

Транспортування новонароджених: неонатологи повинні мати компетенцію транспортувати хворих новонароджених, навчити інших забезпечувати транспортування.

Лікар неонатолог має бути підготовленим і залучатись до навчальної активності, включаючи навчальні програми для лікарів і медсестер. Важливе значення для професійної діяльності має особистий розвиток лікаря неонатолога. Лікар неонатолог є лідером у клінічній команді при проведенні реанімації дитини при народженні; багато неонатологів беруть на себе важливу керівну функцію при навчанні навичкам реанімації та стабілізації стану новонародженої дитини. Лікар неонатолог бере участь в перинатальних консилиумах разом з акушерами-гінекологами, спілкується з батьками недоношених дітей з невизначеним прогнозом, дає рекомендації догляду за здоровою та хворою новонародженою дитиною, що потребує досить широкої обізнаності з питань психології та біоетики. Лікар неонатолог має володіти навичками з медичної статистики та аналізу показників захворюваності та смертності, проводити клінічний аудит якості медичної допомоги.

Результатом широкого використання такої програми підготовки має бути можливість компетентного надання допомоги лікарями неонатологами в межах високоспеціалізованих відділень III рівня чи багатопрофільних дитячих лікарень. Ця клінічна допомога має включати рутинне використання різноманітних спеціалізованих діагностичних і клінічних методів.

Додаткові програми навчання включають набуття знань та розвиток вмінь у галузях, що стосуються суміжних неонатальних практик, наприклад: периоперативна допомога в неонатальній хірургії, медицина плода, клінічна генетика, оцінка неврологічного розвитку та практики в клініках подальшого спостереження (follow-up clinics).

Де проводити навчання

Для навчання та підготовки лікарів важливе значення має оптимальне забезпечення навчальних центрів для спеціалістів з неонатології. Підготовка лікарів неонатологів в інтернатурі здійснюється 2 роки, у тому числі, як на клінічній базі кафедри неонатології або педіатрії та неонатології, так і в інших медич-

них закладах на заочних базах.

Клінічні лікарні, перинатальні центри, де проводять підготовку лікарів неонатологів, мають відповідати певним вимогам та стандартам.

Так, в Європейських неонатологічних навчальних закладах число пацієнтів і об'єм допомоги має бути стандартним для забезпечення навчальних вимог у межах визначеного часу. Установа має забезпечувати допомогу при основних неонатальних захворюваннях і приймати принаймні 50 дітей з дуже малою масою тіла при народженні (менше 1500 г) на рік. Лікарі слухачі неонатологи мають продемонструвати досвід надання первинної допомоги/реанімації принаймні 25 дітей з дуже малою масою тіла при народженні (менше 1500 г), включаючи принаймні 10 дітей з екстремально малою масою тіла при народженні (менше 1000 г).

Лікарні, в яких проводиться навчання з неонатології, повинні бути частиною перинатального центру, оснащені обладнанням для пренатальної діагностики порушень розвитку плода, ведення, прийому і розродження жінок з групи високого материнського чи плодового ризику, забезпечені пологовими залами і операційними з обладнанням для первинної реанімації новонароджених, забезпечені всім необхідним для проведення транспортування жінок і немовлят.

Кожне відділення, де відбувається навчання з неонатології, повинно мати визначену лінію спілкування і доступ у межах багатопрофільної високоспеціалізованої лікарні до спеціалістів, що працюють у наступних галузях: неонатальна хірургія і дитяча анестезіологія, педіатрична кардіологія, педіатрична респіраторна медицина, радіологія (включно з УЗД), офтальмологія, лабораторні біохімічні дослідження, мікробіологія, гематологія і трансфузіологія; до центру розвитку дитини (клінічна генетика, педіатрична неврологія і нейрофізіологія), педіатрична нефрологія, аудіологія та інші хірургічні спеціальності (ортопедія, нейрохірургія тощо). Має бути доступ до патологоанатомічних досліджень за участю підготовлених спеціалістів у перинатальній/педіатричній патології. Прикладом оптимальної навчальної бази для підготовки лікарів неонатологів в Україні є неонатологічний центр НДСЛ «ОХМАТДИТ», відділення неонатології ДУ «Інститут ПАГ НАМН України».

Проблемні питання підготовки лікарів неонатологів в Україні на етапі сьогодення:

1. Невідповідність деяких клінічних баз навчання сучасним вимогам післядипломної

підготовки лікарів. Особливо це стосується баз заочних циклів підготовки лікарів інтернів. Водночас саме лікарі інтерни мають проходити підготовку в перинатальних центрах III рівня або багатопрофільних дитячих клінічних лікарнях III рівня.

2. Неврегульованість питань на законодавчому рівні щодо взаємовідносин лікарень та вищих навчальних закладів медичної освіти, що ускладнює ефективну клінічну практику лікарів інтернів та інших лікарів-слухачів циклів післядипломної освіти.

3. Недостатня мотивація до самостійного навчання лікарів-інтернів, які тільки закінчили вищий навчальний заклад звиклі до кредитно-модульної системи навчання. Деякі колишні студенти намагаються і під час інтернатури «проходити» заліки за схемою «вивчив-склав-забув». Нажаль, академічні знання, отримані за 6 років навчання, досить часто є окремими, відірваними від загального сприйняття організму людини та новонародженого, тому на першому році інтернатури їм підчас складно побачити як єдине ціле такі аспекти, як «гістологія», «ембріологія», «розвиток плода» відповідно до конкретної новонародженої дитини, яку вони оглядають у відділенні. Вони здатні засвоювати матеріал, який викладається викладачем, але спроможність їх до самостійної підготовки, активність і продуктивність на семінарських заняттях залишаються здебільшого проблемними.

4. Підготовка викладачів відповідно до теоретичних та практичних питань сучасної неонатології.

5. Значне педагогічне навантаження викладачів, кількість лікарів інтернів 5-7 в групі, лікарів циклів тематичного удосконалення 7-8 в групі ускладнює проведення практичних занять в акушерських відділеннях, відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, виходжування недоношених дітей.

6. Відсутність симуляційних центрів навчання з програмним забезпеченням для досконалого володіння лікарями практичними навичками невідкладної медичної допомоги.

7. Недостатнє впровадження клінічних протоколів медичної допомоги новонародженим.

Забезпечення якості неонатологічної допомоги:

Клінічні протоколи: Кожне неонатальне відділення повинне мати погоджені локальні клінічні протоколи для лікарів і медичних сестер, що містять деталі практичних процедур реанімації, стабілізації стану дитини, інтенсивної терапії, парентерального та ен-

терального харчування, антибактеріальної терапії, ведення екстремально недоношених немовлят та інші. Протоколи повинні регулярно переглядатись шляхом обговорення і аудиту на рівні перинатального центру III рівня, багатопрофільної клінічної дитячої лікарні.

Моніторинг клінічних практик: необхідна моніторингова система наближеної й віддаленої захворюваності дітей, народжених з дуже малою масою тіла та тяжкою перинатальною патологією, з плануванням регулярного перегляду; включаючи протоколи проведення НСГ, скринінгу і лікування ретинопатії недоношених, скринінгу слуху серед груп високого ризику, оцінкою розвитку дітей з дуже малою масою тіла з впровадженням системи раннього втручання.

Мінімальна база даних для регулярного звітування повинна містити наступні дані, розподілені відповідно до ваги при народженні та гестаційного віку: кількість і тривалість лікування, класифіковані відповідно до міжнародних настанов; число матерів і немовлят, переведених з та допологових стаціонарів або багатопрофільних дитячих лікарень для надання високоспеціалізованої медичної допомоги, оцінка стану здоров'я та розвитку дитини у віці від 1 до 3 років життя.

Важливе значення для забезпечення якості життя недоношених дітей з дуже малою масою тіла та новонароджених з тяжкою перинатальною патологією має система медико-соціального супроводу дитини та сім'ї на державному рівні, розвиток соціальної педіатрії в Україні.

Актуальною проблемою під час навчання лікарів-неонатологів є оволодіння та вдосконалення практичних навичок. Новонароджені діти знаходяться під наглядом батьків, які мають давати згоду на будь-які лікувальні чи діагностичні процедури. Природно, що батьки наполягають на виконанні процедур досвідченими лікарями і можливість практичного вдосконалення у інтернів останнім часом значно зменшилася. Водночас, необхідно оволодівати практичними навичками саме під час первинного навчання, під наглядом досвідчених наставників, оскільки подальше самостійне оволодіння призводить до накопичення значних помилок, ціною яких може бути життя і здоров'я пацієнтів.

Так, до найбільш поширених помилок, яких у своїй роботі припускаються навіть досвідчені неонатологи, за нашими даними, можна віднести:

1. Проведення люмбальної пункції голкою

без мандрену (негативні наслідки віддалені, адже в подальшому пацієнт зникає з поля зору лікаря).

2. Катетеризація вени пуповини сухим, не заповненим фізіологічним розчином катетером задля прискорення чи отримання крові для аналізів (не враховується можливість повітряної емболії, такий діагноз не виставляється).

3. Проведення штучної вентиляції легень з великою частотою та занадто великим об'ємом повітря через те, що складно дихальним мішком відміряти потрібні 5-15 мілілітрів, а в екстремальних умовах ритм натискань прискорюється (зменшення часу видошу і збільшення об'єму повітря в легенях призводить до волюмо - чи то стрейч-травми легень, а в подальшому – до формування бронхолегеневої дисплазії, яку звикли вважати неминучою при виходжування глибоконедоношених дітей).

Проблемою залишається невідповідна обробка рук медичного персоналу, недостатнє використання антисептиків при роботі з венозними катетерами та лініями, неправильний догляд за шкірою в місці стояння катетеру, повторне використання зондів, катетерів для санації, заглушок, тощо. Основним завданням викладачів при роботі з лікарями має бути пояснення необхідності створення епідемічно-безпечних внутрішніх алгоритмів всіх процедур та маніпуляцій з подальшим їх затвердженням, апробацією та переглядом.

Молоді лікарі-інтерни та спеціалісти мають можливість опанувати практичні навички під час чергувань з досвідченими лікарями клінічних баз кафедри, а також на манекенах при проведенні практичних занять у вигляді ролевих ігор.

Що стосується слухачів передатестаційних циклів, то у них іноді не вистачає часу для підготовки до заключного комп'ютерного іспиту, до складання якого вони старанно вивчають питання, тому на заняттях їх увага розсіюється, здатність до сприйняття нових технологій і можливостей зменшується й ефективність практичних занять виявляється неповною.

Найбільш задоволеними проведеним навчанням зазвичай є слухачі циклів тематичного удосконалення, вони як правило уважно слухають матеріал по темі, мають змогу і час попрацювати з апаратурою, побачити цікаві клінічні випадки, але і для них водночас проблематичним є відмінне засвоєння практичних навичок.

З 2010 року в Україні набув чинності наказ № 484 «Про затвердження Змін до Положення про проведення іспитів на передатестаційних

циклах» від 07.07.2009 р., згідно якого зарахування на передатестаційний цикл відбувається лише після підтвердження слухачем наявності відповідної кількості балів, необхідних для отримання чи підтвердження певної категорії. Їх підрахунок і перевірка відповідної документації здійснюється куратором циклу при зарахуванні на ПАЦ, що створює певні труднощі для викладачів, оскільки деякі документи, які пред'являються, не завжди відповідають вимогам наказу та відповідних роз'яснень (лист № 08.01-51/2625 від 11.12.2009 р. та 08.01-51/1250 від 24.06.2010 р.).

Враховуючі викладені вище основні проблеми післядипломної підготовки лікарів-неонатологів, для їх вирішення слід докласти спільних зусиль викладачів всіх медичних закладів, місцевих закладів охорони здоров'я та державних адміністрацій, Міністерства охорони здоров'я та професійних Асоціацій перинатологів та неонатологів України.

Одним зі шляхів допомоги молодим спеціалістам у навчанні є видання навчальних посібників з практичних навичок в неонатології, більшість з яких можуть слугувати основою для створення алгоритмів виконання лікарських та сестринських процедур та маніпуляцій. Наступним кроком очікується видання Національного підручника з неонатології для післядипломного навчання лікарів.

Для досконалого оволодіння практичними навичками, їх відпрацювання та навчання взаємодії необхідно створювати і оснащувати сучасним обладнанням тренувальні симуляційні центри з відповідним медичним обладнанням неонатологічним обладнанням, де роль пацієнта виконує манекен, а комп'ютерна програма вираховує, наприклад, параметри вентиляції, «аналіз» крові пацієнта, на основі чого лікарі мають провести корекцію параметрів і призначити відповідне лікування. Призначення вводиться до манекена (відпрацювання навичок) і до комп'ютера, і він «видає» наступні параметри пацієнта. Такі навчальні симуляційні класи існують в усіх університетських клініках та перинатальних центрах світу, кілька років тому вони з'явилися і в Росії, у той час як в Україні кафедри до цього часу, на жаль, працюють на застарілих манекенах, а складну апаратуру у відділеннях клінік демонструють у роботі з пацієнтами, але при цьому молоді лікарі не завжди мають змогу особисто відпрацювати практичні навички.

Таким чином, навчальні програми підготовки лікарів неонатологів в інтернатурі, на

циклах тематичного удосконалення, спеціалізації та передатестаційних циклах з неонатології практично відповідають програмам підготовки лікарів неонатологів в Європі. Зусилля сьогодення необхідно спрямувати на

підвищення ефективності навчання, впровадження моніторингу якості медичної допомоги дітям та матерям на державному рівні, важливим компонентом якої є безперервна післядипломна освіта.

Література

1. Базовая помощь новорожденному-международный опыт / Под редакцией Володина Н.Н., Сухих Г.Т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.-208 с.
2. Дидактичні технології викладання питань репродуктивного здоров'я / Вороненко Ю.В., Бойко А.І., Гойда Н.Г та ін. -Навчально-методичний посібник для викладачів-К.: Книга-плюс, 2011, 192 с.
3. Дихальна підтримка в новонароджених дітей. Навчальний посібник в 2-х частинах за редакцією Вдовиченка Ю.П., Гойди Н.Г., Добрянського Д.О., Шунько Є.Є. // К., 2011.-Ч1-522с., Ч2-612с.
4. Знаменська Т.К., Бойчук Т.М, Годованець Ю.Д. / Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – Т.ІІІ, № 1(7), 2013. – с.13-18.
5. Педіатрична секція Європейського союзу медичних фахівців та Європейська асоціація неонатологів ESN Європейський розклад та план навчання з неонатології (Друге видання – версія 3; 2 січня 2007).
6. Еталони практичних навичок в неонатології. Навчально-методичний посібник. Шунько Є.Є., Пясецька Н.М., Кончаковська Т.В. та ін.//К. 2011.-256 с.
7. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации) /А.Н.Шмаков, В.Н.Кохно.- Новосибирск, 2007. - 168 с.
8. Посібник з неонатології: пер. з англ./ Джон П.Клоерті, Ерік К. Ейхенвальд, Енн Р. Старк.- Шосте видання.- К.: Фонд допомоги і розвитку дітям Чорнобиля; Вид-во "Фенікс".- 2010.-856 с.
9. Стабілізація стану новонародженої дитини перед транспортуванням і допомога під час транспортування// Навчальний посібник в 2-х частинах за редакцією Вдовиченка Ю.П., Гойди Н.Г., Добрянського Д.О., Шунько Є.Є. // К., 2011.-Ч1-532с., Ч2-579с.

ВОПРОСЫ ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ-НЕОНАТОЛОГОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ – ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТИ

Е.Е.Шунько, О.Т.Лакша, Ю.Ю.Краснова

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

Резюме. В статье рассмотрены вопросы разработки и внедрения новых технологий последипломного образования, показана важность соответствия учебных планов и программ подготовки неонатологов стандартам Европейского союза медицинских специалистов. Для обеспечения качества предоставления медицинской помощи новорожденным необходимо направить усилия на повышение эффективности обучения, внедрения мониторинга качества медицинской помощи детям и матерям на государственном уровне. Важным является непрерывное последипломное образование.

Ключевые слова: последипломная подготовка, неонатологи, непрерывное образование, стандарты учебы.

QUESTIONS OF POSTGRADUATE EDUCATION OF NEONATOLOGISTS ON THE MODERN STAGE – PROVIDING OF QUALITY AND EFFICIENCY

E.E. Shunko, O.T. Laksha, Yu.Yu.Krasnova

National medical academy of postgraduate
education in honor of P.L.Shupik
(Kiev, Ukraine)

Summary. The questions of development and introduction of new technologies of postgraduate education are considered in the article. The importance of accordance of curricula and programs of preparation of neonatologists to the standards of the European union of medical specialists are shown.

It is necessary to increase the efficiency of studies, to introduce the monitoring of quality of medical care to children and mothers at state level for providing the high-quality medicare for newborn. Continuing education is very important.

Keywords: postgraduate preparation, neonatologists, continuous education, standards of studies.

УДК: 618.2/.6:614.258.001.86(477.62)

ОПЫТ РАБОТЫ ДОНЕЦКОГО
РЕГИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ОХРАНЫ
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

В.К. Чайка, Ю.А. Батман

Донецкий национальный медицинский
университет им.М.Горького
Донецкий региональный центр охраны
материнства и детства
(г.Донецк, Украина)

Ключевые слова: перинатальная помощь, неонатология.

Резюме. В статье представлен опыт работы Донецкого регионального центра охраны материнства и детства. Обобщены данные по организации работы, внедрению новых технологий в оказании помощи матерям, новорожденным и детям с перинатальной патологией в анамнезе. Рассматриваются вопросы дальнейшего повышения эффективности перинатальной помощи с точки зрения передовых достижений науки, практического здравоохранения и подготовки кадров.

Оказание медицинской помощи плоду и новорожденному в перинатальном периоде является одним из интегральных показателей, отражающих качество всей медицинской помощи населению. По значимости для становления здоровья детского организма перинатальный период уникален и не сопоставим ни с одним другим возрастным периодом.

Донецкий региональный центр охраны материнства и детства является крупнейшим лечебным учреждением Украины, ведущим клиническим и научно-исследовательским центром Донецкой области по оказанию акушерско-гинекологической и неонатологической помощи.

Лечебная база ДРЦОМД составляет 380 акушерско-гинекологических и 132 неонатологических коек, в нем создано 28 структурных подразделений, ряд из которых являются единственными в Донецком регионе. В Центре работают около 1000 сотрудников, из них 253 врача, в том числе 14 докторов медицинских наук и 42 кандидата медицинских наук. ДРЦОМД является базой университетской клиники, в которой объединены НИИ Медицинских проблем семьи, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, кафедра неонатологии ФИПО ДонНМУ им. М. Горького. Здесь проводится большая научно – исследовательская, лечебная и образовательная работа. На базе Центра проходят обучение врачи-интерны, повышают квалификацию врачи курсанты акушеры-гинекологи, неонатологи, анестезиологи, семейные врачи, а также средний медицинский персонал.

На базе клиники под руководством члена-корреспондента НАМН Украины д.мед.н.,

профессора В.К. Чайки ведется широкомасштабная научно-исследовательская работа, а именно: украинско-шведская программа по перинатальной охране плода, украинско-швейцарская программа по вопросам развития телемедицины и дистанционной связи в акушерстве и гинекологии; программа ЮНИСЕФ по грудному вскармливанию, профилактике вертикальной трансмиссии ВИЧ/СПИДа от матери к плоду; украинско-канадская программа оказания неотложной акушерско-гинекологической помощи «ALARM» и др.

Характерной особенностью научной деятельности профессора В.К. Чайки и его школы является актуальность тематики, постановка и решение теоретических и практических задач, тесная связь науки с практической медициной. Спектр научных интересов члена-корреспондента НАМН Украины В.К. Чайки – фундаментальные проблемы акушерства и гинекологии, среди которых важное место занимают вопросы репродуктивной функции человека, перинатальной медицины, медицины плода, неотложных акушерских и гинекологических состояний, а также, проблемы детского и подросткового возраста. Клиника принимает участие в государственной программе лечения бесплодия с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий за бюджетные средства.

Профессор Чайка В.К. – один из авторов Региональной программы выхода из демографического кризиса «Репродуктивное здоровье населения Донбасса: проблемы и пути решения». Благодаря внедрению этой программы по охране материнства и детства в Донецкой области и г.Донецке достигнуты

существенные положительные результаты, а именно: материнская смертность снизилась в 3 раза, а перинатальная в 1,5 раза. Центр отвечает всем требованиям как перинатальный центр III уровня аккредитации. А 20-летний опыт работы Центра, имеющего региональное влияние, можно рассматривать как образец для реформирования всей системы здравоохранения.

Открывая перинатальный центр на базе



Донецкого регионального центра охраны материнства и детства, Президент Украины Виктор Янукович заявил, что государство ставит задачу – сократить смертность рожениц и детей. В связи с этим в Украине реализуется Национальный проект «Новая жизнь. Новое качество охраны здоровья материнства и детства», согласно которому до 2014 года в каждом регионе страны должен начать функционировать перинатальный центр. Донецкая область стала четвертой, где такой Центр уже открыт. Для организации работы Центра было закуплено оборудование на сумму 13 млн грн. (система мониторинга, электрокардиограф, фетоскоп Karl Stors, ультразвуковая диагностическая система SONOACE R3, дефибриллятор Zoll R-Series и т.д.). Была произведена реконструкция операционного, акушерского и гинекологического блоков.

Средства в количестве 2,3 млн грн. вложил Фонд Виктора Пинчука в оборудование для детской реанимации, благодаря чему были закуплены инкубаторы, системы выхаживания, реанимационная система Lifetherm 2002 и другое необходимое оборудование. Выступая на открытии Центра, Виктор Пинчук заверил: «Оборудование завезено самое современное. Недавно я присутствовал на родах жены в одной из европейских клиник и должен сказать, что в Донецке теперь клиника обеспечена не хуже».

Врачи центра уже называют конкретные



результаты: в I квартале этого года в Донецком центре спасены 55 новорожденных, среди них были малыши с критической массой тела – от 500 граммов. По подсчетам специалистов, за последний год показатели материнской смертности в регионе снизились вдвое – с 29 до 14,4 на 100 тыс. новорожденных. Губернатор Донецкой области Андрей Шишацкий пообещал, что в регионе будет открыто 7 перинатальных центров II уровня, причем два из них – уже в этом году, а для 33 родильных отделений будет закуплено новое оборудование.

В Донецком региональном центре охраны



материнства и детства (ДРЦОМД) с целью улучшения качества оказания помощи новорожденным детям внедряются новые технологии, работают современные программы. Накопленный большой опыт в перинатальном подходе к решению неонатальных проблем может сейчас быть своевременным, полезным и актуальным. Мы уверены, что наш Центр станет моделью для организации перинатальных центров в других областях Украины и готовы делиться нашим опытом и нашими методиками.

Внедрению в жизнь основных принципов охраны здоровья матерей и детей способствует реализация в университетской клинике программы «Перинатология», целью которой является внедрение комплексного подхода к использованию современных перинатальных

технологий, оказания помощи в акушерстве, перинатологии и неонатологии, конечный результат которых направлен на улучшение качества жизни женщины и её ребенка.

Дизайн программы:

- 1-й этап – система пренатальной подготовки семьи к родам;
- 2-й этап – безопасное материнство и поддержка грудного вскармливания;
- 3-й этап – определение групп риска беременных и их плодов;
- 4-й этап – перинатальное консультирование;
- 5-й этап – использование современных методов диагностики состояния плода (фетальная пульсоксиметрия в дополнение к кардиотокографии);
- 6-й этап – разработка и внедрение методов прогнозирования;
- 7-й этап – постоянно действующий перинатальный аудит;
- 8-й этап - внедрение методики диспансеризации новорожденных (лечебно-координационный отдел);
- 9-й этап – оценка эффективности программы «Перинатальная диспансеризация плода и новорожденного»

Одним из первых в Украине ДРЦОМД был сертифицирован как «Больница, доброжелательная к ребенку» (2001 г.). В январе 2002 г. был организован украинско-немецкий центр

«Плод, как пациент» На базе Донецкой областной общественной ассоциации «Здоровье семьи» по инициативе ЮНИСЕФ был создан Центр по поддержке грудного вскармливания, оценке и сертификации медицинских учреждений на звание «Больница, доброжелательная к ребенку». С 1997г. в Центре функционирует украинско-швейцарская программа «Неонатология», с 2000г.- украинско-швейцарская программа «Перинатология». С 2003 г. внедрены основные принципы методики «Перинатальная диспансеризация плода». С 2006 года действует программа Фонда Виктора Пинчука «Колыбели надежды». Для реализации программы перинатальной диспансеризации и дальнейшего наблюдения и реабилитации детей создан Донецкий центр развития и воспитания детей раннего возраста (до 3-х лет).

В результате создания таких подразделений, как лечебно-координационный отдел, отделений интенсивной терапии для взрослых и новорожденных, отделения патологии и выхаживания недоношенных детей, отделений детской и подростковой гинекологии, эндоскопической хирургии, а также, внедрения передовых технологий оказания медицинской помощи детям, женщинам и новорожденным, удалось снизить уровень материнской смертности по Донецкой области с 56‰ до 17‰ на 100 тыс. живорожденных, а показатель перинатальной смертности уменьшить с 24‰ до 12‰.

Реорганизация неонатологической службы

Основные научно-практические программы Центра

- Охрана репродуктивного здоровья детей и подростков.
- Диагностика и лечение бесплодного брака.
- Безопасное материнство.
- Невынашивание беременности.
- Аутодонорство в акушерстве и гинекологии.
- Грудное вскармливание.
- Перинатальная диспансеризация плода и новорожденного.
- Наблюдение за глубоконедоношенными детьми до года.

Современные технологии медицинской помощи Центра

- Партнерские роды.
- Совместное пребывание матери и ребенка.
- Исключительно грудное вскармливание здоровых и больных детей.
- Толерантное энтеральное и полноценное парентеральное питание больных.
- Заместительная сурфактантная и иммунотерапия.
- Инфекционный контроль с мониторингом флоры у новорожденных.
- Целевая антибиотикотерапия.

в ДРЦОМД почалась в 1995 році, коли було відкрито відділення реанімації та інтенсивної терапії для новонароджених дітей. Круглодобово в центрі реанімаційна допомога новонародженим дітям надається дитячими реаніматологами та неонатологами. За останні 4 роки в Центрі кількість родов зберігається в межах 5000 в рік. При цьому постійно зростає частота патологічних родов (з 61% до 72%), залишається високим рівень кесаревих розтинів (30%), преждевременних родов (7-8%), преєклампсій (26%). Як наслідок, кількість госпіталізованих дітей в відділення реанімації зросло з 250 до 320 в рік, причому в основному за рахунок зростання кількості маловесних дітей.

Методи респіраторної підтримки, що використовуються в відділенні інтенсивної терапії новонароджених Центру:

- Искусственная вентиляция легких (ИВЛ), відповідаюча індивідуальним респіраторним потребностям доношених та недоношених дітей, включаючи допоміжні режими.
- Високочастотна осциляторна вентиляція легких.
- Неінвазивна СРАР-терапія.
- Застосування сурфактантної терапії при РДС з профілактичною та лікувальною метою.

Додаткові методи дослідження, що застосовуються в Центрі:

- Рентгенологічні.
- Ультразвукові.
- МРТ- та КТ-методи візуалізації патології, включаючи доплерографію кровотоку в органах плода та новонародженого.
- Електроенцефалографія з картируванням та моніторингом ефективності нейропротекторної терапії уражень ЦНС, судом та коматозних станів.
- ДНК- та ІФА-діагностика TORCH-інфекцій.
- Медикаментозна та хірургічна лікування відкритого артеріального протока.
- Аудиометрія, рання діагностика та корекція порушень слуху.

Перинатальне консультування (Консильум сусідніх спеціальностей)

Мета перинатального консильума – своєчасний аналіз анамнезу, даних клінічних, лабораторних та додаткових

методів дослідження, визначення готовності плода; прогнозування результату родов, вибір пріоритетної тактики подальшого ведення вагітності; визначення термінів та методу родорозрешення, прогнозування стану новонародженого.

Контингент – вагітні групи ризику в термін з 22 тижнів гестації або їх родичів.

Склад спеціалістів: акушери-гінекологи, неонатологи-інтенсисти, анестезіологи, хірурги, кардіохірурги, нейрохірурги, неврологи, генетики, лікарі-УЗД та інші з урахуванням клінічної ситуації.

В останні роки в структурі захворюваності доношених новонароджених на перше місце вийшли інфекції перинатального періоду, а в структурі смертності – вроджені аномалії розвитку, несумісні з життям. Основними причинами смертності у недоношених дітей, особливо маловесних, залишаються респіраторний дистрес-синдром та перинатальні ураження центральної нервової системи. Незважаючи на тяжкі форми акушерської патології, зростає частота захворюваності серед усіх категорій новонароджених, особливо в групі неуправляємої патології, слід відзначити деяке покращення основних показників неонатологічної служби.

Аналіз роботи неонатологічної служби в ДРЦОМД після впровадження сучасних перинатальних технологій показав значуще покращення якості надання неотложної неонатологічної допомоги. Подальше навчання лікарів та середнього медичного персоналу, безпосередньо працюючих з новонародженими, є одним з резервів покращення демографічних показників не тільки перинатального центру, а й всього регіону. Складна демографічна ситуація в Донецькій області, що склалася в останні роки, вимагає від медичних працівників родовспоможальних закладів покращення кваліфікованої неонатологічної допомоги новонародженим дітям. Наукові дослідження, знання та практичний досвід роботи ДРЦОМД в даному напрямку можуть бути поширені по всіх регіонах Донецької області при відповідному матеріальному оснащенні неонатологічних відділень, навчанні медичного персоналу, створенні єдиної комп'ютерної мережі, що об'єднує всі родовспоможальні заклади. Област-

ной Координационный Совет неонатальной помощи несёт ответственность за разработку Программы, ее утверждение на региональном уровне и внедрение в практическое здравоохранение. В состав Совета включены ответственные организаторы здравоохранения области, ведущие специалисты - неонатологи, включая сотрудников медицинского университета и работников практического здравоохранения.

Новые технологии в лечении новорожденных

- **Плазмаферез** - применяется при лечении синдрома эндогенной интоксикации у новорождённых, вызванном внутриутробным инфекционным процессом, а также при затяжных гипербилирубинемиях у больных ГБН после ОЗПК.

- **Внутривенное введение озонированного NaCl 0,9%** - используется как средство улучшения тканевых обменных процессов, микроциркуляции, а также усиления антимикробного эффекта базовой антибактериальной терапии.

- **Эфферентная фармакотерапия** - методика, позволяющая повысить эффективность антимикробных лекарственных средств без увеличения их дозы и количества.

- **Кранио-церебральная гипотермия (КЦГ)**, в частности система Olympus Cool Cap – современный высокоэффективный метод защиты головного мозга новорождённых, которые перенесли тяжелую интранатальную асфиксию. В рамках Национального проекта «Новая жизнь» отделение реанимации новорожденных ДРЦОМД было оснащено этим оборудованием. Непрерывное наблюдение и оценку состояния функции головного мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии обеспечивает монитор церебральных функций Olympus CFM. Сочетанное использование указанного оборудования позволяет значительно улучшить качество оказания помощи этим пациентам, снизить уровень неврологической заболеваемости и ранней детской инвалидности.

- **Вентрикулосубгалеальное дренирование** у младенцев с внутрижелудочковыми кровоизлияниями. В Донецком региональном центре охраны матери и ребенка с 2011 года выездной бригадой нейрохирургов оказывается нейрохирургическая помощь новорождённым с внутрижелудочковыми кро-

воизлияниями, осложнёнными постгеморрагической гидроцефалией. Данным пациентам выполняется вентрикулосубгалеальное дренирование. Суть методики заключается в отведении ликвора из желудочковой системы в хирургически сформированный подпапоневральный карман при помощи специального резервуар-катетера. Данная методика позволяет приостановить прогрессирование гидроцефалии и дальнейшего повреждения мозга.

Кабинет катамнестического консультирования. Основной задачей работы данного кабинета является консультирование до года сотрудниками ДонНМУ больных и недоношенных детей, выписанных на участок, наблюдение узкими специалистами, мониторинг жизненно важных органов и систем, проведение лабораторных и функциональных исследований.

Для подготовки и повышения квалификации врачей неонатологов и других смежных специалистов на кафедре неонатологии Донецкого национального медицинского университета разработаны и внедрены следующие рабочие программы:

1. Программа интернатуры по специальности «неонатология».

2. Программа первичной специализации врачей-педиатров по неонатологии.

3. Программы повышения квалификации врачей-неонатологов (предаттестационные циклы и курсы тематического усовершенствования),

4. Программа курса по реанимации новорожденных для врачей-педиатров, акушеров-гинекологов и анестезиологов.

5. Программы смежных циклов по неонатологии для врачей интернов по специальности «педиатрия» и «акушерство и гинекология».

Донецкая общественная организация «Донецкая Ассоциация Неонатальной Медицины» образована по решению Учредительного собрания специалистов, который состоялся в городе Донецке 30 июня 2010 года. Данный форум собрал специалистов в сфере неонатальной медицины: врачей неонатологов, педиатров, детских анестезиологов-реаниматологов, генетиков, специалистов ультразвуковой и пренатальной диагностики. Ассоциация является самостоятельной, добровольной, неправительственной – общественной организацией, образованной на основании единства интересов врачей различных специальностей,

специалистов в сфере неонатальной медицины для общей реализации своих прав и свобод.



Проведение выездного заседания Правления Ассоциации неонатологов Украины с участием Президента Ассоциации неонатологов Украины д.мед.н., профессора. Знаменской Т.К.

Нерешённые проблемы...

1. Внедрение и работа современных перинатальных технологий постоянно требует больших финансовых затрат.

2. На базе перинатального центра требуется создание учебно-методических центров для подготовки врачебных кадров и среднего

медицинского персонала.

3. Додипломная подготовка по неонатологии в отечественных ВУЗах не соответствует современным требованиям мировой практики.

4. Создание ассоциации медицинских сестер неонатальных отделений.

5. Создание системы подготовки семейных врачей, педиатров, акушеров-гинекологов, детских хирургов, кардиологов, неврологов, инфекционистов, пульмонологов, которые осуществляют наблюдение за детьми с отягощённым перинатальным анамнезом и/или имеющим последствия перинатальной патологии.

Выводы

1. Открытие в стране перинатальных центров различного уровня и внедрение современных технологий перинатальной медицины позволят сделать доступной высококвалифицированную медицинскую помощь всем женщинам и детям.

2. Реализация Национального проекта «Новая жизнь. Новое качество охраны материнства и детства» позволит поставить перинатальную службу в Украине на качественно новый уровень.

ДОСВІД РОБОТИ ДОНЕЦЬКОГО РЕГІОНАЛЬНОГО ЦЕНТРУ ОХОРОНИ МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА

В.К. Чайка, Ю.А. Батман

Донецький національний медичний університет ім.М.Горького
Донецький регіональний центр охорони материнства і дитинства
(м.Донецьк, Україна)

Резюме. У статті представлений досвід роботи Донецького регіонального центру охорони материнства і дитинства. Узагальнені дані щодо організації роботи, впровадження нових технологій у наданні допомоги матерям, новонародженим і дітям з перинатальною патологією в анамнезі. Розглядаються питання подальшого підвищення ефективності перинатальної допомоги з погляду передових досягнень науки, практичної охорони здоров'я і підготовки кадрів.

Ключові слова: перинатальна допомога, неонатологія.

THE EXPERIENCE OF DONETSK REGIONAL CENTER OF PROTECTION OF MATERNITY AND CHILDHOOD

K. Chaika, J.A. Batman

Donetsk national medical university named M.Gorky
Donetsk regional center of protection of maternity and childhood
(Donetsk, Ukraine)

Резюме. The experience of work of Donetsk Regional center of protection of maternity and childhood is demonstrated in the article. Data concerning organization of work, introduction of new technologies of mother and child care with perinatal pathology in anamnesis are carried out. The examination of questions of further increase of efficiency of perinatal care from the point of view of front scientific technologies, practice of healthcare and staff education is provided.

Keywords: perinatal healthcare, neonatology.

І.Д. Шкробанець*, **І.В. Ластівка,**
М.І. Поліщук*, **Ю.Д. Годованець**

Департамент охорони здоров'я та цивільного захисту населення*,
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України
(м.Чернівці, Україна)

Ключові слова: діти, рідкісні спадкові хвороби, орфанний лікарський засіб, орфанні організації, епідеміологія.

Резюме. Охарактеризовано стан проблеми рідкісних (орфанних) хвороб у світі та в Україні, представлено їх характеристики, критерії включення захворювань у категорію рідкісних у різних країнах; проаналізовано підходи до формування переліку орфанних хвороб. Відображено проблеми рідкісних захворювань в Україні, шляхи створення переліку рідкісних захворювань, проблеми діагностики та лікування орфанних хвороб на теперішній час, а також медико-соціальні проблеми, що пов'язані з даною патологією.

Вступ

На сьогодні за даними європейської організації EURORDIS (міжнародна органна організація, яка займається проблемами рідкісних хвороб), нараховується біля 7000 «сирітських» хвороб, уява про те, що вони є рідкісними змінюється. За оцінками експертів припускається, що на ці захворювання страждає 2-4% населення. Лише в Європі налічується 25 млн. хворих з орфанними захворюваннями. Відзначається, що кожного тижня у світі виявляється в середньому п'ять нових невивчених хвороб. Однак, за висловом Г. Фанконі, рідкісні хвороби є рідкісними до тих пір, поки вони нам маловідомі.

Що ж таке «рідкісні» захворювання (РЗ)? На сьогодні не існує однозначних критеріїв. У США Акт про рідкісні захворювання 2002 р. визначає їх як «хвороби або стани, що зачіпають менше 200000 людей» («any disease or condition that affects less than 200,000 persons in the United States»), або 1 людина на 1500 осіб. Така поширеність є аналогічною до поширеності відповідно до Закону про орфанні препарати («Orphan Drug Act») від 1983 р., федерального закону для дослідження рідкісних хвороб та розробки медикаментозного лікування.

Однак European Commission on Public Health визначає рідкісні хвороби як такі, що загрожують життю людини, або хронічні захворювання, які мають низьку поширеність в популяції, проте, для їх вивчення та боротьби з ними необхідні спільні зусилля «life-threatening or chronically debilitating diseases which are of such low prevalence that special

combined efforts are needed to address them». Низький рівень поширеності хвороб – це ситуація, коли показник в популяції складає 1:2000 [3].

Термін «орфанні», т.з. «сирітські» використовується з січня 1983 р., коли в Сполучених штатах Америки був прийнятий закон «Orphan Drug Act». Він визначив 1600 рідкісних хвороб, причини виникнення яких та лікування були маловивченими. Акт вперше регламентував не лише наявність РЗ, але й пільг для виробників ліків, харчових продуктів, медичного обладнання, які необхідні для таких пацієнтів. Відповідно до цього закону, компанії, що розробляють ліки для РЗ, мають право на пільгові клінічні дослідження, вони можуть продавати ліки без конкурсу впродовж семи років. Такі законодавчі акти працюють зараз в Японії, Сингапурі, Австралії, Канаді. У 1999 р. Європарламент прийняв рішення про рідкісним хворобам для усіх країн ЄС, а у 2007 р. в США та в країнах Євросоюзу прийняті закони, які надають преференції виробникам, що проводять дослідження в дитячій популяції. Нині основним правовим документом ЄС, що регулює політику стосовно цього питання, є Рекомендація Ради ЄС від 8 червня 2009 р. щодо дій у сфері рідкісних хвороб.

Організація EURORDIS вважає, що існує 5-7 тисяч рідкісних хвороб, на які страждає 6-8% мешканців Єврозони. У дитячих стаціонарних відділеннях дітей зі спадковими захворюваннями знаходиться понад 52%. У 65% випадків вони мають інвалідизуючий перебіг, в 50% - несприятливий прогноз щодо життя. У 35% стають причиною смерті впродовж

першого року життя, в 30% - у віці до 5 років. У кожного другого хвороба супроводжується моторною, сенсорною, інтелектуальною недостатністю, у кожного п'ятого – хронічним больовим синдромом.

У різних країнах поширеність хвороб буде різною, особливо це стосується захворювань із аутосомно-рецесивним типом успадкування та інфекційних хвороб. У Росії рідкісними вважаються хвороби, які вражають не більше 10 людей на 100000 осіб (відповідно до №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») [2]. В Україні проблема рідкісних хвороб стає все більше актуальною, однак практичні лікарі мало знають про ці стани, орфанні захворювання не діагностуються або пізно діагностуються, проблеми органних хвороб недостатньо обговорюються у науковій та медичній літературі.

Вісім рідкісних хвороб з десяти, дійсно, виникають генетично: або є спадковими, або з'являються внаслідок мутації генів в момент зачаття. EURORDIS визначає, що біля 80% рідкісних хвороб має генетичні відхилення. Для прояву окремих захворювань, окрім спадкової схильності, важливу роль відіграють такі чинники, як послаблення імунітету, погана екологія, високий радіаційний фон, вірусні інфекції. Чим старше батьки, які планують народити дитину, тим більший ризик виникнення в дитини генетичної хвороби. До вагітності ризик народження хворої дитини можна визначити в сім'ях, де вже були подібні проблеми. Для цього слід звернутися до лікаря-генетика для визначення ризику народження хворої дитини, альтернатив діагностики та лікування.

Ознаки більшості з орфанних хвороб проявляються в дитинстві, однак біля 50% захворювань проявляється в дорослому віці. РЗ можуть протікати з яскраво вираженими ознаками, а можуть мати прихований характер. Симптоми, які повинні насторожити лікаря й матір дитини, що зумовлює необхідність своєчасно зайняти активну позицію щодо подальшої діагностики патології, є наявність у новонародженого таких симптомів, як: стійкі поприлості, тремтіння підборіддя, зригивання, неспокійний сон, посмикування, які не можна пояснити певними етіологічними причинами. Слід пам'ятати, що порушення обміну речовин можуть перебігати під маскою септичного процесу, церебрального паралічу, розумової відсталості та епілепсії, яка не піддається лікуванню протисудомними препаратами.

Є група захворювань, які починають свої прояви з перших годин життя. Дітей, що страждають на бульозний епідермоліз (БЕ) внаслідок тонкої шкіри, називають «метеликами». Гірка правда відкривається батькам вже з перших годин народження такої дитини, коли тіло від дотику покривається пухирями, на місці яких утворюються рани, подібні до опіків. Пухирі на слизових оболонках заважають нормальному прийому їжі. У випадку важких форм діти помирають від інфекційних ускладнень.

Лікарі наголошують на необхідності відкриття в Україні центру з діагностики і лікування БЕ. За словами керівника Центру «Добра-Україна», віце-президента Міжнародної громадської організації «Дерматологи – Дітям», в Україні проживає близько 100 хворих на БЕ. На сьогодні жодного дієвого способу лікування цієї недуги немає, єдиний вихід – симптоматична терапія та ретельний догляд, який потребує коштовних засобів імпортного виробництва. Бульозний епідермоліз поки що невиліковний не тільки в Україні, але й у світі. Проте завдяки ефективному догляду і застосуванню спеціальних препаратів і перев'язувальних матеріалів, які дають змогу швидше й краще загоювати постійно виникаючі рани, якість життя «дітей-метеликів» можна значно поліпшити.

Серед хвороб, які проявляються ще в ранньому дитинстві, жахлива хвороба «скляних кісток» (СК) – недосконалий остеогенез, про яку, зокрема, згадується в американському фільмі «Невразливий», коли кістки стають такими аномально крихкими, що ламаються вже при проходженні через пологові шляхи матері. У важких випадках відбувається ще й скручування кісток. Результатом нескінченних множинних переломів у дитячому віці є скорочення кінцівок. ДНК-діагностика цього захворювання можлива ще на внутрішньоутробному періоді розвитку плоду.

Іншою також частою «рідкісною» хворобою є фенілкетонурія (ФКУ). Це захворювання, при якому буханець хліба сьогодні вартує 30 грн, 1 кг борошна – 60 грн., баночка дитячого харчування 800-1000 грн. І це реальне сьогодення сімей, які виховують дітей, хворих на фенілкетонурію.

У США все дитяче харчування промарковане на вміст фенілаланіну та деяких інших амінокислот, тому батьки можуть з високою точністю визначити, скільки і які продукти можна давати дитині. В Україні, на жаль, до цього часу це не виконується. Ті продукти, які

є в торговій мережі, не містять даних для хворих на фенілкетонурію, кількість фенілаланіну не вказується, тому батькам дуже важко розрахувати раціон харчування дитини. Тож маркування продуктів дитячого харчування (соків, овочевих та фруктових пюре, круп) на вміст фенілаланіну суттєво полегшило би життя нашим хворим, а також спеціалістам, які розраховують дієту для дітей, які мають спадкові порушення. Надзвичайно важливо, щоб наша харчова промисловість відповідала всім стандартам і була доступна для споживачів з особливими вимогами. У світі загалом виробляється до 200 видів таких сумішей. В Європі існують заводи, які спеціалізуються на виробництві низькобілкових продуктів, при цьому виробники лікувального харчування мають податкові та інші пільги.

Для вирішення цих питань потрібна державна підтримка, яка передбачає інвестиції для будівництва сучасних підприємств дитячого харчування лікувально-профілактичного призначення. Поки що на ринку України, на жаль, представлено лише імпортне харчування для таких дітей. Харчування дітям до 3 років видається безкоштовно за рахунок держбюджету, решті – з місцевих бюджетів. І це переважно залишається проблемою батьків. І це не єдина проблема – в Україні до сьогодні немає реєстру дорослих осіб, що страждають на ФКУ. А спеціалізоване харчування жінок, якого вони мають дотримуватися при плануванні та під час перебігу вагітності, лягає на плечі самих хворих. Слід відмітити, що у світі розроблені препарати для лікування ФК, яких на нашому ринку немає - в Україні на сьогодні відсутній закон, згідно якого на таких пацієнтів виділятимуть державні кошти.

Ще одним поширеним «рідкісним» захворюванням є муковісцидоз. Це захворювання, для якого на сьогодні розроблена замісна терапія. При регулярному застосуванні сучасних засобів: панкреатичних ферментів, муколітиків, антибіотиків, гепатопротекторів та вітамінів, кінезотерапії, в розвинутих країнах хворі доживають до 50 років. Середня тривалість життя в Україні хворих на муковісцидоз є вдвічі нижчою.

Значною проблемою залишається лікування хворих, що страждають на мукополісахаридоз, тирозинемію, хворобу Фабрі, хворобу Вільсона-Коновалова. Правильно призначене, регулярне лікування цих хвороб впливає на важкість перебігу, зменшує ризик ускладнень, забезпечує гармонійний розвиток дити-

ни. Але медикаментозні засоби є надзвичайно коштовними та повинні призначатися впродовж всього життя.

Загалом прогноз щодо діагностики та лікування РЗ у світі на майбутнє позитивний. На сьогодні пацієнти мають можливість проходити обстеження на базі більш ніж 1200 клінічних лабораторій. Більш ніж у 2 тис. лабораторій ведуться проекти по 2040 рідкісним хворобам. На сьогодні вже для 27 рідкісних захворювань в світі розроблено програми лікування. Решта захворювань знаходиться на етапі дослідження.

В Євросоюзі запущено в обіг більше 500 найменувань препаратів, при цьому на реєстрацію кожного нового препарату витрачається не більше 120 днів! Слід відмітити, що на розробку одного препарату, в силу невеликої чисельності груп пацієнтів, витрачається понад 15 років. Для забезпечення пацієнтів ліками у повній мірі працюють механізми страхової медицини.

До переліку орфанних хвороб в Росії внесено 86 захворювань, на які страждають 13 тис. осіб. З 2007 року працює державна програма «7 нозологій», в рамках якої за рахунок федерального бюджету пацієнти з розсіяним склерозом, хворобою Гоше, гемофілією, гіпофізарним нанізмом, хронічним мієлолейкозом, муковісцидозом, онкогематологічними захворюваннями та хворі, які перенесли трансплантацію, мають змогу отримати окремі препарати. Найбільша кількість «сирітських» ліків витрачається для лікування різних форм раку. В Росії забезпечення орфанними препаратами вирішується переважно за рахунок благодійних організацій. Спочатку отримується заключення консиліуму лікарів федеральної клініки, потім це заключення надходить у Росздоровнагляд, де видається дозвіл на ввезення препарату. З 1 січня 2012 р. набув чинності новий закон «Про основи охорони здоров'я громадян Російської Федерації», з прийняттям якого на державному рівні введено визначення рідкісних хвороб та орфанних препаратів, прийняті критерії та визначений перелік «сирітських» хвороб, це - 230 захворювань, які зустрічаються з частотою 10 випадків на 100000 населення та 24 захворювання, які мають прогресуючий перебіг, поганий прогноз відносно життя та для яких розроблене патогенетичне лікування. По мірі виявлення нових хвороб список поповнюється кожні три місяці. Розроблено вже понад 24 стандартів надання допомоги хворим з рідкісними за-

хворюваннями [2,4].

В Україні протягом останнього десятиріччя також досягнуто певного прогресу в діагностиці і лікуванні спадкових метаболічних захворювань. Створена «Асоціація хворих з лізосомними та іншими рідкісними хворобами «Орфан-Україна»», відкрито Центр метаболічних захворювань на базі ОХМАТДИТ. З 2003 р. проводиться неонатальний скринінг на ФКУ та вроджений гіпотиреоз, з 2012 р. – на муковісцидоз та адреногенітальний синдром. Для того, щоб вказаний скринінг немовлятам був зроблений вчасно і якісно, потрібно чітко виконання забору тесту, своєчасна доставка тест-смужок до лабораторії та жорстко витримані терміни виконання тестів.

Сьогодні є можливість своєчасної діагностики та лікування на сучасному рівні таких РЗ, як ФКУ, муковісцидоз, хвороба Гоше, хвороба Фабрі, мукополісахаридози, мітохондріальні хвороби, епігенетичні хвороби, порушення окислення жирних кислот, онтогенетичні синдроми та інших. Проте, нажаль, досі не налагоджено єдиного реєстру з окремих нозологічних форм РЗ. Сьогодні медики Чернівецької області формують регіональний реєстр хворих з РЗ. На території Чернівецької області на кінець 2012 р. було зареєстровано 122 дитини віком 0-14 років та 60 підлітків, які відносяться до цієї категорії хворих, загальна кількість захворювань в цілому склала 40. Якщо розглянути структуру РЗ, які зустрічаються у дітей Чернівецької області, то на обліку знаходиться 18 дітей з ФКУ, 10 дітей з муковісцидозом, 27 дітей з ВГ та 11 дітей з дефіцитом гормону росту. У дітей області також виявлені випадки пухлини Вільмса, ретинобластоми, серповидно-клітинної анемії, муколіпідозу, синдрому Марфана, синдрому Елерса-Данло, туберозного склерозу, синдрому Ретта.

На наш погляд, проблемними питаннями надання медичної допомоги хворим на РЗ, які потребують вирішення на сьогодні в Україні, є:

- відсутність законодавчо визначеного поняття РЗ і, як наслідок, відсутність законів, що регулюють ситуацію з рідкісними хворобами та їх відповідного лікування;
- відсутність актуального реєстру хворих з РЗ;
- обмеженість якісної доступної інформації для населення та наукових знань про категорію РЗ;
- обмеженість або відсутність можливостей для діагностики переважної більшості РЗ;

- наявність труднощів хворих відносно доступу до лікування, якщо таке існує;
- відсутність алгоритму дій лікаря при підозрі на РЗ;
- відсутність освітніх програм для лікарів первинної ланки та спеціалістів різних рівнів з категорії РЗ;
- відсутність ефективної, негнучкої системи комплексного лікування та реабілітації хворих;
- відсутність системи планування й моніторингу;
- недостатня взаємодія й координація між органами державної влади, медичними/соціальними працівниками і хворими;
- відсутність підстав для фінансового забезпечення лікування РЗ, недостатність своєчасного виявлення та реєстрації патології;
- відсутність політичної волі в країні для вирішення цієї проблеми;
- відсутність міжсекторальної взаємодії.

Покращити ситуацію мають нормативно-правові акти, які затверджують перелік рідкісних хвороб, формат ведення реєстру, порядок забезпечення хворих медикаментами. Вкрай необхідною є розробка нормативних документів та адаптація чинного законодавства України до потреб служби надання допомоги хворим з РЗ, формування відповідного статусу хворих, розвиток цього напрямку медичної галузі з урахуванням стратегічного курсу України на інтеграцію до європейських інституцій, а саме:

- розвиток національної і міжнародної співпраці в галузі діагностики, лікування і профілактики РЗ;
 - збір статистичної інформації про частоту та спектр РЗ в Україні для ухвалення управлінських рішень;
 - формування переліку РЗ, що підлягають статистичному обліку, з урахуванням міжнародного та європейського досвіду з метою підготовки медичної галузі України до переходу на МКХ 11;
 - створення Національного реєстру пацієнтів з рідкісними захворюваннями за напрямками медицини, що забезпечить повноцінний зворотній зв'язок та моніторинг патології.
- Впровадження ефективних методів ранньої діагностики РЗ включає:
- розробку ефективних скринінгових програм раннього виявлення РЗ;
 - впровадження в роботу регіональних медико-генетичних центрів скринінгових програм ранньої діагностики РЗ;

- впровадження інноваційних технологій для підвищення ефективності ранньої діагностики РЗ.

Впровадження ефективних методів лікування і реабілітації хворих на РЗ для зниження рівня смертності та інвалідності включає:

- створення і затвердження єдиних клінічних протоколів і стандартів лікування хворих з РЗ;

- створення переліку рідкісних препаратів, що використовуються для лікування РЗ, з урахуванням міжнародного досвіду;

- впровадження інноваційних технологій для підвищення ефективності контролю якості надання медичної допомоги хворим з РЗ;

- розробка вітчизняних лікарських засобів для лікування РЗ та продуктів спеціалізованого лікувального харчування;

Важливу роль має підготовка кваліфікованих фахівців з діагностики та лікування РЗ у провідних центрах країни та за кордоном, підвищення інформованості лікарів різних спеціальностей і пацієнтів про рідкісні захворювання, для чого необхідно:

- проведення кадрового і технічного аудиту медичних установ, в яких є умови для діагностики, лікування та реабілітації хворих з РЗ;

- створення освітніх програм, громадських організацій для підтримки пацієнтів з РЗ.

Необхідним є покращення матеріально-технічного забезпечення існуючих в Україні потужних метаболічних центрів, які зможуть забезпечити достатній рівень уточнюючої діагностики РЗ в Україні (Дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м.Київ; Харківський спеціалізований медико-генетичний центр, м.Харків; Інститут спадкової патології НАМН України, м. Львів).

Суттєве значення для забезпечення роботи служби має:

- Створення інтерактивної мережі із застосуванням телемедицини та державної гарячої лінії з метою надання інформаційної підтримки сім'ям з РЗ.

- Підвищення ефективності міжвідомчої взаємодії законодавчих, соціальних та медичних установ з питань діагностики і лікування рідкісних захворювань.

- Створення Консультативної ради експертів (із залученням закордонних фахівців) з рідкісних захворювань.

- Формування громадської думки щодо соціальної значимості лікування рідкісних РЗ із залученням засобів масової інформації, громадських організацій та соціальної реклами.

- Організація та проведення щорічних On-Line конференцій на базі МОЗ України за участю міжнародних клінік, які мають досвід організації медичної і соціальної допомоги пацієнтам з РЗ.

У 2012 р. за участі співробітників Харківського національного медичного університету, Харківського благодійного фонду «Діти зі спінальною м'язевою атрофією», Харківським спеціалізованим медико-генетичним центром, Харківським благодійним фондом «Муковісцидоз», асоціаціями хворих на фенілкетонурію, хворобу Дауна, хворобу Помпе запропонована концепція створення якісної системи надання допомоги хворим на рідкісні (орфанні) захворювання в Україні [1]

24.04.2012 р. у Верховній Раді України було зареєстровано законопроект № 10383 про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення медичною допомогою осіб з рідкісними (орфанними) захворюваннями. Враховуючи важливість цього документу, 06.06.2012 р. його було включено до порядку денного, а 14.06.2012 р. – винесено на розгляд Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.

Проектом Закону України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення медичною допомогою осіб з рідкісними (орфанними) захворюваннями» зокрема пропонується:

- визначити термін «рідкісне (орфанне) захворювання»;

- надавати безоплатну медичну допомогу особам з рідкісними (орфанними) захворюваннями, які потребують коштовних діагностичних та/або лікувальних засобів, та здійснювати їх соціальне обслуговування;

- започаткувати формування переліку РЗ і державного реєстру осіб з рідкісними (орфанними) захворюваннями;

- запровадити загальнообов'язкові державні скринінгові програми для виявлення осіб з пресимптомною стадією захворювання (скринінгу), їх раннього лікування і профілактики інвалідизації;

- передбачити забезпечення за рахунок бюджетних коштів наступних категорій хворих:

- 1) осіб із рідкісними (орфанними) захворюваннями лікарськими засобами, лікувальними сумішами та іншими продуктами на підставі медичних показань;

- 2) вагітних, у сім'ях яких є особа з рідкісним (орфанним) захворюванням, послугами з перинатальної діагностики для встановлення на-

явності цього захворювання у майбутньої дитини та необхідними профілактичними заходами;

3) дітей з рідкісними (орфанними) захворюваннями якісними дитячими сумішами та іншими продуктами дитячого харчування на підставі медичних показань.

З огляду на те, що ці питання в Україні досі залишаються недостатньо вирішеними, у поданому законопроекті зроблено наголос щодо необхідності привернути увагу держави та суспільства вжити відповідних заходів. Оскільки відповідно до висновку Комітету з питань європейської інтеграції законопроект не суперечить законодавству ЄС, Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я в цілому підтримав ідеологію та за-

гальну спрямованість даного документа. Разом з тим, законопроект має значні недоліки, на які у своїх висновках звертають увагу члени Комітету Верховної Ради України з питань бюджету та представники Головного науково-експертного управління Апарату Верховної Ради України. Головне науково-експертне управління Апарату Верховної Ради України рекомендує направити даний законопроект на доопрацювання.

Таким чином, для вирішення питань РЗ потрібен державний підхід, створення Національної програми, адже розвиток цього напрямку медицини – саме те, що наблизить нашу державу до гуманістичних європейських стандартів.

Література

1. Концепція створення якісної системи надання допомоги хворим на рідкісні (орфанні) захворювання в Україні // Клінічна генетика і перинатальна діагностика. – 2012. - №1. – С.10-12.
2. Новиков П.В. Проблема редких орфанных наследственных болезней у детей в России и пути её решения / П.В. Новиков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – С.4-6.
3. Королева Н.И. Редкие заболевания. Орфанные препараты / Н.И. Королева – Современная организация лекарственного обеспечения.
4. Лебедев А.А. Редкие заболевания: проблемы и перспективы их решения / А.А. Лебедев // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России.-2012.-№1. - Режим доступа до журн.: <http://www.fesmu.ru/voz/20121/2012103.aspx>

ПРОБЛЕМЫ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*И.Д. Шкробанец**, *И.В. Ластивка,*
*М.И. Полищук**, *Ю.Д. Годованец*

Департамент охраны здоровья
и гражданской защиты населения*,
ВГУЗ «Буковинский государственный
медицинский университет» МОЗ Украины
(г.Черновцы, Украина)

Резюме. Охарактеризовано состояние проблемы редких (орфанных) болезней в мире и Украине, представлены их характеристики, критерии включения заболеваний в категорию редких в разных странах, проанализированы подходы к формированию перечня орфанных заболеваний. Отображены проблемы редких заболеваний в Украине, пути создания перечня редких заболеваний, проблемы диагностики и лечения орфанных заболеваний в современное время, а также медико-социальные проблемы, которые связаны с данной патологией.

Ключевые слова: дети, редкие наследственные заболевания, орфанный медикаментозный препарат, орфанные организации, эпидемиология.

PROBLEMS OF ORPHAN DISEASES

*I.D. Shkrobanets**, *I.V. Lastivka,*
*M.I. Polishchuk**, *Y.D. Hodovanets*

Department of Health and Civil Protection *
Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. Celebrated problem state rare (orfann) diseases in the world and in Ukraine presented their characteristics, criteria for inclusion in the category of rare diseases in different countries, was analysed approaches to the formation of the list of orfann diseases. Problems of a rare diseases in Ukraine by creating a list of rare diseases, problems of diagnosis and treatment of orfann diseases at present, as well as medical and social problems associated with this pathology.

Keywords: children, rare hereditary disease, orfan medications, orfan organization, epidemiology.

УДК: (616.1/.3+616.8)-[053.36-02:616-053.31-056.57]-07

**О. С. Яблонь, Д. Ю. Власенко,
Т.І. Антонець*, О. А. Моравська*,
Н.М. Любаренко*,
К. Т. Берцун*, Д. П. Сергета***

Вінницький національний медичний університет
імені М.І.Пирогова
Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня*
(м. Вінниця, Україна)

**НАШ ДОСВІД У ВИРІШЕННІ
ПРОБЛЕМНИХ ПИТАНЬ ЗБЕРЕЖЕННЯ
ЖИТТЯ І ЗДОРОВ'Я НАДЗВИЧАЙНО
НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ**

Ключові слова: новонароджені з надзвичайно малою масою тіла, інтенсивна терапія, захворюваність, виживання.

Резюме. Вивчення особливостей захворюваності, смертності та технологій надання медичної допомоги новонародженим з масою тіла при народженні менше 1000 г та гестаційним віком менше 30 тижнів дозволило виявити основні тенденції лікування, що забезпечують високий рівень виживання даної категорії дітей.

Вступ

Частота невиношування вагітності зростає у всьому світі, що супроводжується збільшенням кількості недоношених дітей. За даними ВООЗ, близько 15% пологів відбуваються до 32 тижнів гестації, що є однією з основних причин захворюваності новонароджених та перинатальних втрат [2, 6]. Серед недоношених новонароджених найбільш вразливу групу складають діти з надзвичайно малою масою тіла (500-999 г), народження яких відбулось до 28-го тижня вагітності. У 2010 році частка новонароджених з надзвичайно малою масою тіла (НММТ) у світі складає близько 1% від усіх немовлят, народжених живими [4]. Категорія дітей з НММТ суттєво впливає на показники неонатальної та малюкової смертності та захворюваності [1]. В Україні щороку народжується близько 1000 дітей з НММТ, що складає 0,3% від усіх новонароджених. Виживання таких немовлят у нашій країні має повільну тенденцію до зростання і не перевищує 50% [2].

Зі зростанням рівнів виживання екстремально недоношених дітей кількість патологічних станів, що супроводжують їх адаптацію, не зменшується [5]. Народження такої дитини викликає велику кількість медичних, етичних, соціальних проблем та супроводжується значними економічними витратами. Немовлята з НММТ мають найвищий ризик смерті, а також знаходяться у групі найбільшого ризику щодо розвитку хронічної патології дихальної, нервової систем і сенсорного апарату та пов'язаної з нею інвалідності [7, 10]. Саме тому якість надання медичної допомоги має ключове значення, особливо у контексті формування наблизених та віддалених

несприятливих наслідків у екстремально мало-вагових немовлят.

Мета дослідження

Метою дослідження було проведення аналізу перебігу неонатального періоду в новонароджених з НММТ та особливостей надання їм медичної допомоги у Вінницькій області.

Матеріали і методи

Дослідження проводилось на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) та відділення для недоношених дітей Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ). У неонатологічній службі Вінницької області накопичений досвід виходжування новонароджених з надзвичайно малою масою тіла, впроваджені сучасні перинатальні технології, впродовж 10 років працює неонатальний центр з виїздною реанімаційно-консультативною бригадою. Обладнано 12 реанімаційних місць, у тому числі з урахуванням потреб дітей з екстремально малою вагою.

Під спостереженням перебували 32 недоношені дитини з масою тіла при народженні від 570 до 990 г, гестаційним віком 23-30 тижнів, які народились у 2011-2012 роках. Критерієм залучення у дослідження була маса тіла при народженні менше 1000 г.

Нами вивчався стан здоров'я матерів досліджуваних дітей, особливості перебігу вагітності та пологів, характер перебігу неонатального періоду. Новонародженим дітям проводили клініко-параклінічне дослідження (загальноклінічне, нейросонографічне, ультрасонографічне органів грудної та черевної порожнин, рентгенографію органів грудної

клітки, моніторинг серцевої діяльності, сатурації гемоглобіну киснем, артеріального тиску), оцінювали динаміку показників загального та біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі. Також брали до уваги захворюваність немовлят у неонатальному періоді та на момент виписки. Клінічні діагнози виставляли згідно Міжнародної класифікації хвороб X перегляду. Оцінювались методи проведення інтенсивної терапії та подальших стратегій виходжування та лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених дітей вижило 78,1%, показник летальності склав, відповідно, 21,9%.

Середня маса тіла немовлят становила 670 г (570-990 г), середній гестаційний вік – 27 тижнів (23-30 тижнів). У терміні гестації 23-26 тижнів лікувалось 37,5% дітей, в терміні гестації 27-30 тижнів – 62,5%. Співвідношення статей було 1:1. Більше половини дітей – мешканці сіл та районів області (табл.1).

Вік поступлення дитини в неонатальний

Таблиця 1

Перинатальна характеристика новонароджених з надзвичайно малою масою тіла

Показники	Діти з НММТ, n=32
Середня маса тіла при народженні (г)	670 (570-990)
Середній гестаційний вік (тижні)	27 (23-30)
Стать (хлопчики : дівчатка)	16:16
Діти з масою тіла <750 г (%)	11 (34,4)
Середня оцінка за шкалою Даунса	7,2±0,3
Середня оцінка за шкалою Апгар на 1 хв.	3,6±0,3
Середня оцінка за шкалою Апгар на 5 хв.	5,2±0,3

центр залежав від клінічного стану недоношеного та можливостей надання допомоги на місцях екстремально маловаговій дитині згідно наказу МОЗ України №484. Більшість дітей, транспортованих з районів області, поступали у перші дні життя після народження. Так, у першу добу життя госпіталізовано 21,9% дітей, на другу-третю добу – 37,5%. Діти, які, народились у перинатальному центрі м. Вінниці, зазвичай переводились у ВОДКЛ пізніше двотижневого віку (25,0%), попередньо отримавши комплекс лікувальних заходів до досягнення стабілізації стану.

Середня кількість проведених у лікарні ліжко-днів серед дітей, які вижили, становила 61,8 діб (52-96 діб), що суттєво перевищує середні строки госпіталізації у недоношених інших вагових категорій.

Ми проаналізували деякі особливості перебігу вагітності та пологів у матерів недоношених дітей, які увійшли в дослідження. Так, середній вік жінок, які народили надзвичайно маловагових немовлят, становив 26 років, 25,0% немовлят народжені матерями у віці до 18 років, 62,5% – у віці від 18 до 35 років, 15,6% – у віці старше 35 років. Тобто, дві третини дітей народжені жінками оптимального репродуктивного віку. Від першої вагітності народилося майже 47,0% дітей, від другої, третьої, четвертої – по 15,0%, від п'ятої, шостої – по 3,0%.

Найпоширенішими патологічними станами, що супроводжували вагітність, у 65,6% виявилися: загроза переривання вагітності, преєклампсія важкого ступеню, відшарування плаценти, істміко-цервікальна недостатність. Останні три безпосередньо стали причиною передчасних пологів. У 34,4% жінок підтверджено перенесені під час вагітності інфекційні захворювання (важкі ГРВІ з фебрильною лихоманкою, кольпіт, сальпінгофорит, кандидоз статевих шляхів, запальні захворювання сечової системи, хоріоамніоніт). 46,8% новонароджених з НММТ народилися шляхом кесарського розтину, що значно перевищує середній показник по області. Слід зазначити, що третина недоношених з НММТ народилися у дуже важкому стані та отримали комплекс реанімаційних заходів згідно Наказу №312 МОЗ України.

Дані про неонатальну захворюваність новонароджених з надзвичайно малою масою тіла наведені у табл. 2.

У структурі неонатальної захворюваності дітей домінували респіраторний дистрес-синдром (РДС) – 18,8%, внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) – 21,9%, вроджена пневмонія – 9,3%, бронхолегенева дисплазія (БЛД) легкого та середнього ступенів важкості – 18,8%, кістозні та некістозні форми перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ) – 34,4%, внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) I-III

Таблиця 2

Основні патологічні стани, які виникли в неонатальному періоді у дітей з НММТ, що вижили

Патологічний стан	Діти з НММТ, n=32
Респіраторний дистрес-синдром	18,8
Внутрішньоутробна інфекція	21,9
Бронхолегенева дисплазія I-II ст.	18,8
Внутрішньошлуночкові крововиливи I-III ст.	18,8
Перивентрикулярна лейкомаляція (кістозна форма)	21,9
Перивентрикулярна лейкомаляція (без кіст)	12,5
Некротичний ентероколіт	9,3
Ретинопатія III-IV ст.	9,3

ступенів – 18,8%, а також важка ретинопатія недоношених дітей – 9,3%. У 6,2% немовлят діагностовано множинні вроджені вади розвитку та у 3,1% – важку форму БЛД.

Ми дослідили показники біохімічного аналізу крові та стан мінерального гомеостазу у новонароджених з НММТ. Так, гіпопротеїнемія у перші дні життя (<35 г/л) мала місце у 53,1% дітей і ще у 12,5% зниження загально-го рівня білка сироватки крові сягало <30 г/л. Показники загального білірубіну, хлоридів, кальцію сироватки крові були у межах норми практично в усіх немовлят. Дві третини дітей демонстрували підвищені рівні сечовини, креатиніну, калію, проте ці зміни носили транзиторний характер і не підлягали корекції. Гіпонатріємія (< 130 ммоль/л) реєструвалась у 25% у дітей.

Гіперглікемія (> 8,3 ммоль/л) виявлялась у 47,0% новонароджених. На першому тижні життя вона виникала у 28,1%, а після 7-10 доби з'являлась у 12,5% дітей. Гіперглікемія при народженні реєструвалась у 9,3% дітей. Кожна третя дитина з гіперглікемією потребувала інсулінотерапії з метою її корекції. Епізоди гіпоглікемії (<2,6 ммоль/л) спостерігалися у кожній третій дитині, що перебували під спостереженням.

Враховуючи суттєвий вплив перинатальних інфекцій на передчасне переривання вагітності, близько 80% дітей обстежено на наявність TORCH-інфекцій. У однієї дитини методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ідентифіковано цитомегаловірусну інфекцію. Крім того, у однієї дитини виявлено генералізований кандидоз (підтверджено за результатами патологоанатомічного дослідження). У інших дітей з ВУІ мала місце клінічно та параклінічно верифікована інфекція нез'ясованої етіології, яка мала перебіг перинатальної інфекції.

За даними рентгенографії органів грудної клітки, рентгенологічну картину РДС при народженні мали майже 20% дітей. Ознаки розвитку БЛД з'являлись приблизно у віці 3-4 тижнів, а у терміні 5-7 тижнів починали спостерігатись явища розсмоктування інфільтративних змін в легенях у дітей з пневмоніями.

За результатами нейросонографічного обстеження (НСГ), більшість важких ВШК, що стали безпосередньою причиною летальних наслідків, виникали у перші 3 доби життя. Клінічно їх поява часто супроводжувалась розвитком судомного синдрому. Крововиливи, які з'являлись у більш пізній термін, переважно мали вигляд субependимальних кіст та носили менш загрозливий характер. Вентрикуломегалія, як результат ВШК, починала формуватись вже наприкінці другого тижня життя, а маніфестація ПВЛ не мала чітких вікових орієнтирів.

Невисокий рівень захворюваності на РДС ми пов'язуємо з тим, що 59,3% дітей в першу добу життя отримали сурфактантзамісну терапію в дозі 100-200 мг/кг як з профілактичною, так і з лікувальною метою та антенатальну кортикостероїдну профілактику. 12,5% дітей після народження отримували СРАР-терапію, що дозволило уникнути застосування механічної вентиляції легень. Разом з тим, переважна більшість дітей внаслідок глибокої морфо-функціональної незрілості, важкості стану при народженні, обумовленої перенесеною внутрішньоутробною гіпоксією, потребувала вентиляційної підтримки досить тривалий термін. Так, тривалість штучної вентиляції легень (ШВЛ) склала у 6,2% дітей більше 2 місяців, у 6,2% – 1 місяць, у 6,2% – 21 добу, у 12,5% – 14 діб, у 12,5% – 7 діб, у 28,1% – 6 діб. Перехід немовлят на самостійне дихання проводився через неінвазивну вентиляційну підтримку (в режимах Biphasic

та СРАР), що попереджало повторну інтубацію та інвазивну вентиляцію. Діти з 4-5 доби отримували метилксантини і підтримуючий режим вентиляції з м'якими параметрами. На етапі підготовки до екстубації трахеї призначали коротким курсом глюкокортикостероїди довенно. Таким чином, більшість надзвичайно маловагових немовлят проводили, у середньому, 1-2 тижні на апаратному диханні, разом з тим, неінвазивна респіраторна підтримка та киснева терапія продовжувалися більш тривалий час. Така тактика дозволила уникнути важких ушкоджень легень, пневмотораксу та розвитку важких форм БЛД.

Усі діти потребували повноцінного парентерального харчування з перших днів життя. Дві третини дітей отримували розчини амінокислот з першої доби життя, ще перебуваючи на II рівні надання допомоги, а при переводі у ВАІТН неонатального центру усім дітям забезпечувалось надходження білку з розрахунку 3,5-4 г/кг. 9,3% недоношених отримували довенно жирові емульсії у пологових відділеннях і близько 30% – у ВАІТН ВОДКЛ. Це пов'язано з клінічними протипоказами у перші дні життя, зокрема, тромбоцитопенією та жовтяницею у недоношених з внутрішньотробними інфекціями.

Тактика ентерального харчування змінювалась в залежності від стану дитини та індивідуальної толерантності до їжі й розпочиналася з мінімального трофічного живлення впродовж 1-5 днів. У подальшому відбувалось поступове розширення об'єму годування відповідно до індивідуальних потреб та функціональних можливостей дитини. 28,1% немовлят знаходились на вигодовуванні однією з сумішей, розроблених спеціально з урахуванням потреб недоношених дітей, решта дітей (62,6%) отримували зціджене грудне молоко, яке збагачувалось фортифікаторами чи додаванням спеціальної суміші. 9,3% дітей не отримували ентерального харчування протягом 6-7 діб в зв'язку з явищами некротичного ентероколіту.

Стартова антибіотикотерапія проводилася згідно наказу МОЗ України № 484. 68,8% немовлят у лікувальних закладах області отримували ампісульбін з гентаміцином. Стандартна комбінація антибактеріальних препаратів у ВАІТН - це цефалоспорины II-III покоління та аміноглікозиди II-III покоління. У випадку генералізованого перебігу перинатальної інфекції застосовували антибіотики резерву – меронем та ванкоміцин.

Важливою ланкою лікування та виходжування недоношених з НММТ є корекція анемії, функцій гемостазу. Серед досліджуваних дітей майже 50% потребували трансфузій у вигляді еритроцитарної маси, тромбоконцентрату та свіжозамороженої плазми.

Активно застосовувались новітні перинатальні технології, спрямовані на полегшення адаптації передчасно народжених дітей до умов позаутробного існування. Так, усім дітям у ВАІТН та у відділенні для недоношених забезпечувались захист від світла та шуму шляхом екранування кувезів, мінімізація болю та позиційна терапія («гніздо»). Після стабілізації стану та з появою самостійного дихання у відділенні для недоношених дітей практикувався метод виходжування «мамакенгуру» шляхом викладання дитини на груди матері та контакту «шкіра до шкіри» впродовж декількох годин на добу.

Незважаючи на сучасні технології інтенсивної терапії, померли 7 дітей. Серед померлих дітей переважали хлопчики (71,6%). Гестаційний вік цих немовлят коливався в діапазоні від 24 до 28 тижнів, а маса тіла – від 720 до 830 г. Термін перебування у ВАІТН більшості дітей становив від 4 до 8 діб. Основною причиною смерті були важкі ВШК на тлі глибокої морфо-функціональної незрілості та ВУІ, у двох дітей підтверджено діагноз множинних вроджених вад розвитку при патологоанатомічному дослідженні. Одна дитина провела у відділенні ВАІТН 119 діб та померла від важкої БЛД та перфоративного НЕКу, при цьому вона тричі перенесла оперативні втручання.

З вагою 2150-2750г діти виписувалися додому під нагляд дільничного педіатра чи сімейного лікаря. У структурі захворюваності надзвичайно недоношених дітей на момент виписки переважали ушкодження ЦНС (40,6%) у вигляді вентрикуломегалії, кістозної та некістозної форм ПВЛ з синдромом пригнічення або м'язевої дистонії. Ретинопатія недоношених у 21,9% немовлят проявлялась у важкій формі (III-IV ст.) та потребувала лазерної корекції функції органів зору. З боку дихальної системи у 18,8% дітей, що вижили, розвинулась легка чи середньоважка БЛД.

Зважаючи на те, що немовлята з НММТ знаходяться у групі найбільшого ризику щодо розвитку органічної патології нервової системи та пов'язаної з нею інвалідності, за ними після виписки проводилося динамічне спостереження, що здійснювалось в умовах кабінету катамнезу обласної консультативної

поліклініки ВОДКЛ. Діти регулярно обстежуються педіатром, неврологом, офтальмологом, пульмонологом, сурдологом, іншими вузькими фахівцями, а також проводиться лабораторне обстеження, нейросонографія та, за потребою, магнітно-резонансна томографія. Це дозволяє своєчасно інтерпретувати еволюцію змін у мозковій тканині та застосувати адекватну лікувально-профілактичну стратегію. За попередніми даними, близько 20% дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні у скорегованому віці 12-18 місяців мають несприятливі віддалені наслідки у вигляді дитячого церебрального паралічу, глухоти та сліпоти. Розвиток решти дітей має особливості, обумовлені глибокою недоношеністю та надзвичайною маловаговістю, та потребує більш тривалого спостереження.

Висновки

Представлений аналіз виходжування та лікування новонароджених з надзвичайно малою масою тіла свідчить про необхідність профілактики передчасних пологів, яку слід розпочинати прегравідарно, та попередження інфекційних та неінфекційних ускладнень під

час вагітності.

Досягнення високого показника виживання надзвичайно маловагових немовлят (до 78%) на III рівні надання допомоги у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні є результатом активного використання сучасних перинатальних технологій виходжування із застосуванням сурфактантзамісної терапії, адекватної респіраторної підтримки, раціонального парентерального та ентерального харчування, сучасних підходів до антибактеріальної терапії, використання розвиваючих технологій та сумлінного догляду матерями та медичним персоналом.

Незважаючи на покращення виживання надзвичайно недоношених дітей, їх захворюваність на момент виписки залишається високою та загрозливою щодо розвитку інвалідизуючих наслідків.

Перспективи подальших досліджень

ми вбачаємо в розробці стратегій лікування, спрямованих на зниження частоти розвитку хронічної патології, асоційованої з інвалідністю та низькою якістю життя у даній категорії немовлят.

Література

1. Знаменська Т. К. Медико-етичні проблеми інтенсивної терапії у екстремально недоношених новонароджених / Т. К. Знаменська, Т. В. Куріліна // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. - Т.2, №2(4). – С. 5-9.
2. Шунько Є. Є. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні / Є. Шунько // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. - Т.1, №1. – С. 10-16.
3. Assessment of surfactant use in preterm infants as a marker of neonatal intensive care unit quality / H. C. Kaplan, S. A. Lorch, J. Pinto-Martin [et al.] // BMC Health Services Research. – 2011. – Vol. 11(22). – P. 145-154.
4. Changes in Survival and Neonatal Morbidity in Infants with a Birth Weight of 750 g or Less / M. J.Claas, H. W.Bruinse, M.van der Heide-Jalving [et al.] // Neonatology. – 2010. – Vol. 98(3). – P. 278-288.
5. Developmental outcome of very low birth weight infants in a developing country / D. E. Ballot, J. Potterton, T. Chirwa [et al.] // BMC Pediatrics. – 2012. – Vol. 12(11). – P. 387-392.
6. Intensive Care for Extreme Prematurity — Moving Beyond Gestational Age / J. E. Tyson, N. A. Parikh, J. Langer [et al.] // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358(16). – P. 1672-1681.
7. Poudel P. Perinatal characteristics and outcome of ELBW infants at NICU of a developing country: an experience at eastern Nepal / P.Poudel, S.Budhathoki // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2010. – Vol. 23(5). – P. 441-447.
8. Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants / C. M.Cotten, S. Taylor, B. Stoll[et al.] // Pediatrics. – 2009. - Vol.123. – P. 58-66.
9. Radmacher P. G. Early amino acids and the metabolic response of ELBW infants (<or = 1000 g) in three time periods / P. G. Radmacher, S. L. Lewis, D. H. Adamkin // J Perinatol. – 2009. – Vol. 29(6). – P. 433-437.
10. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies) / K. L. Costeloe, E. M. Hennessy, S. Haider [et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 345. – P. 184-196.

**НАШ ОПЫТ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМНЫХ
ВОПРОСОВ СОХРАНЕНИЯ ЖИЗНИ
И ЗДОРОВЬЯ ЭКСТРЕМАЛЬНО
НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ**

О. С. Яблонь, Д. Ю. Власенко, Т. И. Антонец,
О. А. Моравская*, Н. М. Любаренко*,
К. Т. Берцун*, Д. П. Сергета**

**Винницкий национальный медицинский
университет имени Н.И.Пирогова
Винницкая областная детская
клиническая больница*
(г.Винница, Украина)**

Резюме. Изучение особенностей заболеваемости, смертности и технологий оказания медицинской помощи новорожденным с массой тела при рождении менее 1000 г и гестационным возрастом менее 30 недель дало возможность определить основные тенденции лечения, обеспечивающие высокий уровень выживания данной категории детей.

Ключевые слова: новорожденные с экстремально малой массой тела, интенсивная терапия, заболеваемость, выживание.

**OUR EXPERIENCE IN RESOLVING
THE PROBLEMATIC ISSUES AIMED AT
PRESERVING LIFE AND HEALTH AMONG
EXTREMELY PREMATURE INFANTS**

O.S.Yablon, D.Y.Vlasenko, T. I. Antonec, O. A.
Moravska*,N. M. Lubarenko*, K. T. Bertsun*,
D. P. Sergeta**

**Vinnitza national medical university
in honor of M. I. Pyrogov
Vinnytza Regional Pediatric
Clinical Hospital *
(Vinnitsa, Ukraine)**

Summary. The study of features of morbidity, mortality and nursing technologies for neonates with birth weight less than 1000 g and gestational age less than 30 weeks, makes possible to identify the main trends in treatment, provides a high level of survival of these children.

Keywords: infants with extremely low birth weight, intensive care, morbidity, survival.

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО – ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 616.8-009.12-08-053.32

ДІАГНОСТИКА ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО
УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ
У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

*Т.К. Знаменська, Л.Г. Кирилова,
В.Б. Швейкіна*

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
НАМН України» (м. Київ, Україна)

Ключові слова: Мозковий нейротрофічний фактор (МНТФ), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, перивентрикулярна лейкомаляція, внутрішньошлуночковий крововилив, набряк головного мозку, недоношені новонароджені.

Резюме. Внаслідок комплексного клінічного, інструментального, імуноферментного дослідження вивчена динаміка змін кількісного рівня мозкового нейротрофічного фактору (МНТФ) у сироватці крові у недоношених новонароджених в залежності від функціональних та структурних змін ішемічного або геморагічного характеру (набряк головного мозку, перивентрикулярна лейкомаляція, внутрішньошлуночковий крововилив) та без них, при гіпоксично-ішемічних ушкодженнях головного мозку, а також у морфо-функціонально незрілих дітей. Визначено кореляційні зв'язки між антропометричними показниками, неврологічними синдромами гострого періоду та показниками рівня МНТФ.

Актуальність проблеми

Протягом багатьох десятиліть в центрі уваги дослідників є гіпоксія та її вплив на незрілий головний мозок. Гіпоксичне ураження головного мозку (ГМ) посідає провідне місце в структурі перинатальної патології нервової системи у новонароджених дітей [1, 3, 4].

Пре- і перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження (ГІУ) ЦНС – одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної неонатології та дитячої неврології. Це зумовлено як високою смертністю немовлят з ГІУ ЦНС, так і значною питомою вагою цієї патології в структурі дитячої інвалідності (5, 6, 8, 10, 12, 13, 16). Тому актуальним на сьогодні залишається розробка алгоритму ранніх діагностичних критеріїв та заходів комплексного лікування при різних за характером та ступенем тяжкості уражень ГМ у недоношених новонароджених (НН), які дозволять своєчасно прогнозувати та лікувати несприятливі наслідки зазначеної патології.

Потребують подальшого дослідження патофізіологічні механізми ураження ГМ у недоношених дітей, а також визначення ролі нейротрофічних факторів у патогенезі формування мозкових уражень, зокрема у новонароджених дітей різного гестаційного віку (ГВ). Викликає певні труднощі проведення диференційної діагностики між органічним ураженням ЦНС та морфо-функціонально незрілістю у дітей з надзвичайно та дуже ма-

лою масою тіла при народженні. Відсутні чіткі критерії ранньої діагностики та диференційної діагностики різного за характером та ступенем тяжкості ГІУ ЦНС. Слід відмітити, що прогноз якості життя НН багато в чому залежить від терміну виникнення, тривалості та інтенсивності гіпоксії. У свою чергу, ступінь функціональної зрілості ГМ та його пластичність визначають наслідки мозкової ішемії у дітей раннього віку, які перенесли перинатальне ураження ЦНС.

У теперішній час науково-практичний інтерес викликає вивчення компенсаторних механізмів, що впливають на перебіг та результат гіпоксії мозку в дітей, а саме, дослідження стану системи трофічного захисту мозку при гіпоксичних ураженнях у неонатальному періоді за допомогою імуноферментного методу. Це обумовлено тим, що в якості феномену самозахисту ГМ виступає відповідний баланс проапоптичних та протиапоптичних процесів, коливання якого супроводжуються відповідними змінами вмісту нейротрофічних білків як у вогнищі гіпоксичного ураження, так і в сироватці крові. За даними іноземної літератури, дія факторів росту, зокрема нервової тканини, спрямована на зменшення вогнища ішемічного ушкодження та регуляцію мозкового кровообігу. Ці феномени оцінюють як феномени самозахисту [24, 29, 30]. У зв'язку з вищевказаним інтенсивно досліджується роль нейротрофічних факторів в процесах

дозрівання, диференціювання та підтримки життєдіяльності нейронів головного мозку в нормальних умовах та при гіпоксично-ішемічних ураженнях [17, 18, 22].

Мета дослідження

На основі комплексного міждисциплінарного підходу удосконалити критерії ранньої діагностики, диференційної діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку в недоношених новонароджених у гострому періоді.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2009 – 2012 рр. нами проведено суцільне комплексне клінічне міждисциплінарне дослідження НН на базах пологового будинку № 6 (м. Київ), Національної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ), дитячої клінічної лікарні №2 (м. Київ).

Критеріями включення НН до дослідження були: гестаційний вік 26-36 тижнів, наявність гіпоксії в анамнезі матері, реєстрація функціональних та структурних змін різних за характером і ступенем тяжкості ураження ГМ за даними нейровізуалізації – (нейросонографія (НСГ)). Обстежені були стратифіковані на групи за характером структурних змін (ішемічні, геморагічні), ступенем ушкодження ГМ (за даними НСГ).

Основну групу (ОГ) склали НН з ГІУ ЦНС. До ІА підгрупи ОГ увійшли 15 НН з тяжким ішемічним ураженням ГМ – набряком головного мозку (НГМ) з формуванням у подальшому перивентрікулярної лейкомаляції (ПВЛ). ІБ підгрупу ОГ склали 18 НН з геморагічним ураженням ГМ – внутрішньошлуночковим крововиливом (ВШК) I–IV ступенів. До підгрупи ІВ ОГ були включені 19 НН з ішемічним ураженням ГМ – транзиторна перивентрікулярна гиперехогенність (ПВГ). До підгрупи ІД – 21 НН без структурних змін (БСЗ) ГМ (за даними НСГ). Групу порівняння (ГП) склали НН без ГІУ ЦНС (які мали ознаки морфо-функціональної незрілості).

Методи дослідження: загальноклінічний огляд: оцінка гестаційного та фізичного розвитку дитини відповідно до терміну гестації за шкалою Баллард відповідно наказу МОЗ України від 29.08.2006р. №584; неврологічний – включав оцінку крику, рухової активності, м'язового тону, сухожильних рефлексів, рефлексів періоду новонародженості (орального, спинального автоматизму), функціонуван-

ня вегетативної нервової системи, наявності судом. Для визначення рівня свідомості використовували шкалу J.J. Volpe [32]. Врахували результати лабораторного (імуноферментного) та інструментального (НСГ) обстежень.

Для об'єктивної оцінки стану нервової системи, поряд з традиційним НСГ дослідженням, визначали сироваткову концентрацію нейроспецифічного білку (НСБ), а саме – мозкового нейротрофічного фактору (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Цей метод є одним з найбільш чутливих серед методів ранньої діагностики ГІУ ГМ, оскільки відноситься до сучасних методів імунологічної діагностики, які базуються на використанні високоспецифічних моноклональних антитіл та дозволяють визначати дуже малу кількість НСБ, яку вимірюють у нанограмах. Поява в сироватці крові цих білків, специфічних для різних внутрішньоклітинних структур нервової клітини, є маркером їх ушкодження [2, 7, 15, 20, 21, 23, 33].

Для визначення в сироватці крові рівня нейротрофічного фактору головного мозку (МНТФ) був застосований твердофазний імуноферментний (лабораторний) метод з використанням реактивів фірми R&D (Великобританія). Методика заснована на принципі кількісного імуноферментного аналізу сендвичового типу (ELISA-Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay).

Зразки крові відбирали з пупкової вени або периферійних катетерів усіх недоношених новонароджених (пологова зала, на 3-5 та 26-28 доби життя) шляхом аспірації з центрального (пупковий, підключичний), або периферійного катетерів, об'ємом 0,5-1,0 мл. Кров центрифугували протягом 5 хвилин при 2000g. Одержану сироватку аліквотували, заморожували та зберігали при температурі «- 20° С» не більше 2 місяців.

Точність визначення вмісту мозкового нейротрофічного фактору (МНТФ) усередині серії визначали шляхом 20-кратного тестування трьох зразків з відомою концентрацією в одному мікропланшеті, а між серіями – трьох зразків з відомою концентрацією у сорока різних ставленнях.

Отримані протягом дослідження результати НН вносили до комп'ютерної бази даних. Обробку одержаних даних здійснювали методами математичної статистики (кореляційний, кластерний, дисперсійний, регресійний аналіз) з використанням програм SPSS та «Excel» з пакету «Microsoft Office 2003» [9].

Результати дослідження та їх обговорення

З метою оцінки дії вірогідних етіологічних факторів, а також встановлення ознак (маркерів), що супроводжують ГІУ ГМ у НН в гострому періоді нами було досліджено та проаналізовано стан здоров'я 81 дитини (41 дівчинка (50,61 %) та 40 хлопчиків (49,38 %) з терміном гестації при народженні 26-36 тижнів.

У табл.1 наведені середні величини антропометричних показників та ГВ в основній групі (по підгрупах) та в групі порівняння. Встановлені достовірні відмінності між дітьми ОГ (зокрема за підгрупами) та ГП за усіма вказаними ознаками. Так, у обстежених з ураженням ГМ реєстрували вірогідно менші

значення таких показників (групи ранжовані у порядку зменшення \sum ср. ознак), як:

– маса тіла (у підгрупі ІБ в 1,8 рази менший, $p < 0,001$; ІВ – у 1,47 рази, $p < 0,001$; ІА – у 1,41 рази, $p < 0,001$; у підгрупі ІД – в 1,32 рази, $p < 0,01$ ніж у ГП);

– зріст (в підгрупі ІБ - у 1,14 рази менший, $p < 0,001$; ІА та ІВ – у 1,08 рази, $p < 0,01$; ІД – у 1,06 рази, $p < 0,05$ ніж в ГП);

– обвід голови (в підгрупі ІБ - у 1,16 рази менший, $p < 0,001$; ІА – у 1,13 рази, $p < 0,001$; ІВ та ІД – у 1,08 рази, $p < 0,01$ ніж в ГП);

– обвід грудей (в підгрупі ІБ - у 1,23 рази менший, $p < 0,001$; ІА – у 1,18 рази, $p < 0,001$; ІВ – у 1,13 рази, $p < 0,001$; в підгрупі ІД – у 1,12 рази, $p < 0,01$ ніж в ГП);

Таблиця 1

Антропометричні показники недоношених новонароджених у підгрупах основної групи в залежності від характеру та тяжкості ураження ЦНС за даними НСГ, та у групі порівняння, $M \pm m$

Антропометричні показники	Основна група (I-група)				Група порівняння (II-група) (n=8)
	ІА підгрупа (n=15)	ІБ підгрупа (n=18)	ІВ підгрупа (n=19)	ІД підгрупа (n=21)	
Маса тіла, г	1848,33± 135,53	1444,17± 91,76	1776,58± 94,12	1965,95± 96,93	2602,50± 81,17
Довжина тіла, см	41,40± 0,80	39,44± 0,67	41,53± 0,76	42,52± 0,55	44,88± 0,58
Окружність голови, см	29,30± 0,60	28,56± 0,63	30,55± 0,56	30,67± 0,50	33,13± 0,44
Окружність грудей, см	27,27± 0,75	26,22± 0,70	28,42± 0,64	28,81± 0,69	32,13± 0,44

Примітка. Достовірні розбіжності при співставленні:

- з групою порівняння: 1) - на рівні ($p < 0,05$); 2) - на рівні ($p < 0,01$); 3) - на рівні ($p < 0,001$);
- з підгрупою ІД (БСЗ) основної групи: 4) - на рівні ($p < 0,05$); 5) - на рівні ($p < 0,01$);
- з підгрупою ІВ (ПВГ) основної групи: 6) - на рівні ($p < 0,05$); 7) - на рівні ($p < 0,01$);
- з підгрупою ІБ (ВШК I-IV) основної групи: 8) на рівні ($p < 0,05$)

Недоношені діти в підгрупах ОГ також достовірно відрізнялись між собою. Немовлята підгрупи ІБ були вірогідно меншими за всіма антропометричними показниками (підгрупи ранжовані у порядку зменшення \sum ср. ознак), а саме:

- масою тіла (в підгрупі ІД - у 1,36 рази менший, $p < 0,01$; ІВ – в 1,23 рази, $p < 0,05$);

- зростом (в підгрупі ІД в 1,08 рази менший, $p < 0,01$);

- обводом голови (в підгрупі ІД - у 1,07 рази менший, $p < 0,05$; ІВ – в 1,07 рази, $p < 0,05$);

- обводом грудей (в підгрупі ІД - у 1,1 рази менший, $p < 0,05$; ІВ – в 1,08 рази, $p < 0,05$);

Серед клінічних проявів пре- й перинатального ураження нервової системи у всіх недоношених дітей в пологовій залі найчастіше встановлювали синдром пригнічення ЦНС, який проявлявся різким зниженням спонтанної рухової активності, в'ялою реак-

цією на зовнішні подразники, м'язовою гіпотонією, швидким виснаженням або відсутністю безумовних рефлексів. У подальшому цей синдром залишався до 3-5 доби життя у більшості НН ОГ, що достовірно відрізняло їх від немовлят ГП ($p < 0,001$) (табл. 2).

Аналіз динаміки неврологічних змін у гострому періоді показав, що на 3-5 добу життя (табл. 2), у підгрупах недоношених дітей з ГІУ ЦНС (ОГ), у дітей з тяжким ушкодженням ЦНС – підгрупа ІА – 15 випадків (100%), підгрупа ІБ – 18 випадків (100%), встановлений синдром церебрального пригнічення. Частота даного синдрому була в 1,4 рази вищою, ніж у немовлят підгрупи ІД (71,43%, $p < 0,05$).

У подальшому майже в третини дітей (28,57%) підгрупи ІД ОГ реєструвалися клінічні прояви синдрому підвищеної нерво-рефлекторної збудливості: неспокій, тре-

мор, спонтанний рефлекс Моро, підвищення м'язового тону та сухожильних рефлексів, горизонтальний ністагм, низький поріг startle-реакцій, що достовірно відрізняло їх від немовлят підгрупи ІА та ІБ ОГ, де все ще залишався синдром церебрального пригнічення ($p < 0,05$) (табл. 2).

У гострому періоді в третини НН (33,33%) підгрупи ІБ ОГ (ВШК – III, IV ступенів) на фоні синдрому церебрального пригнічення наростали клінічні прояви синдрому внутрішньочерепної гіпертензії: розгинальна поза с перерозподілом м'язової гіпертонії в екстензорних групах м'язів кінцівок, тонічного напруження задньої групи м'язів шиї, підвищений з тонічним компонентом рефлекс

Бабінського, напруження великого тім'ячка, гіперестезія, тремор, неспокій, східна косиця, горизонтальний ністагм, симптом Грефе, у подальшому розходження швів, динамічне збільшення голови з посиленням судинного малюнка на шкірі голови. Це достовірно відрізняло НН підгрупи ІБ ОГ від немовлят підгрупи ІВ та ІД ОГ у гострому періоді ($p < 0,01$) (див. табл. 2).

Практично в кожній четвертій дитині (26,67%) підгрупи ІА ОГ у гострому періоді реєстрували судоми у вигляді, генералізованих тонічних або тоніко-клонічних припадків, які були відсутні у НН підгруп ІВ та ІД ОГ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Неврологічні синдроми у недоношених дітей з різним за характером та ступенем тяжкості ГІУ головного мозку на 3-5 добу життя, абс.,%

Неврологічні синдроми	Групи спостереження									
	Основна група (I-група)								Група порівняння (II-група) (n=8)	
	ІА підгрупа (n=15)		ІБ підгрупа (n=18)		ІВ підгрупа (n=19)		ІД підгрупа (n=21)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Церебрального пригнічення	15	100	18	100	18	94,74	15	71,43	0	0
Нервово-рефлекторної збудливості	0	0	0	0	1	5,26	6	28,57	0	0
Гіпертензійний, гідроцефальний	0	0	6	33,33	1	0	0	0	0	0
Судомний	4	26,67	2	11,11	0	0	0	0	0	0
Вегетативний	15	100	18	100	19	100	21	100	8	100

Примітка. Достовірні розбіжності при співставленні:

- з групою порівняння: 1) - на рівні ($p < 0,001$);
- з підгрупою ІД (БСЗ) основної групи: 2) - на рівні ($p < 0,05$); 3) - на рівні ($p < 0,01$);
- з підгрупою ІВ (ПВГ) основної групи: 4) - на рівні ($p < 0,05$); 5) - на рівні ($p < 0,01$);
- з підгрупою ІБ (ВШК I – IV) основної групи: 6) - на рівні ($p < 0,05$);

У гострому періоді в третини НН (33,33%) підгрупи ІБ ОГ (ВШК – III, IV ступенів) на фоні синдрому церебрального пригнічення наростали клінічні прояви синдрому внутрішньочерепної гіпертензії: розгинальна поза с перерозподілом м'язової гіпертонії в екстензорних групах м'язів кінцівок, тонічного напруження задньої групи м'язів шиї, підвищений з тонічним компонентом рефлекс

Бабінського, напруження великого тім'ячка, гіперестезія, тремор, неспокій, східна косиця, горизонтальний ністагм, симптом Грефе, у подальшому розходження швів, динамічне збільшення голови з посиленням судинного малюнка на шкірі голови. Це достовірно ($p < 0,01$) відрізняло НН підгрупи ІБ ОГ від не-

мовлят підгрупи ІВ та ІД ОГ у гострому періоді (див. табл. 2).

Практично в кожній четвертій дитині (26,67%) підгрупи ІА ОГ у гострому періоді реєстрували судоми у вигляді, генералізованих тонічних або тоніко-клонічних припадків, які були відсутні у НН підгруп ІВ та ІД ОГ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Наприкінці неонатального періоду синдром церебрального пригнічення залишався у більшості НН ОГ – підгрупа ІА – 14 випадків (93,33 %), підгрупа ІБ – 14 випадків (77,78 %), підгрупа ІВ – 15 випадків (78,95 %), а 1/3 недоношених дітей (33,33%), підгрупи ІБ ОГ мали клінічні прояви гіпертензійного, гідроцефального, гіпертензійно-гідроцефального синдро-

мів ізольовано, або у поєднанні з синдромом нервово-рефлекторної збудливості, що з високим ступенем вірогідності відрізняло їх від дітей підгруп ІВ та ІД ОГ ($p < 0,01$) (табл. 3).

Недоношені новонароджені з перинатальним ураженням ЦНС потребують комплексної

оцінки стану нервової системи. Тому, поряд із впровадженням в практику високоінформативних інструментальних методів діагностики мозкових порушень, дітям проведено динамічне дослідження рівня МНТФ у сироватці крові при різних за характером та ступенем тяжко-

Таблиця 3

Неврологічні синдроми у недоношених дітей з різним за характером та ступенем тяжкості ГІУ головного мозку на 26-28 добу життя, абс., %

Неврологічні синдроми	Групи спостереження									
	Основна група (I-група)								Група порівняння (II-група) (n=8)	
	IA підгрупа (n=15)		IB підгрупа (n=18)		IV підгрупа (n=19)		ID підгрупа (n=21)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Церебрального пригнічення	14	93,33	14	77,78	15	78,95	8	38,1	0	0
Нервово-рефлекторної збудливості	2	16,67	8	44,44	6	31,58	3	14,29	0	0
Гіпертензійний, гідроцефальний	0	0	6	33,33	0	0	0	0	0	0
Судомний	4	26,67	2	11,11	0	0	0	0	0	0
Веgetативний	15	100	17	94,44	18	94,74	16	76,19	5	62,5

Примітка. Достовірні розбіжності при співставленні:

- з групою порівняння: 1) - на рівні ($p < 0,05$); 2) - на рівні ($p < 0,001$);
- з підгрупою ID (БСЗ) основної групи: 3) - на рівні ($p < 0,05$); 4) - на рівні ($p < 0,01$); 5) - на рівні ($p < 0,001$);
- з підгрупою IV (ПВГ) основної групи: 6) - на рівні ($p < 0,05$); 7) - на рівні ($p < 0,01$);
- з підгрупою IB (ВШК I-IV) основної групи: 8) - на рівні ($p < 0,05$);

сті (за даними нейровізуалізації) гіпоксично-ішемічним ураженням ГМ впродовж першого місяця життя.

За даними наукової літератури, перинатальна гіпоксія ініціює процеси, які приводять до збільшення проникливості клітинних мембран, загибелі нейронів та гліальних клітин внаслідок некрозу та апоптозу, порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), надходження у системний кровообіг мозкових антигенів, що стимулює імунну систему на продукцію аутомозкових антитіл. Будь-який патологічний процес у ГМ призводить до структурних ушкоджень нервової тканини та порушень функціональної цілісності ГЕБ, що супроводжується виходом нейроспецифічних білків (НСБ) в інтерстиціальний простір з наступним поширенням їх до току ліквору. Внаслідок процесів резорбції спинномозкової рідини частина НСБ потрапляє у венозну кров, що дозволяє проводити динамічне визначення їх рівня у сироватці крові та отримати інформацію про функціонування клітин мозку. Зміни концентрації НСБ у сироватці крові можна виявити раніше, ніж структурні зміни мозку, за сучасними методами нейровізуалізації [2, 15, 20, 21, 23].

Гіпоксія є пусковим фактором каскаду па-

тологічних реакцій, розвиток яких призводить до загибелі нервових клітин з формуванням ушкодження головного мозку. У НН внаслідок гіпоксичної дії відбувається загибель нейронів шляхом некрозу та апоптозу. Одночасно індукується вихід у позаклітинний простір нейротрофічних та ростових факторів, які пригнічують каскад апоптозних механізмів. Поява в сироватці крові МНТФ свідчить про відновні механізми та навпаки, низькі значення рівня нейротрофічного фактору головного мозку в сироватці крові вказує на виснаження або гальмування репараційних можливостей мозку.

При дослідженні сироваткової концентрації МНТФ у НН з перинатальним ураженням мозку, а також у дітей, які не мали ГІУ ЦНС, нами були отримані наступні результати (табл. 4).

Сироваткова концентрація МНТФ фактору в пупкової крові (1 забір) була вірогідно вище ($p < 0,01$) у всіх НН в підгрупах ОГ, у співставленні з ГП.

На 3-5 добу життя рівень сироваткової концентрації МНТФ фактору знижувався в новонароджених обох груп, порівнян з вмістом МНТФ фактору в пуповинній крові. При співставленні рівня змін сироваткової концентрації МНТФ на 3-5 добу життя в підгрупах ОГ з

ГП було виявлено, що у дітей ІБ, ІВ та ІД ОГ кількісний рівень цього білка з високим ступенем вірогідності ($p < 0,01$) залишався більш високим – у 1,63, 1,4 та 1,21 рази відповідно. У підгрупі ІБ ОГ середнє значення МНТФ було найвищим (табл. 4).

На наш погляд, найбільш вірогідними при-

чинами первинно високих показників МНТФ у сироватці крові (пуповинна кров) НН обох груп була патологічна дія хронічної внутрішньоутробної та гострої інтранатальної гіпоксії, які підвищують проникливість ГЕБ в НН у сполученні з надвисокою експресією МНТФ у цей період, що підтверджується думкою низ-

Таблиця 4

Середні значення мозкового нейротрофічного фактору (МНТФ) в залежності від характеру та тяжкості ушкодження за даними НСГ в гострому періоді

Показники		Групи спостереження				
		Основна група (I-група)				Група порівняння (II-група) (n=8)
МНТФ, нг/мл	Час (доба)	ІА підгрупа (n=15)	ІБ підгрупа (n=18)	ІВ підгрупа (n=19)	ІД підгрупа (n=21)	
	I забір (пологовий зал)	19,52±1,48	18,81±1,57	16,84±1,06	21,79±6,85	12,49±0,76
	II забір (3-5 дб.)	8,43±2,05	13,57±1,66	11,72±0,98	10,11±0,77	8,35±2,74
	III забір (26-28 дб.)	5,51±1,37	10,67±0,92	9,50±0,84	9,61±0,74	-

Примітка. Достовірні розбіжності при співставленні:

- з групою порівняння: 1 - на рівні ($p < 0,01$); 2 - на рівні ($p < 0,001$);
- з підгрупою ІД (БСЗ) основної групи: 3 - на рівні ($p < 0,05$);
- з підгрупою ІВ (ПВГ) основної групи: 4 - на рівні ($p < 0,05$);
- з підгрупою ІБ (ВШК) основної групи: 5 - на рівні ($p < 0,05$);

ки авторів [14, 22, 33]. У зв'язку з цим будь-які ушкодження ГМ супроводжуються значним підвищенням концентрації МНТФ у крові, що обумовлено не тільки деструкцією нейронів, а також підвищенням експресії МНТФ завдяки збільшенню експресії TrkB-рецептору [19, 25].

Високий рівень сироваткової концентрації МНТФ у НН в підгрупі ІБ ОГ (ВШК різних ступенів) вірогідно обумовлений тим, що мозковий нейротрофічний фактор є широко розповсюдженим не тільки в нейронах, а також у глії головного та спинного мозку. В свою чергу, клітини астроцитарної глії є одним з компонентів ГЕБ та інтимно взаємодіють з ендотеліоцитами церебральних капілярів та епендимальним епітелієм, який вимощує шлуночкову систему. Тому будь-які ушкодження судин ГМ супроводжуються значним підвищенням концентрації МНТФ у крові, що обумовлено деструкцією нейронів та клітин астроцитарної глії [26, 27, 28, 31].

Наприкінці гострого періоду (26-28 доба) рівень сироваткової концентрації МНТФ продовжує знижуватися у всіх обстежених НН в підгрупах ОГ, у порівнянні з першим та другим забором, але вже не так швидко, як на першому тижні життя. Найбільш стрімке зниження сироваткової концентрації МНТФ залишалося до кінця першого місяця життя в підгрупі ІА ОГ – в 1,53 рази, у порівнянні з 3-5 добою життя.

На наш погляд, дані зміни можна пояснити, з одного боку, подовженням ушкодження нейронів – відстроченим та особливо інтенсивним у підгрупі ІА ОГ внаслідок складного комплексу патоморфологічних змін, що виникають в результаті первинного ушкодження клітин завдяки дії гіпоксемії та ішемії. З другого боку, менш швидке зниження кількісного рівня МНТФ на другому тижні життя може свідчити про відстрочене ураження або «другу хвилю» гальмування нейронів. Головним механізмом загибелі клітин у цей час є апоптоз [12, 32].

У недоношених дітей з тяжким функціональним та структурним ушкодженням ГМ ішемічного характеру (у вигляді НГМ та формуванням у подальшому ПВЛ) середнє значення МНТФ в 3-у заборі крові (26-28 доба життя) було найнижчим, що у 1,72 рази ($p < 0,05$) менше ніж у НН, які перенесли ГІУ ЦНС та не мали структурних змін (підгрупа ІД ОГ), у 1,72 рази ($p < 0,05$) нижче, ніж у НН з ГІУ ГМ, які мали ПВГ – підгрупа ІВ ОГ та в 1,94 рази ($p < 0,05$) - ніж у немовлят, які мали ВШК різних ступенів) вірогідно обумовлений тим, що мозковий нейротрофічний фактор є широко розповсюдженим не тільки в нейронах, а також у глії головного та спинного мозку. В свою чергу, клітини астроцитарної глії є одним з компонентів ГЕБ та інтимно взаємодіють з ендотеліоцитами це-

ребральних капілярів та епендимальним епітелієм, який вимощує шлуночкову систему. Тому будь-які ушкодження судин ГМ супроводжуються значним підвищенням концентрації МНТФ у крові, що обумовлено деструкцією нейронів та клітин астроцитарної глії [26, 27, 28, 31].

Наприкінці гострого періоду (26-28 доба) рівень сироваткової концентрації МНТФ продовжує знижуватися у всіх обстежених НН в підгрупах ОГ, у порівнянні з першим та другим забором, але вже не так швидко, як на першому тижні життя. Найбільш стрімке зниження сироваткової концентрації МНТФ залишалося до кінця першого місяця життя в підгрупі ІА ОГ – в 1,53 рази, у порівнянні з 3-5 добою життя.

На наш погляд, дані зміни можна пояснити, з одного боку, подовженням ушкодження нейронів – відстроченим та особливо інтенсивним у підгрупі ІА ОГ внаслідок складного комплексу патоморфологічних змін, що виникають в результаті первинного ушкодження клітин завдяки дії гіпоксемії та ішемії. З другого боку, менш швидке зниження кількісного рівня МНТФ на другому тижні життя може свідчити про відстрочене ураження або «другу хвилю» гальмування нейронів. Головним механізмом загибелі клітин у цей час є апоптоз [12, 32].

У недоношених дітей з тяжким функціональним та структурним ушкодженням ГМ ішемічного характеру (у вигляді НГМ та формуванням у подальшому ПВЛ) середнє значення МНТФ в 3-у заборі крові (26-28 доба життя) було найнижчим, що у 1,72 рази ($p < 0,05$) менше ніж у НН, які перенесли ГІУ ЦНС та не мали структурних змін (підгрупа ІД ОГ), у 1,72 рази ($p < 0,05$) нижче, ніж у НН з ГІУ ГМ, які мали ПВГ – підгрупа ІВ ОГ та в 1,94 рази ($p < 0,05$) – ніж у немовлят, які мали ВШК різних ступенів (підгрупа ІБ ОГ) (табл. 4), що на нашу думку може свідчити про виснаження або гальмування репараційних можливостей мозку.

Висновки:

1. Недоношені новонароджені, які перенесли мозкову ішемію, частіше були меншими за всіма антропометричними показниками (гестаційний вік, зріст, маса, обвід голови, грудей) ніж морфо-функціонально незрілі, причому всередині когорт недоношених новонародже-

них з мозковою ішемією новонароджені з ВШК різних ступенів також були меншими за всіма антропометричними показниками.

2. У недоношених новонароджених з ГІУ ЦНС у гострому періоді провідним неврологічним синдромом є синдром церебрального пригнічення. При цьому, у недоношених дітей, які перенесли тяжку мозкову ішемію та зазвичай мали структурні ураження ГМ, частіше переважав синдром церебрального пригнічення, ніж у недоношених новонароджених, які не мали структурних змін ($p < 0,05$).

3. Динаміка змін кількісного рівня мозкового нейротрофічного фактору (МНТФ) у сироватці крові свідчить про ураження головного мозку відповідно до характеру та ступеню тяжкості в гострому періоді.

4. Сироваткова концентрація МНТФ фактору в пупкової крові (1 забір – пологовий зал) вірогідно вище ($p < 0,01$) у недоношених новонароджених з ГІУ ЦНС, у співставленні з недоношеними новонародженими без гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку (морфо-функціонально незрілими).

5. Рівень сироваткової концентрації МНТФ фактору на 3-5 добу життя знижується в усіх недоношених новонароджених, у співставленні з рівнем концентрації МНТФ фактору в пупкової крові (пологова зала – безпосередня дія гіпоксії, ішемії). При співставленні рівня змін сироваткової концентрації МНТФ у підгрупах недоношених новонароджених, які перенесли гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку з групою морфо-функціонально незрілих було виявлено, що кількісний рівень цього білку з високим ступенем вірогідності ($p < 0,01$) залишається більш підвищеним у підгрупах недоношених новонароджених з ГІУ ЦНС та не досягає рівня значень, як у морфо-функціонально незрілих дітей.

6. У недоношених дітей з тяжким функціональним та структурним ураженням головного мозку ішемічного характеру (у вигляді набряку головного мозку, з формуванням у подальшому перивентрикулярної лейкомаляції) середнє значення МНТФ наприкінці першого місяця життя (26-28 доба) було найнижчим, що відрізняло їх від інших недоношених новонароджених з ГІУ головного мозку ($p < 0,05$).

Література

1. Антипкін Ю.Г. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращання демографічної ситуації на Україні / Ю.Г. Антипкін / Журн. Акад. мед. Наук України. – 2007. – 13, № 3. – С. 476 – 485.
2. Блинов Д.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически - ишемическом поражении ЦНС: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Д.В. Блинов.- 2004.
3. Знаменская Т.К. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного / Т.К. Знаменская, Л.И. Шевченко, Е.В. Розова // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 105–108.
4. Терапія розвитку дитини (стандарти медико – соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи / Р.О. Моїсеєнко, В.Б. Педан, В.В. Бережний [та інш.] / Соціальна педіатрія і реабілітологія. – 2007. – вип. I (IV). – с. 14 – 21.
5. Володин Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н.Н. Володин // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 56–60.
6. Голосная Г. С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании последствий перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных / Г. С. Голосная // Педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 30–36.
7. Гурина О.И. «Моноклональные антитела к нейроспецифическим антигенам». Получение, иммунохимический анализ, исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера: дис. ... доктора мед. наук / Гурина О.И – М., 2005.
8. Кирилова Л. Г. Проблема оптимізації ранньої медичної реабілітації хворих з пре – перинатальною патологією ЦНС / Л.Г. Кирилова, М.О. Василенко, Л.І. Ткачук / Соціальна педіатрія і реабілітологія. – К., 2007. – С. 148 – 152.
9. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич.– К.: Моріон, 2000 – 320 с.
10. Мартинюк В. Ю. Сучасні технології в діагностиці, лікуванні та реабілітації новонароджених та дітей раннього віку з ушкодженнями нервової системи / В. Ю. Мартинюк, Л. О. Панасюк, Р. В. Богуш // Современная педиатрия. – 2006. – № 3 (12). – С. 208–211.
11. Одинак М.М. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе / М.М. Одинак, Н.В. Цыган. – СПб.: Наука, 2005. – 157 с.
12. Пальчик А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – М.: МЕД пресс-информ, 2009. – 253 с.
13. Резниченко Ю. Г. Коррекция метаболических нарушений при патологических состояниях / Ю. Г. Резниченко, Г. И. Резниченко, Л. И. Литвин.- 2009. – 96 с.
14. Семченко В.В. Нейротрансплантация / В.В.Семченко, С.И.Ерениев, С.С.Степанов. – Омск, 2004. – 308 с.
15. Чехонин В. П. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / В.П.Чехонин, Д.В. Блинов, С.В.Лебедев / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. - №2. – С.50 – 61.
16. Шунько Є. Є. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія: фактори ризику, клінічний перебіг, діагностика / Є. Є. Шунько, Т. В. Кончаковська // Сучасні тенденції в неонатології: проблеми та перспективи : укр.-амер. навч. семінар : матеріали семінару. – Львів, 2003. – С. 12–19.
17. Bartkowski K. Adult neurogenesis in the hedgehog (*Erinaceus concolor*) and mole (*Talpa europaea*) / K. Bartkowski, K. Furiejski, M. Grabiec // Brain. Behav. Evol.- 2010.-76 (2).-P.128 – 43.
18. Beschorner R. Erythropoietin receptor expression in normal end neoplastik choroid plexus / R. Beschorner, T. Psaras, R. Meyermann // Clin. Neuropathol.-2011.-30.-P.1– 2.
19. Bengzon J. Regulation neurotrophin and trkA, trkB and trkC tyrosine kinase receptor messenger RNA expression in kindling / J.Bengzon, Z.Kokaia, P.Ernfors / Neuroscience.-1993.-Vol.53, №2.-P. 433 - 446.
20. Blennow M. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Savman, P. Ilves // Acta Paediatr.- 2001.- 90.-P.1171-1175.
21. Ezgu F.S. Neuron specific enolase levels and neuroimaging asphyxied preterm end term newborns / F.S.Ezgu, Y. Atalay, K.Gucuyener / Child-Neurol.- 2002.- 17(11).-P.824-9.
22. Friedman W. J. Proneurotrophic seizures, and neuronal apoptosis / W. J. Friedman // Neuroscientist.- 2010.-16 (3).-P. 244 – 252.
23. Hirayama A. Early immunohistochemical detection of axonal damage and glial activation in extremely immature brains with periventricular leukomalacia / A.Hirayama, Y.Okoshi, Y.Hachiya // Clin. Neuropathol.- 2001.-20.-P.87-91.
24. Li –Ming Chen Neuroglobin attenuates Alzheimer – like tau hyperphosphorylation by activating AKT signaling / Li –Ming Chen, Yan – Si Xiong, Fan – Li – Kong // I. Neurochem.-2012. 120.-P.157 – 164.
25. Mamounas L.A. BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain / L.A. Mamounas, C.A. Altar, M.E. Blue / J. Neurosci. – 2000. – Vol. – 20, № 2. – P. 771 – 782.

26. Merlio J.P. Molecular cloning of rat trkC and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the trk family in the rat central nervous system / J.P.Merlio, P.Ernfors, M.Jaber / Neuroscience.- 1992.-Vol.51 ,№ 3.- P.513 - 532.
27. Murer M. G. An immunohistochemical study of the distribution of brain – derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer’s disease / M.G. Murer, F.Boissiere, Q. Yan // Neuroscience. -1999.- Vol. 88, № 4.- P.1015 – 1032.
28. Nagdyman N. Early Biochemical indicators of hypoxic – ischemic encephalopathy after birth asphyxia / N.Nagdyman, W.Komen, H. Ko // Pediatr. Res.- 2001.- 49.-P.502 -506.
29. Tan M. Improving head growth in preterm infants - a randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year / M. Tan, L. Abernethy R. Cooke // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2008. – № 93. – P. 342 – 346.
30. Vascular Endothelial Growth Factor as Marker for Tissue Hypoxia and Transfusion Need in Anemic Infants: A Prospective Clinical Study / E. Tschirc, B. Weber, P. Koehne [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol.123, №3. – P.784 -790.
31. Verkhratsky A., Butt A. Glial neurobiology: a textbook / A.Verkhatsky, A.Butt.- John Wiley & Sons Ltd: England, 2007.-209p.
32. Volpe J. J Neurology of the Newborn / Volpe J. J. -Philadelphia: Saunders, 2001.
33. Vos PE. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury / PE Vos, KJ Lamers, JC Hendriks // Neurology.- 2004.- 62(8).-P.1303-1310.

ДИАГНОСТИКА ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

Т.К. Знаменская, Л.Г. Кирилова, В.Б. Швейкина

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)**

Резюме. В результате комплексного клинического, инструментального, иммуноферментного исследований изучена динамика изменений количественного уровня мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) в сыворотке крови у недоношенных новорожденных в зависимости от функциональных и структурных изменений ишемического или геморрагического характера (отёк головного мозга, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковое кровоизлияние) и без них, при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга, а также у морфо-функционально незрелых детей. Выявлены корреляционные связи между антропометрическими показателями, неврологическими синдромами острого периода и показателями уровня МНТФ.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор (МНТФ), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковое кровоизлияние, отёк головного мозга, недоношенные новорождённые.

DIAGNOSTIC OF HYPIXEMIC-ISCHAEMIC BRAIN DAMAGE OF PRETERM NEONATES IN ACUTE PERIOD

T.K. Znamenska, L.G. Kirilova, V.B. Shvejkina

**SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine"
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. As a result of complex clinical instrumental ELISA studies the changes in the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in preterm infants are examined; this changes depend on the functional and structural damage of ischemic and hemorrhagic nature (swelling of the brain, periventricular leukomalacia, intraventricular haemorrhagia) and without them, with hypoxic-ischemic brain damage. The correlation between anthropometric data and performance level of BDNF is marked.

Keywords: brain neurotrophic factor (BDNF), hypoxico-ischemic CNS involvement, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhages, prematurely born children.

УДК: 616.2-022.6-053.31-07

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ РАННЬОЇ
ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ
ІНФЕКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ*А. С. Ліхачова, І. І. Редько*,
А. М. Зосимов*

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків, Україна),
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»*
(м. Запоріжжя, Україна)

Ключові слова: новонароджені, внутрішньоутробні вірусні інфекції, діагностичні критерії.

Резюме. На підставі анамнестичних, клінічних та лабораторних даних розроблені діагностичні критерії внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених.

Вступ

В Україні, незважаючи на досягнуті успіхи в удосконаленні перинатальної допомоги вагітним та новонародженим (НН), залишається високою перинатальна та неонатальна смертність, захворюваність НН, а серед причин захворюваності – велика питома вага внутрішньоутробних інфекцій (ВУІ) [2, 6-8].

Складність розв'язання проблеми ВУІ зумовлена відсутністю в більшості НН верифікації збудника ВУІ. На сьогодні найбільш вивченими інфекціями у вагітних, плодів та НН є бактеріальні інфекції, інфекції групи TORCH та інфекції, що передаються статевим шляхом [1, 3-5]. Значущість внутрішньоутробних вірусних інфекцій (ВВІ) в патології НН лишається маловивченою. Невідома питома вага ВВІ та їх взаємовідношення серед ВУІ в НН, наскільки дана патологія впливає на стан здоров'я популяції, яка сьогодні народжується в Україні. Враховуючи, що етіологічна верифікація ВВІ у НН потребує як економічних витрат, так і тривалого часу, це підказує удосконалити ранню діагностику.

Мета дослідження – розробити діагностичні критерії внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених шляхом впровадження експрес-методів діагностики, вивчення перинатального анамнезу, особливостей клінічного перебігу та лабораторних даних.

Матеріали та методи

З метою виконання даної роботи було проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх хворих НН з підозрою на ВУІ в перші 3 доби життя. Проведено аналіз анамнезу матерів, включаючи соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнези та перебіг останньої вагітності й пологів. Застосовано

метод клінічного спостереження, рутинні клінічні, біохімічні та імунологічні дослідження; методи ультразвукового дослідження та доплерометрії; рентгенологічні дослідження. Для верифікації етіологічного чинника ВУІ застосовано класичні методи діагностики, які сертифіковані в Україні (згідно методичних рекомендацій, затверджених наказом МОЗ України №30 від 09.02.1998 р.): культуральний, люмінесцентна мікроскопія, імуноферментний аналіз специфічних антитіл та антигенів, серологічні методи (РСК, РПГА) у парних сироватках, полімеразна ланцюгова реакція; бактеріологічні методи. Паралельно апробовано та впроваджено сучасні експрес-тести (ООО «Фармаско», Київ) на підставі методу імунохроматографічного аналізу, який сертифікований в Україні з 2002 р., що підтверджує наявність зв'язування специфічних антитіл з антигеном для виявлення антигенів вірусів грипу А і В, аденовірусів та РС-вірусів у мазках з носу, змиві або виділеннях з носу. Для верифікації ентеровірусної інфекції (67 серотипів) застосовано метод експрес-діагностики – модифікована реакція зв'язування комплекменту з діагностичними полі- та мовалентними ентеровірусними сироватками методом імуноферментного аналізу (НДІ поліомієліту та енцефалітів ім. М.П.Чумакова РАМН, Росія). Матеріалом для обстеження служили пуповинна кров, кров з периферійної вени, фекалії.

Для розробки діагностичних критеріїв ВВІ використано метод неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна (Є. В. Гублер, 1978). На підставі анамнестичних, клінічних та лабораторних даних кожний показник розбивався на градації згідно методу процедури та визначався діагностичний коефіцієнт (ДК) градації та інформативність (І) ознаки.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед загальної кількості обстежених діагноз ВУІ верифіковано у 708 (84,9%) НН, серед яких діагноз ВВІ встановлено у 224 (31,6%). Серед них доношених дітей – 132 (58,9%), недоношених – 92 (41,1%).

Серед 224 дітей з ВВІ верифіковано: у 77 (34,4 %) – мікст-вірусні інфекції, у 62 (27,7 %) – вірусно-бактеріальні інфекції, у 53 (23,6 %) – мікст-вірусно-TORCH-інфекції та моновірусні інфекції - у 32 (14,3 %). У дітей з ВВІ при верифікації етіологічного збудника вірус грипу А визначений у 15,6 %, парагрипу – у 20,5 %, аденовірус – у 40,6 %, РС-вірус – у 27,2 %, ентеровіруси – у 48,2 %, цитомегаловірус – у 56,6 %, ВПГ-2 – 22,6 %.

За результатами проведених лабораторних досліджень з метою етіологічної верифікації ВВІ у НН доведено, що поряд з класичними методами діагностики (люмінесцентна мікроскопія, культуральний метод, серодіагностика) доцільно застосовувати в практичній діяльності нові методи діагностики – ІХА для діагностики грипу, аденовірусної та РС-інфекцій та метод м-РЗК для діагностики ентеровірусної інфекції, про що свідчить отримання високого відсотку збігу етіологічного діагнозу (85-95 %). Апробація даних методик показала, що головною перевагою методів ІХІ та м-РЗК є прискорений та швидкий результат, що дозволяє провести ранню діагностику та вважати дані методи експрес-методами діагностики ВВІ. Крім того, перевагою методу ІХА є постановка діагностичної проби без транспортування, «біля ліжка хворого», швидкий (5-10 хвилин) і точний результат тесту. Метод м-РЗК дозволяє верифікувати діагноз на ранніх стадіях захворювання (1-2 доби), на відміну від культурального (28 діб) дає можливість швидко виявити не тільки антиген ентеровірусу, але також і його серотип. Інновацією даного методу є поєднання класичної РЗК та ІФА із застосуванням діагностичних ентеровірусних сироваток. Методи ІХА та м-РЗК підвищують діагностичну розшифровку ВВІ з 10 до 85 % та є економічними за витратами, що дозволяє заощаджувати на одному обстеженні до 80,6-120,9 грн.

На підставі методу м-РЗК вперше визначено роль різних серологічних типів ентеровірусів в структурі ВВІ у НН, серед яких переважали ентеро 68-71 – у 62,0 %, ЕСНО – у 29,6 % та Коксакі В – у 13,9 %. Сполучення двох серотипів ентеровірусів спостерігали у 11,5 % дітей та їх матерів.

За результатами досліджень частіше вагітні жінки переносили ГРВІ у III триместрі вагітності ($p < 0,05$). При цьому обтяжений перебіг вагітності та пологів відмічався не тільки у вагітних з маніфестними формами гострої респіраторної інфекції, але і з інпа-рантними формами.

У зв'язку з тим, що в дослідженні всі хворі були розподілені на 4 групи: з моновірусною інфекцією, мікст-вірусною, вірусно-бактеріальною, мікст-вірусно-TORCH-інфекцією, а неоднорідна послідовна процедура Вальда-Генкіна потребує альтернативного підходу при аналізі даних, для побудови діагностичних алгоритмів було застосовано різноманітні комбінації комплектування альтернативних груп хворих.

До основних діагностичних критеріїв при моноінфекції віднесені анамnestичні та клінічні дані, які мали ДК від + 6,2 до + 2,0 при $I > 1,0$ та лабораторні дані, які мали ДК від + 14,8 до + 5,6 при $I > 1,26$.

Відповідно розробленим значенням ДК, при моновірусній інфекції виділені основні клінічні та анамnestичні критерії: наявність під час даної вагітності у матері ГРВІ в 3-му триместрі вагітності та анемії, порушення загального стану дитини при народженні середньої тяжкості, синдром вегето-вісцеральних порушень ЦНС, ретинальні крововиливи на очному дні, гастроінтестинальний синдром; лабораторні: гіпербілірубінемія, помірне підвищення концентрації КФК-МВ.

До основних діагностичних критеріїв при мікст-вірусних інфекціях віднесені анамnestичні та клінічні дані, які мали ДК від – 11,1 до – 1,1 при $I > 1,0$ та лабораторні дані, які мали ДК від – 11,6 до – 1,5 при $I > 1,26$.

Відповідно розробленим значенням ДК, при мікст-вірусних інфекціях виділені основні клінічні та анамnestичні критерії: наявність у матері беспліддя, запальних гінекологічних захворювань, хронічної ВПГ-1-інфекції, пре-еклампсії та відшарування плаценти; тяжкий стан дитини при народженні, маса тіла при народженні ≤ 2500 г, асфіксія легкого ступеня при народженні, наявність ателектазів, РДС, гіпоксичної кардіоміопатії, синдрому пригнічення ЦНС та нервово-рефлекторної збудливості; лабораторні: тромбоцитопенія, гіпербілірубінемія, помірне збільшення концентрації КФК-МВ, помірна лейкопенія.

До основних діагностичних критеріїв при вірусно-бактеріальних інфекціях віднесені анамnestичні та клінічні дані, які мали ДК від – 13,0 до – 8,8 при $I > 1,0$ та лабораторні дані, які

мали ДК від $-10,0$ до $-2,0$ при $I > 2,0$.

Відповідно високим значенням ДК, для вірусно-бактеріальної інфекції характерними були основні клінічні та анамнестичні критерії: наявність у матери гінекологічних захворювань, хронічної соматичної патології, хронічної герпетичної інфекції, ерозії шийки матки, загрози переривання вагітності у 2-й половині та ГРВІ у 2-й половині вагітності, допологове вилиття навколоплідних вод; народження дітей з масою тіла ≤ 2501 г, асфіксія легкого ступеня, внутрішньоутробна пневмонія, РДС (ателектази, ХГМ), синдром пригнічення ЦНС та нервово-рефлекторної збудливості; лабораторні критерії: високий вміст АлАТ, АсАт, гіпербілірубінемія, лейкоцитоз, підвищення концентрації КФК-МВ.

До основних діагностичних критеріїв при мікст-вірусно-TORCH-інфекціях віднесені анамнестичні та клінічні дані, які мали ДК від $-13,1$ до $-3,0$ при $I > 1,3$ та лабораторні дані, які мали ДК від $-11,5$ до $-5,2$ при $I > 1,0$.

Відповідно значенням ДК, хворі даної групи мали такі основні клінічні та анамнестичні критерії: наявність у матери хронічної ЦМВІ та ВПГ-інфекцій, викиднів в анамнезі, гінекологічних захворювань, хронічного токсоплазмозу, ерозії шийки матки, прееклампсії, хронічної соматичної патології, відшарування

плаценти; тяжкий стан дитини при народженні, маса тіла при народженні ≤ 2500 г, асфіксія при народженні, внутрішньоутробна пневмонія, РДС, гепатит, синдром пригнічення ЦНС, гіпертензійно-гідроцефальний синдром та підвищена нервово-рефлекторна збудливість, на НСГ – субепендимальні кисти; лабораторні критерії: підвищений вміст АлАТ, лейкоцитоз, гіпербілірубінемія.

Комплексна оцінка диференційно-діагностичної значущості клінічних та лабораторних ознак показала, що клінічні ознаки володіють високою ($I = 1,77$), а лабораторні – дуже високою ($I = 5,42$) діагностичною інформативністю. Важливим моментом для формування заключного алгоритму диференційної діагностики різних видів інфекцій у НН є оцінка діагностичних можливостей усього комплексу показників, що вивчаються. Використання для цієї мети середньоарифметичного значення показника інформативності (I) показало, що диференційно-діагностичні можливості вище при диференціюванні моновірусної з мікст-формами інфекцій, ніж при диференціюванні мікст-інфекцій між собою. Однак високі дискримінантні властивості, що встановлені для кожної з пар інфекцій, дозволяють утворити високонадійний інтегральний алгоритм діагностики характеру інфекції у НН (рис. 1).

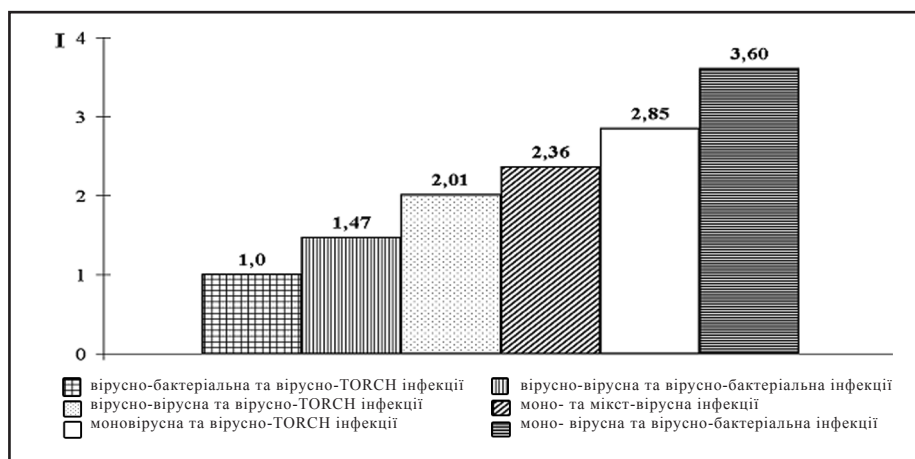


Рис 1. Комплексний показник діагностичної значущості для диференціювання різних видів інфекцій у новонароджених.

Для діагностики характеру інфекції у НН розроблені алгоритми диференційної діагностики всіх можливих варіантів інфекції. Для діагностики характеру інфекції у НН теоретично необхідно провести диференціювання всіх можливих варіантів інфекцій, використовуючи при цьому всі шість розроблених алгоритмів і той варіант, який набере найбільший підсумок ДК, і буде очікуваною відповіддю. Однак виявлення відмінностей у дискримі-

нантних властивостях різних алгоритмів дозволяє оптимізувати цей процес, зменшивши кількість варіантів диференціювання від 1 до 3. При цьому не тільки зменшується працёмісткість діагностики, але й підвищується її надійність, оскільки використовується не весь комплекс клініко-лабораторних ознак, а тільки високоінформативні. Апробація діагностичного алгоритму встановила, що вірні діагнози склали 95,8 % випадків, невизначені – 4,2 %.

Помилкових діагнозів не спостерігалось.

Висновки

1. На підставі апробації та впровадження експрес-методів діагностики ВВІ у НН в ранні терміни (в перші 3 доби) досліджено питому вагу ВВІ серед хворих новонароджених із підозрою на ВУІ – 31,6% та визначено вірусологічні

варіанти, зокрема: мікст-вірусні – 34,4%, вірусно-бактеріальні – 27,7%, мікст-вірусно-TORCH – 23,6% та ізольовані вірусні інфекції – 14,3%.

2. Розроблені діагностичні критерії ВВІ у НН дозволяють провести ранню діагностику зі своєчасним призначенням етіопатогенетичного лікування.

Література

1. Долгушина Н. М. Вирусные инфекции у беременных : руководство для врачей / Н. М. Долгушина, А. Д. Макария. – М. : Триада-Х, 2009. – 144 с.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии / [ред. О. В. Макаров, В. А. Алешкин, Т. Н. Савченко]. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.
3. Инфекции TORCH-комплекса в акушерстве и неонатологии : метод. рек. : [пер. с англ.] / [Т. М. Соболевская, Л. А. Ткачук, О. С. Швед и др.]. – Тирасполь, 2005. – 54 с.
4. Перинатальні інфекції – аналіз фактору ризику, клінічних проявів та лабораторної діагностики / О. С. Рубіна, О. С. Яблонь, М. В. Добжа [та ін.] // Актуальні питання неонатології : IV конгрес неонатологів України, 16-17 трав. 2006 р. : матеріали. – К., 2006. – С. 124–125.
5. Перинатальные инфекции : практ. пособие / под ред. А. Я. Сенчука, З. М. Дубоссарской. – М. : МИА, 2005. – 318 с.
6. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / под ред. Т. К. Знаменской. – К. : Standart Digital Print, 2008. – 200 с.
7. Шунько Є. Є. Перспективи розвитку перинатальної та неонатальної допомоги в Україні / Є. Є. Шунько // «Актуальні питання виходжування глибоко недоношених новонароджених»: матер. VI Укр.-Американської наук.-практ. конф. – Львів: Львівський держ. мед. університет ім. Д.Галицького, 2010. – С. 3-9.
8. Tregoning J. S. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and ImmuOalogy / J. S. Tregoning, J. Schwarze // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 74–98.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

А. С. Лихачева, И. И. Редько, А. Н. Зосимов*

Харьковская медицинская академия
последипломного образования
(г.Харьков, Украина),

ГЗ «Запорожская медицинская академия
последипломного образования МЗ
Украины*
(г.Запорожье, Украина)

Резюме. На основании анамнестических, клинических и лабораторных данных разработаны диагностические критерии внутриутробных вирусных инфекций у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, внутриутробные вирусные инфекции, диагностические критерии.

PROBLEM QUESTIONS OF EARLY DIAGNOSTICS OF CONGENITAL VIRAL INFECTIONS IN NEWBORNS

A. S. Likhacheva, I. I. Redko, A. N. Zosimov*

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate
Education
(Kharkiv, Ukraine),

Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate
Education*
(Zaporozhye, Ukraine)

Summary. The criteria for the diagnostics of congenital viral infections and an algorithm for the differential diagnosis of isolated and mixtform infections are developed on the basis of approval of express diagnostics methods, research of clinical course features, anamnesis and laboratorices conditions.

Keywords: newborns, congenital viral infections, diagnostics criteria.

УДК: 616.24-007.63-053.1

ВРОЖДЕННАЯ ЛОБАРНАЯ ЭМФИЗЕМА

**И.П.Журило, Г.А.Сопов,
А.М.Моисеев, В.К.Литовка,
М.В.Вакуленко, Т.И.Иващенко,
В.П.Перунский**

Клиника детской хирургии имени проф.Н.Л.Куца
Донецкого национального медицинского универ-
ситета им.М.Горького на базе
областной детской клинической больницы
(г.Донецк, Украина)

Ключевые слова: врождённая лобарная эмфизема, лечение, дети.

Резюме. Обобщен опыт диагностики и лечения врожденной лобарной эмфиземы (ВЛЭ) у 5 детей в возрасте от 3 недель до 10 месяцев. Пациентов мужского пола было 3, женского – 2. В 4 наблюдениях отмечено поражение верхней доли левого легкого, а в одном – средней доли правого. У всех детей диагноз ВЛЭ был установлен после рождения. Показанием к оперативному лечению явилось прогрессирующее увеличение объема поражённой доли и нарастание симптомов дыхательной недостаточности. Во всех случаях была выполнена лобэктомия. Осложнений не было. Обсуждены вопросы возможности пренатального выявления ВЛЭ и дифференциальной диагностики заболевания с другими врождёнными аномалиями легких.

Введение

Врожденная лобарная эмфизема (ВЛЭ) представляет собой постнатальное перерастание одной или нескольких долей лёгкого, возникающее в результате недостаточного развития хрящей трахеобронхиального дерева с нарушением проходимости бронхов и образованием клапанного механизма [1, 2, 10]. Механизм возникновения данной патологии состоит в том, что пострадавшие бронхи позволяют проходить воздуху на вдохе, а при выдохе происходит только частичное его изгнание. Постепенно эффект «ниппельного клапана» приводит к выраженному расширению доли легкого.

Однако, современная классификация причин возникновения ВЛЭ [7] свидетельствует, что вышеприведенное определение в недостаточной степени отражает суть проблемы. Среди пусковых механизмов патологического процесса лежит не только дисплазия бронхиальных хрящей, формирующая клапанный механизм [1, 3]. В основе заболевания также могут быть: а) аплазия гладких мышц терминальных и респираторных бронхов и гиперплазия гладких мышц крупных бронхов; б) отсутствие промежуточных генераций бронхов; в) агенезия всего респираторного отдела доли легкого; г) эндобронхиальная обструкция густым секретом; д) интенсив-

ная пролиферация эпителия слизистой бронхиального дерева; е) внешняя компрессия бронхов aberrantными лёгочными сосудами или расширенными полостями сердца; ж) приобретенные диффузные аномалии бронхов после перенесенных инфекций [3].

ВЛЭ наиболее часто возникает в верхней доле левого лёгкого (40%-50% наблюдений), средней (30%-40%) и верхней доле правого лёгкого (около 20%). На случаи нижнедолевых процессов и поражений множественных локализаций приходится не более 1% наблюдений [3].

В ряде случаев ВЛЭ обнаруживается полиальвеолиз или полиальвеолярная доля (ПАД), впервые описанная А.Hislop и L.Reid в 1970 году [5]. При этом заболевании общее количество альвеол увеличивается в несколько раз, но структура трахеобронхиального дерева и сосудистой системы лёгких соответствует возрастной норме. Клиническая и рентгенологическая картина не позволяет отличить истинную ВЛЭ от ПАД, поэтому С.Langston (2003) предложил термин «врожденная долевая гиперинфляция» («Congenital Lobar Overinflation»), который объединяет обе нозологические единицы [6, 10].

ВЛЭ диагностируется при рождении приблизительно в 25% случаев, а в возрасте 1 месяца - у 50% больных. В единичных случаях диагноз устанавливается после 6-месячного

возраста. Чем раньше появляются симптомы, тем больше вероятность прогрессирования долевой эмфиземы и необходимость оперативного лечения [9, 10].

Цель исследования

Целью исследования явился анализ наблюдений врожденной лобарной эмфиземы у детей и оценка результатов хирургического лечения данной патологии.

Материал и методы исследования

За период с 2005 по 2012 годы в клинике детской хирургии им. проф. Н.Л. Куца находилось на лечении 5 больных с ВЛЭ. Возраст больных на момент выполнения оперативного вмешательства составил от 3 недель до 10 месяцев. Пациентов мужского пола было 3, женского – 2. В 4 наблюдениях отмечено поражение верхней доли левого лёгкого, а в одном – средней доли правого. У всех детей диагноз ВЛЭ был установлен после рождения и появления симптомов дыхательной недостаточности. Несмотря на то, что все матери проходили этапные плановые ультразвуковые обследования в период беременности, ни в одном из случаев пренатально не была заподозрена врождённая патология легких.



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной полости ребенка М., 2 нед.

Первыми симптомами заболевания явились одышка и цианоз носогубного треугольника. Данные жалобы стали причиной обращения к специалисту, госпитализации и проведению клинического обследования. Объективными симптомами заболевания были выбухание

грудной клетки, высокий тимпанит и ослабление дыхания на стороне поражения. Кроме того, постоянными признаками являлись смещение средостения в контрлатеральную сторону, глухость сердечных тонов и эпизоды увеличения частоты сердечных сокращений.

Предоперационное обследование, помимо исследования общепринятых клинических и биохимических анализов, включало выполнение электрокардиографии, эхокардиоскопии, обзорной рентгенографии органов грудной клетки и компьютерной томографии (КТ). При необходимости повторяли рентгенологическое обследование в динамике.

Мы уже отмечали, что наиболее часто ВЛЭ локализуется в верхней доле левого лёгкого (рис.1). На приведенной рентгенограмме отмечается резкое повышение воздушности верхней доли левого лёгкого и формирование медиастинальной грыжи за счёт выраженного внутригрудного напряжения. Это данные обследования самого младшего из оперированных пациентов – вмешательство ему произведено в 3-х недельном возрасте.

Нарастание проявлений дыхательной и сердечно - сосудистой недостаточности имело различные темпы в каждом конкретном случае, но не потребовало проведения экстренных хирургических вмешательств. Все 5 детей оперированы в плановом порядке. Использовали переднее - боковой торакотомный доступ и осуществляли удаление поражённой доли лёгкого путем раздельной перевязки сосудов с ушиванием культи долевого бронха. Плевральную полость дренировали ПХВ катетером через отдельный прокол грудной стенки по средней подмышечной линии на 2 межреберья ниже основного доступа. Операционную рану послойно ушивали наглухо. Дренаж удаляли спустя 48 - 72 часа после вмешательства, а швы снимали на 8-11 сутки. Во всех случаях отмечено заживление ран первичным натяжением. В удовлетворительном состоянии дети выписаны из стационара спустя 10-14 суток после операции.

Как указывалось выше, среди наших пациентов лишь у одного ребёнка было отмечено поражение средней доли правого лёгкого. Нужно сказать, что именно эта больная оперирована в возрасте 10 месяцев, а период наблюдения с момента появления первых клинических симптомов составил около 8 месяцев. Приводим описание данного клинического случая.

Больная В. Ева, 10 мес. (ист. болезни №15774) поступила в 3 соматическое отделение ОДКБ г. Донецка 11.12.2012 с жалобами сопровождающего персонала на кашель и периодическое беспокойство у ребёнка. Из анамнеза известно, что данные жалобы отмечались с рождения. В возрасте 2-х месяцев во время осмотра педиатром были выявлены одышка и цианоз. Ребенок был госпитализирован в местный стационар, где у него развился приступ судорог, сопровождающийся тотальным цианозом. Переведен в ОДКБ г. Донецка, где находился с 24.02. по 11.04.2012 г. и получал лечение по поводу внебольничной левосторонней пневмонии. С 14.08. по 21.08.2012 г. наблюдался ещё один эпизод пневмонии и лечение в пульмонологическом отделении ГБ №3 г. Мариуполя. В результате обследования у ребёнка заподозрено наличие ВЛЭ средней доли правого лёгкого. Консультирован проф. И.П.Журило – рекомендовано дообследование и при подтверждении диагноза - оперативное лечение.

Девочка от IV беременности, III срочных родов. Масса тела при рождении 4100 г., рост 51 см. При поступлении состояние ребёнка средней тяжести. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы чистые, бледноватые. Аускультативно дыхание слева жёсткое, единичные свистящие хрипы справа, дыхание ослаблено. Тоны сердца приглушены. Отмечалась одышка в покое. Со стороны органов брюшной полости – без особенностей. Стул и мочеиспускание – не нарушены.

Результаты обследования

В общем анализе крови (12.12.2012 г.): Нб – 102 г/л, Эритроц. – $3,5 \times 10^9$ Т/л, ц.п. – 0,9, Лейк.- $12,0 \times 10^9$ г/л, СОЭ – 9 мм/час, Э.-1, П. – 6, С.- 24, Л. – 59, М. – 10%. В общем анализе мочи патологических изменений не выявлено. Биохимические показатели: общий белок – 62,0 г/л, АСТ – 44 мкмоль/л, АЛТ – 27 мкмоль/л, билирубин – 4,75 мкмоль/л. Группа крови А(II) Rh + (пол.).

При рентгенологическом исследовании в динамике отмечалось прогрессивное увеличение выраженности патологических изменений в виде резкого повышения воздушности правого лёгкого, смещения тени сердца и контура средостения влево (рис.2). Справа диафрагма уплотнена, лёгочный рисунок обеднён, визуализируется в прикорневых отделах. Синусы свободны.

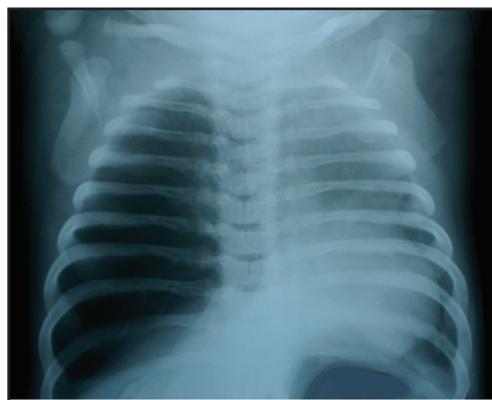


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма грудной полости ребенка В., в возрасте 5 месяцев

По данным компьютерной томографии (КТ) от 11.04.2012 имеет место аномалия развития правого лёгкого (рис.3): ВЛЭ средней доли, возможно, с формированием фиброза в нижней доле слева.

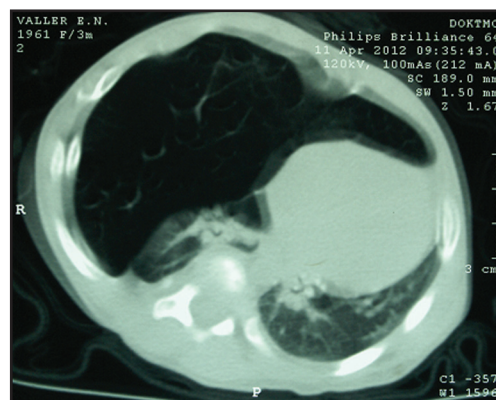


Рис. 3. КТ органов грудной полости ребенка В

Отмечаются расширенные воздушные пространства в средней доле правого лёгкого и компрессионный ателектаз нижней доли. Средостение смещено влево, а часть эмфизематозной доли выпячивается по средней линии кзади от сердца (медиастинальная грыжа).

В результате обследования установлен клинический диагноз: ВЛЭ средней доли правого лёгкого. Двусторонний пневмофиброз. ДН II ст. Диспластическая кардиопатия.

14.12.2012 выполнено оперативное вмешательство (хирург – проф.И.П.Журило). Произведена правосторонняя передне - боковая торакотомия длиной до 10 см в V межреберье. Гемостаз. При ревизии установлено, что средняя доля правого лёгкого резко увеличена в размерах, повышенной воздушности, напряжена. У корня лёгкого, по передней поверхности рассечена париетальная плевро. С помощью диссектора выделены,

мобилизованы, перевязаны и пересечены 2 ствола среднедолевой вены. Выделен, пересечен, прошит и перевязан бронх средней доли с формированием короткой культы. Периферическая культя взята на зажим Кохера и отведена латерально. Кзади от бронха выделена, перевязана и пересечена среднедолевая артерия. Путем тракции за периферическую культю бронха поэтапно безвоздушная средняя доля отделена от верхней и нижней долей лёгкого с тщательным гемостазом. Нарушения целостности лёгочной ткани не отмечается.

Плевральная полость дренирована через отдельный прокол в VII межреберье на уровне средней трети послеоперационной раны. Операционная рана послойно ушита наглухо. Интрадермальный шов на кожу. Туалет раны. Асептическая повязка. Макропрепарат: Средняя доля правого легкого размера 8,0 x 6,0 x 4,0 см.

Послеоперационный период на фоне проводимого лечения (цефтриаксон 400 мг x 2 р/д в/в, диакарб по ½ т x 1 р/д, муколван по 1 мл в/м x 1 р/д, инфузионная терапия) протекал без осложнений. Дренаж из плевральной полости удалён на 4-е сутки после операции. Швы сняты на 9-е сутки – заживление раны первичным натяжением.

При контрольном рентгенологическом исследовании через 7 суток после выполнения вмешательства (рис.3) отмечена нормализация позиции сердца, повышение воздушности нижней и верхней доли правого лёгкого и равномерное заполнение грудной полости оставшимися долями.



Рис. 4. Контрольная обзорная рентгенограмма пациентки В., 10 мес. в ближайшем послеоперационном периоде (21.12.2012)

При патогистологическом исследовании (№№ 12358-67 от 19.12.2012г.): в ткани легкого отмечается резкое полнокровие сосудов с массивными интраальвеолярными и периваскулярными кровоизлияниями с

очагами склероза вокруг некоторых сосудов. Практически на всем протяжении альвеолы резко расширены с истончением и разрывом межальвеолярных перегородок и формированием крупных эмфизематозных участков, стенки некоторых бронхов инфильтрированы, лимфоцитами и макрофагами, в их просвете – десквамированный респираторный эпителий.

Во всех 5 случаях патогистологическое исследование удалённого материала подтвердило клинический диагноз ВЛЭ и исключило наличие врождённой кистозной аденоматозной мальформации (ВКАМ).

Обсуждение результатов исследования

Судя по данным литературы [1, 3, 10], наиболее часто при ВЛЭ поражается верхняя доля левого лёгкого. Среди наших пациентов эта локализация процесса отмечена у 4 (80%) детей, а в одном случае наблюдалось эмфизематозное расширение средней доли правого легкого. На стороне поражения наблюдалось выбухание грудной клетки, высокий тимпанит и ослабление дыхания. У всех пациентов отмечено смещение средостения в контрлатеральную сторону и глухость сердечных тонов.

Мы указывали, что ни в одном из наших случаев пренатально не была заподозрена врождённая патология лёгких. Отдельные авторы считают, что диагноз ВЛЭ можно установить внутриутробно с помощью УЗИ и дифференцировать данную патологию с другими врождёнными аномалиями лёгких [8]. По их мнению, для ВЛЭ характерно повышение эхогенности поражённой доли, в то время как при врождённой кистозной аденоматозной мальформации (ВКАМ) определяются микрокисты, а при бронхопульмонарной секвестрации (БПС) – в поражённом сегменте прослеживается кровоток в аномальной артерии, отходящей от аорты или ее ветвей [4, 8].

Для того чтобы внутриутробно определить наличие ВЛЭ, необходимо знать, что прогрессивное увеличение поражённой доли определяется вплоть до 28 недели беременности, что связано с захватом плодом околоплодной жидкости. В конце беременности ультразвукографические признаки ВЛЭ могут регрессировать, и поражённая доля становится неотличимой от соседних участков легких [8]. Таким образом, специалисты ультразвуковой диагностики должны быть

ориентированы на более ранние сроки выявления ВЛЭ.

Начальными симптомами ВЛЭ являются такие внешние проявления дыхательной недостаточности, как одышка и цианоз носогубного треугольника. Вместе с тем, темпы прогрессирования патологического процесса весьма вариабельны и декомпенсация может наступать в различные сроки после рождения. Лишь одна больная оперирована нами в возрасте 10 месяцев, что соответствует данным литературы о редкости установления диагноза ВЛЭ у детей старше полугода [9].

Ведущими методами исследования для подтверждения диагноза ВЛЭ являются обзорная рентгенографии органов грудной клетки и КТ. Отдельные авторы считают, что тщательное изучение структуры трахеобронхиального дерева при проведении предоперационной бронхоскопии (БС) может помочь в определении причины обструкции [3]. По нашему мнению, БС не имеет ведущего значения в диагностике и её результаты не определяют показания к оперативному лечению.

В последнее время некоторые клиницисты обсуждают преимущества торакоскопического метода выполнения оперативного вмешательства. В частности, А.Ю.Разумовский и соавт. (2011) [2] провели сравнительную оценку результатов хирургического лечения детей с ВЛЭ при проведении операции традиционным и эндоскопическим способом. Авторы отметили тенденцию к уменьшению продолжительности операции, длительности дренирования плевральной полости и сроков нахождения в стационаре. Единственное осложнение – пневмоторакс отмечено у пациента, который был оперирован открытым способом.

Среди наших больных осложнений не наблюдалось. Кроме того, обработка сосудистых элементов и культи брон-

ха представляется нам более надёжными при выполнении торакотомии. Извлечение удаленной доли лёгкого из грудной полости также весьма трудоемкий этап эндоскопического вмешательства. Вместе с тем, следует признать хорошие косметические и функциональные результаты миниинвазивных операций.

Действительно, клиническая и рентгенологическая картина не позволяет отличить истинную ВЛЭ от полиальвеолярной доли и кистозной аденоматозной мальформации. Однако этот момент не имеет принципиального значения, так как не определяет лечебную тактику.

Выводы

1. Пренатальная диагностика ВЛЭ затруднена из-за отсутствия характерных сонографических признаков данной патологии у плода.

2. Показанием к оперативному лечению при ВЛЭ является прогрессивное увеличение объёма поражённой доли, вызывающее компрессию прилежащих отделов лёгкого и смещение органов средостения. Сроки выполнения оперативного вмешательства должны определяться индивидуально, в каждом конкретном случае.

3. Классическая техника резекции поражённой доли лёгкого с раздельным лигированием сосудов и ушиванием культи долевого бронха позволяет достичь оптимальных результатов и избежать возникновения осложнений в ближайшем и отдалённом послеоперационном периоде.

4. Дифференциальная диагностика различных врождённых аномалий развития лёгких у детей (ВЛЭ, ВКАМ, ПАД) на основании клинических и рентгенологических данных - весьма сложная задача. Основным методом верификации диагноза является патогистологическое исследование.

Литература

1. Ашкрафт К.У. Детская хирургия: Легочные и бронхиальные аномалии / К.У. Ашкрафт, Т.М. Холдер. – С.-Пб: Хардфорд, 1996. - Т.1. - С.200-212.
2. Сравнительная характеристика хирургических методов лечения врожденной лобарной эмфиземы у детей / А.Ю.Разумовский, А.В.Гераськин, А.М. Шарипов [и др.] // Хирургия. – 2011. - №11. – С. 45-51.
3. Adzick N.S. Cysts of the Lungs and Mediastinum / N.S.Adzick, D.L.Farmer // Pediatric Surgery.- [7th ed.]. - Philadelphia: Elsevier, 2012. - P.825-835.
4. Ankermann T. Congenital masses of the lung, cystic adenomatoid malformation versus congenital lobar emphysema / T.Ankermann, H.C. Oppermann, S. Engler // J.Ultrasound.Med. – 2004. – V.23. – P.1379-1384.
5. Hislop A. New pathologic findings in emphysema of childhood: Polyalveolar lobe with emphysema / A.Hislop, L.Reid // Thorax. – 1970. - V.25. – P. 682-690.
6. Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations / C. Langston // Semin. Pediatr. Surg. – 2003. – V.12. - P.17-37.

7. Mani H. The morphologic spectrum of infantile lobar emphysema: A study of 33 cases / H. Mani, E. Suarez, J.T. Stocker // Paediatr. Respir. Rev. – 2004. – V.5. – P.313-320.
8. Olutoye O. Prenatal diagnosis and management of congenital lobar emphysema / O.Olutoye, B.Coleman, A.M. Hubbard // J. Pediatr. Surg. – 2000. – V.35. – P.792-795.
9. Ozcelik U. Congenital lobar emphysema: Evaluation and long-term follow-up of thirty cases at a single center / U.Ozcelik, A.Gocmen, N.Kiper / Pediatr. Pulmonol. – 2003. - V.35. – P.384-391.
10. Puri P. Pediatric Surgery / P.Puri, M.Hollwarth. – Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2006. - P.107-114.

ВРОДЖЕНА ЛОБАРНА ЕМФІЗЕМА

*І.П.Журило, Г.О.Сопов, А.М.Моїсєєв,
В.К.Літовка, М.В.Вакулєнко,
Т.І.Іващенко, В.П.Перунський*

**Клініка дитячої хірургії імені проф.М.Л.Куца
Донецького національного медичного
університету ім.М.Горького на базі обласної
дитячої клінічної лікарні
(м. Донецьк, Україна)**

Резюме. Узагальнено досвід діагностики та лікування вродженої лобарної емфіземи (ВЛЕ) у 5 дітей в віці від 3 тижнів до 10 місяців. Пацієнтів чоловічої статі було 3, жіночої - 2. У 4 спостереженнях відзначено ураження верхньої долі лівої легені, а в одному - середньої долі правої. У всіх дітей діагноз ВЛЕ був встановлений після народження. Показанням до оперативного лікування стало прогресивне збільшення об'єму ураженої долі й наростання симптомів дихальної недостатності. У всіх випадках виконана лобектомія. Ускладнень не було. Обговорено питання можливості пренатального виявлення ВЛЕ і диференціальної діагностики захворювання з іншими вродженими аномаліями легень.

Ключові слова: вроджена лобарна емфізема, лікування, діти.

CONGENITAL LOBAR EMPHYSEMA

*I.P.Zhurylo, G.A.Sopov, A.M.Moiseev,
V.K.Litovka, M.V.Vakulenko,
T.I.Ivashchenko, V.P.Perunsky*

**Clinic of Pediatric Surgery in honor of prof.
N.L.Kushch of Donetsk National Medical
University in honor of M.Gorky on the basis of
the Regional Children's Hospital
(Donetsk, Ukraine)**

Summary. The experience of diagnosis and treatment of congenital lobar emphysema (CLE) was summarized in 5 children aged from 3 weeks old to 10 months. Male patients was 3, female - 2. In four observations noted lesion of the upper lobe of the left lung, and in one - the middle lobe of the right lung. CLE diagnosed in all children after birth. The indication for surgery was a progressive increase of the affected lobe. In all cases lobectomy was performed. There were no complications. The possibility of prenatal detection of EDF and differential diagnosis with other congenital anomalies of the lungs was discussed.

Keywords: congenital lobar emphysema, treatment, children.

УДК: 616.334-007.271-089-053.2-07

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ
МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНОГО
ГІПЕРТРОФІЧНОГО ПІЛОРОСТЕНОЗУ*О.В. Спачі*Запорізький державний медичний
університет МОЗ України
(м.Запоріжжя, Україна)**Ключові слова:** вроджений гіпертрофічний
пілоростеноз, діти, діагностика.**Резюме.** Досліджені результати використання різних
методів діагностики у 370 дітей з вродженим гіпертро-
фічним пілоростенозом. З урахуванням роздільної здат-
ності сучасних методів розроблено алгоритм діагности-
ки захворювання на підставі поетапного використання
їх у конкретного хворого. Виявлено, що впровадження
удосконалених ультразвукових методів дозволило під-
вищити сумарну ефективність діагностики захворю-
вання на підставі ультразвукового дослідження до 87%.**Вступ**

Найбільш частою причиною вродженої непрохідності шлунку в дітей є вроджений гіпертрофічний пілоростеноз (ВГПС), частота якого складає 0,6-6,8 випадків на 1000 новонароджених [1,2,7,8].

Проблема діагностики ВГПС не втрачає своєї актуальності до теперішнього часу у зв'язку з розробкою і впровадженням сучасних методів дослідження, що базуються на використанні малоінвазивних технологій [1,2,3,9]. Відсутність чітких критеріїв використання цих методів, які базуються на аналізі роздільної здатності кожного з них, спонукала до проведення даного дослідження.

Мета дослідження

Розробити алгоритм діагностики ВГПС на основі аналізу роздільної здатності сучасних методів дослідження.

Матеріал і методи дослідження

Аналіз діагностичних методів при ВГПС проведений у 370 дітей віком від 3 до 123 діб. Дівчаток було 52 (14%), хлопчиків – 318 (86%).

Діагностична тактика у хворих з підозрою на ВГПС визначалась не лише мірою вираженості його клінічних проявів, настороженості педіатрів і хірургів загального профілю відносно синдрому блювоти у дітей, а і багато в чому була пов'язана з реальними діагностичними можливостями лікувальних установ у різні часові періоди. Тому, з метою об'єктивізації аналізу досліджувані хворі розділені на групи (табл. 1), що знаходилися на стаціонарному лікуванні в три періоди, відповідно до оснащеності лікувальних установ діагностичною апаратурою і впровадженням сучасних методів верифікації захворювання.

У дітей I групи діагностика захворювання ґрунтувалась на аналізі клінічних даних і ре-

Таблиця 1**Розподіл хворих з ВГПС у групах дослідження**

Групи хворих	Кількість хворих	%
I група (1977-1984 рр.)	89	24
II група (1985-1991рр.)	146	39
III група (1992-2006рр.)	135	37
Всього:	370	100

зультатах рентгенологічних досліджень шлунку. Під час об'єктивного дослідження звертали особливу увагу на наявність таких симптомів, як видима перистальтика шлунку й пальпація потовщеного пілоричного відділу шлунку.

У хворих II групи, поряд з іншими додатковими методами діагностики, почато активне використання ультразвукового сканування шлунку. Даний достовірний метод дослідження застосовувався в більшості випадків, коли

оцінка клінічних проявів захворювання не забезпечувала досить об'єктивною інформацією для встановлення діагнозу ВГПС.

У дітей III групи для верифікації діагнозу використовувався алгоритм, розроблений на основі сучасних методів дослідження із застосуванням рентгенологічних, ендоскопічних та вдосконалених ультразвукових методів діагностики.

Порівнювальні групи хворих були статистично однорідними за віком під час посту-

плення до стаціонару. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на ПЕВМ з використанням стандартного пакету прикладних програм «Statistica for Windows».

Результати і їх обговорення

Як показали результати, у 58 (65,0%) дітей I групи діагноз ВГПС був встановлений лише на підставі аналізу клінічних ознак захворювання. Рентгенологічні методи були використані у 43 (48,0%) хворих з підозрою на пілоростеноз.

У дітей II групи дослідження пальпація потовщеного пілорусу виявилася ефективною в 79 (54,0%) випадів; результати загальноприйнятих методів УЗД дозволили підтвердити діагноз у 71 (49,0%) випадку. Контрастна рентгеногастрографія була застосована у 80 (55,0%) дітей II групи з підозрою на ВГПС. Не дивлячись на впровадження медов УЗД, частота використання контрастної рентгеногастрографії істотно ($p \leq 0,01$) зросла у хворих II групи спостереження, що, на наш погляд, є наслідком стереотипу, що склався у клініцистів за тривалий період використання цього достовірного методу діагностики ВГПС.

Аналіз роздільної здатності сучасних методів дослідження дозволив розробити алгоритм поетапної діагностики ВГПС, використаний у хворих III групи.

Відповідно запропонованому алгоритму, перший етап включає оцінку даних об'єктивного обстеження дитини. При цьому слід звертати увагу на виявлення патогномічних для захворювання симптомів: пальпації збільшеного в розмірах пілорусу і наявності видимої через передню черевну стінку перистальтики шлунку - позитивного симптому «пісочного годинника». У деяких випадках для адекватної пальпації була необхідна декомпресія шлунку, яка забезпечувалася після введення назогастрального зонда. При утрудненні, що виникало під час пальпації потовщеного пілорусу, дослідження проводилися на тлі парентерального введення дитині сибазону у вікових дозах. Хворим, у яких для передопераційної підготовки було необхідним проведення тривалої інфузійної терапії зі встановленням центрального венозного доступу, пальпація пілорусу проводилася під наркозом перед катетеризацією підключичної вени.

На другому етапі діагностика захворювання ґрунтується на аналізі даних ультразвукового сканування шлунку, яке використовували для виявлення ВГПС при недостатності інформації, отриманої під час об'єктивного обстеження.

За умов недостатньої для діагностики ВГПС інформації на підставі загальноприйнятих ме-

тодів ультразвукового дослідження, підвищити ефективність УЗД дозволяв розроблений і впроваджений в практику «Спосіб діагностики вродженого пілоростенозу у дітей» (Патент № 68294 А Україна) [5]. Даний спосіб базується на розрахунку коефіцієнта за формулою:

$$K = V/m$$

де V – об'єм пілоричного відділу шлунку в мм³, що отримується під час УЗД за результатами вимірів подовжнього перетину пілорусу, m - маса тіла дитини в грамах під час поступлення до стаціонару. При цьому, за умов перевищення коефіцієнту більше 0,2 діагностують гіпертрофічний пілоростеноз.

При недостатній інформативності наведеного вище способу, алгоритм діагностики ВГПС на другому етапі передбачає використання розробленого й впровадженого в практику «Способу ультразвукової діагностики гіпертрофічного пілоростенозу» (Патент № 68139 А. Україна) [4], рекомендації якого базуються на повторних ультразвукових дослідженнях шлунку після парентерального введення хворим розчину сульфату атропіну.

Третій етап алгоритму діагностики ВГПС використовувався при недостатній інформативності способів, що застосовувалися на першому і другому етапах. В основу третього етапу покладені фіброендоскопічні дослідження шлунку з використанням апаратів «Olympus 6FXP20» (Японія) з діаметром дистального кінця 8 мм і «Karl Storz 11001G» (Німеччина) з діаметром робочої частини 5мм.

На четвертому етапі діагностики передбачається використання більш інвазивних, рентгенологічних методів дослідження.

Аналіз ефективності методів діагностики ВГПС в групах порівняння показав, що доступність пальпації пілоричного відділу шлунку достовірно ($p \leq 0,001$) знизилася у хворих III групи, порівняно з I групою дослідження у середньому в 2,4 рази і була ефективною у 36 (27,0%) хворих. Це, ймовірно, пов'язано зі змінами клінічного перебігу захворювання. Як показано нами раніше, дефіцит маси тіла у дітей став менш характерним для ВГПС на сучасному етапі [6]. Зниження частоти гіпотрофії тяжкого ступеню, ймовірно, спричинило певні труднощі, що виникли у клініцистів при виявленні цієї патогномічної ознаки хвороби. У зв'язку з цим, на сучасному етапі розробки методів діагностики ВГПС актуальною стає пальпація потовщеного пілоричного відділу шлунку на тлі введення седативних препаратів або в умовах наркотичного сну.

Впровадження запропонованого алгоритму

діагностики захворювання у дітей III групи дозволило знизити частоту рентгенологічних методів дослідження, використаних у 26(19,0%) хворих, порівняно з I групою, у середньому в 2,5 раз за рахунок використання ультразвукового сканування і фіброгастроскопії, використаної у 36 (27,0%) випадках. При цьому впровадження розроблених патентів «Способу діагностики вродженого пілоростенозу у дітей» і «Способу ультразвукової діагностики гіпертрофічного пілоростенозу» дозволило збільшити сумарну ефективність діагностики захворювання на основі ультразвукових методів дослідження до 87%.

Література

1. Боднар Б.М. Діагностика та результати лікування вродженого пілоростенозу у дітей / Б.М. Боднар, С.В. Шестобуз, В.Л. Брожек / Клін. хірург. – 2002. – № 12. – С.108-109.
2. Кривченя Д.Ю. Современные методы диагностики и лечения врожденного пилоростеноза у детей / Д.Ю. Кривченя, Л.Р. Чеканова / Клин. хирург. – 1991. – №6. – С.59-64.
3. Худов В.К. Эндоскопична діагностика пілоростенозу / В.К. Худов, В.А. Доморацький, М.І. Батура / Клін хірург. – 1996. – № 5. – С.16-17.
4. Пат. № 68139 А Україна, МПК А 61В8/00. Спосіб ультразвукової діагностики гіпертрофічного пілоростенозу / О.В. Спахі, О.М. Дьоміна, А.Г. Запорожченко. – № 2003109438; заявл. 20.10.2003; опубл.15.07.2004 // Промислова власність. – 2004.- №7(1). – С 4.15.
5. Пат. № 68294 А Україна, МПК А61В8/00, А61В5/00. Спосіб діагностики вродженого пілоростенозу у дітей / О.В. Спахі, О.М. Дьоміна, А.Г. Запорожченко. – № 20031210855; заявл. 1.12.2003; опубл.15.07.2004 // Промислова власність. – 2004.- №7(1). – С 4.15.
6. Соловйов А.Є. Оцінка ефективності сучасних методів діагностики гіпертрофічного пілоростенозу у дітей / А.Є. Соловйов, О.В. Спахі / Львівський медичний часопис. – 2003. – № 4 (IX). – С. 108-110.
7. Godbole P. Ultrasound compare with clinical examination in infantile hypertrophic pyloric stenosis / P. Godbole, A. Sprigg, JA. Dickson // Arch. Dis. Child. – 1997. – №76(4). – P.385.
8. Naahr P. Infantile hypertrophic pyloric stenosis. A 25-year study from the county of Viborg / P. Naahr, JP. Nielsen / Ugeskr. Laeger. – 2000. – № 12. – P.3456-3459.
9. Kiely PD. Infantile hypertrophic pyloric stenosis in a regional centre // PD. Kiely, S. Tierney, M. Barry // Ir. J. Med. Sci. – 2000. – № 169(2). – P. 93.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО ПИЛОРОСТЕНОЗА

О.В.Спаху

Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины
(г.Запорожье, Украина)

Резюме. Изучены результаты применения различных методов диагностики у 370 детей с врожденным гипертрофическим пилоростенозом. С учетом разрешающей способности современных методов разработан алгоритм диагностики заболевания на основе поэтапного использования их у конкретного больного. Показано, что внедрение усовершенствованных ультразвуковых методов позволило повысить суммарную эффективность диагностики заболевания на основе ультразвукового исследования до 87%.

Ключевые слова: врожденный гипертрофический пилоростеноз, дети, диагностика.

Висновки

1. Найбільша ефективність у виявленні ВГПС досягається із застосуванням запропонованого алгоритму діагностики, який базується на поетапному застосуванні всіх сучасних методів дослідження з максимальним обліком їх роздільної здатності у кожному конкретному випадку.

2. Впровадження вдосконалених ультразвукових методів дозволило підвищити сумарну ефективність діагностики захворювання на основі ультразвукового дослідження до 87%.

Перспективи подальшої розробки проблеми діагностики вродженого пілоростенозу можуть бути спрямовані на впровадження та удосконалення сучасних методів дослідження.

ANALYSIS OF EFFICIENCY OF MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS OF CONGENITAL HYPERTROPHIC PYLOROSTENOSIS

O.V.Spakhi

Zaporozhye state
medical university
(Zaporozhye, Ukraine)

Summary. The analysis of application of various methods of diagnostics at 370 children with congenital hypertrophic pylorostenosis is spent. By results of studying resolution of modern methods the algorithm of diagnostics of disease on the basis of their stage-by-stage use at the concrete patient is developed. It is shown, that introduction of the advanced ultrasonic methods allows to raise total efficiency of diagnostics of disease on the basis of ultrasonic research up to 87 %.

Keywords: congenital hypertrophic pylorostenosis, children, diagnostics.

УДК: 616.35-007.271:616.832-007.1:616.6-039-039.76-053.2

І.О. Македонський

КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №3 ім. проф. М.Ф.Руднева (м. Дніпропетровськ, Україна)

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ НЕЙРОГЕННИХ ПОРУШЕНЬ СЕЧОВИПУСКАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З АНОРЕКТАЛЬНИМИ АНОМАЛІЯМИ ТА ІЗ СУПУТНЬОЮ ВНУТРІШНЬОХРЕБЕТНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Ключові слова: аноректальні вади, мієлодисплазія, хірургічна корекція, медична абілітація.

Резюме. Проведений аналіз результатів лікування 48 дітей з аноректальними аномаліями у поєднанні з мієлодисплазією з наявністю нейрогенних порушень сечовипускання. За допомогою ультразвукового, рентгенологічного, уродинамічного методів обстеження розроблені критерії диференційованого підходу до лікування. Запропонований алгоритм лікування, який включає періодичну стерильну катетеризацію сечового міхура, фармакологічну терапію, різноманітні види хірургічних втручань.

Вступ

Аноректальні аномалії у поєднанні з вадами розвитку крижів, мієлодисплазією належать до найтяжчих множинних вад розвитку та включають вади розвитку аноректальної зони, хребта, крижів, спинного мозку [1,3]. В структурі вроджених вад розвитку аноректальні аномалії (АРА) займають провідне місце. Частота цієї патології коливається у межах 1 на 3500 - 4500 пологів [1,4]. Найчастіше аномалії розвитку хребта поєднуються з вадами розвитку сечостатевої системи (21,7%) та аноректальними вадами (48,8%) [3]. У групі дітей з аноректальними вадами у поєднанні з аномаліями крижів часто виникають значні урологічні проблеми [2,5,6]. Як і в пацієнтів з менінгомієлоцеле, захворюваність у цій групі пацієнтів може бути значно знижена завдяки рутинному скринінгу усіх новонароджених з АРА та чітким рекомендаціям щодо відповідних терапевтичних або хірургічних заходів. За даними провідних світових центрів корекції вроджених вад, летальність у групі дітей з високими формами АРА склала 6,4%, з низькими - 1,1%. Причиною загибелі дітей стала гостра ниркова недостатність [3,4]. Значно більшим залишається відсоток ранньої інвалідності (75,0%) та зниження якості життя (92,0%) [7,8]. На сьогодні питання виявлення функціональних урологічних проблем у новонароджених з аноректальними вадами, рекомендації щодо своєчасної діагностики та лікування цих пацієнтів розроблені недостатньо [2,7,9].

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування хворих з аноректальними аномаліями у поєднанні з мієлодисплазією, попередження та раннє виявлення порушення функції нирок шляхом розробки та впровадження нової схеми медичної абілітації, спрямованої на досягнення утримання сечі та

калу до початку відвідування дитиною дитячого дошкільного закладу та початкової школи.

Матеріали та методи

Проведений аналіз результатів лікування 48 дітей з аноректальними аномаліями у поєднанні з вадами розвитку крижів, мієлодисплазією з наявністю нейрогенних порушень сечовипускання, що лікувалися у хірургічному відділенні Дніпропетровської міської дитячої лікарні №3 ім. проф. М.Ф.Руднева за період 1990 - 2011рр. Усі діти з аноректальними вадами пройшли оглядову рентгенографію хребта у передньо-задній та боковій проекціях. При цьому звертали увагу на кількість та форму тіл хребців, крижів. Нижні відділи хребта вивчалися на наявність зрощення, деформацій та симетричність тіла хребця. Наявність кісткових дефектів або асиметрії вважали ознаками люмбо-сакральної дисплазії. Якщо на оглядовій рентгенограмі виявляли аномалії, виконували УЗД хребта для виявлення супутньої внутрішньохребтової патології.

Для ранньої діагностики порушень сечовипускання ми запровадили 4-х годинне спостереження сечовипускання у дітей раннього віку як простий, чутливий, неінвазивний спосіб діагностики. Вказане обстеження проведено 44 дітям з АРА (26 дівчат, 18 хлопців) віком 1,8-12,3 місяців. Спостереження проводили батьки дитини під контролем кваліфікованої медсестри. Після годування дитини проводили ультразвукове вимірювання об'єму сечового міхура (СМ) та об'єму виділеної сечі шляхом зважування памперсу. Далі кожні 10 хвилин проводили перевірку памперсу та його зважування. Наявність залишків сечі визначали за допомогою УЗД (лінійний датчик 7,5 MHz). В результаті такого 4-х годинного спостереження ми отримували інформацію про кількість сечовипускань, об'єм сечі за одне сечовипускання, об'єм залишкової

сечі, функціональний об'єм СМ (найбільший об'єм виділеної сечі за один раз плюс об'єм залишкової сечі). Результати оформляли у вигляді протоколу спостереження з відміткою про сон, харчування та крик дитини.

Уродинамічні дослідження проводили з використанням стандартної цистометрії з повільною інфузією рідини (4-12 мл\хв) через 9 Fr двоприсвітний уретральний катетер. Дослідження виконували без призначення седативних ліків. Тиск підтікання рідини (ТП) більший за 40 см водяного стовпа вважали підвищеним. Дані уродинамічних досліджень зіставляли з даними клінічного та рентгенологічного дослідження. Уродинамічні дослідження використовували як основні методи дослідження для класифікації нейрогенних дисфункцій та визначення подальшої тактики лікування. Усіх пацієнти з АРА у поєднанні з мієлодисплазією (МД) поділено на 2 основні групи у залежності від внутрішньоміхурового тиску (ВМТ).

Результати та їх обговорення

Проведений аналіз результатів лікування 48 дітей з АРА у поєднанні з вадами розвитку крижів, МД з наявністю нейрогенних порушень сечовипускання (НПС). За основний об'єктивний критерій вибору терапії в цій групі були обрані уродинамічні дані (УДД). У 19 (39,6%) пацієнтів цієї групи спостерігали комбіноване нетримання сечі та калу.

Усі пацієнти з АРА у поєднанні з МД були поділені на 2 основні групи: група А - діти з низьким ВМТ (n= 22), група Б - діти з високим ВМТ (n=26). До групи А було віднесено 22 дитини віком від 3 до 15 років. Ці пацієнти мали неконтрольовані періодичні підтікання сечі. Підтікання сечі виявлялося випадково, тривалість сухого періоду варіювала від кількох хвилин до кількох годин. У 6-х дітей підтікання сечі збільшувалося при кашлі, сміху, підвищенні фізичної активності. Таким чином, ці діти страждали на нетримання сечі. У 10 дітей був високий об'єм резидуальної, залишкової сечі

від 50 до 100 мл. У 2 виявлене значне розширення верхніх сечових шляхів (гідронефроз), у одного з них приводом цього був коралоподібний камінь у нирці. У 7 дітей виявлений везіко-уретральний рефлюкс (ВУР) I ст, у 2-х був ВУР 4 ст. У всіх цих випадках при ультразвуковому обстеженні відмічено потовщення стінки СМ. Уродинамічне дослідження виявляло низький або нормальний ВМТ, який не перевищував 40 см. вод. ст. та великий об'єм СМ (200 мл та більше).

У групі дітей з низьким ВМТ тиском виділено 2 підгрупи :

A1. Діти з низьким ВМТ (30-40 см.вод.ст) та слабим сфінктером і м'язами тазового дна (МТД) (n=12).

A2. Діти з низьким ВМТ (30-40 см.вод.ст) та добре розвинутими сфінктерами і м'язами тазового дна (n= 10).

Ступінь розвинення МТД визначали під час уродинамічного обстеження з додатковою ЕМГ. Лікування пацієнтів підгрупи А1 (табл.1) складалося з:

1) призначення альфа-симпатоміметиків для підвищення активності сфінктерів та забезпечення утримання сечі,

2) проведенням програми електростимуляції МТД,

3) впровадження програми примусового сечовипускання, або проведення періодичної стерильної катетеризації СМ кожні 3 години з нічним інтервалом.

Інфекція сечової системи не зустрічалася в цій групі хворих, везіко-уретральний рефлюкс I - II ст. не виявлявся у 2-х пацієнтів після 6 місяців лікування. Пацієнти підгрупи А2 лікувалися із впровадженням програми примусового сечовипускання (або проведенням періодичної стерильної катетеризації СМ) та тренуваннями методом БЗЗ. Виконання цих процедур приводило до досягнення "сухого" періоду на протязі кількох годин, зникнення проявів рефлюксу у 3 із 7 дітей з рефлюксом I ст. та переходом з IV ст.до III ст. у однієї дитини.

У групу Б були включені діти з високим

Таблиця 1

Лікувальна тактика у пацієнтів з низьким внутрішньоміхуровим тиском

Підгрупи пацієнтів (n=22)	A1 – кількість пацієнтів з слабкою активністю сфінктера	A2 - кількість пацієнтів з доброю активністю сфінктера
Низький внутрішньоміхуровий тиск (30-40 см .вод. ст.)	12	10
Лікування	1.Примусове сечовипускання (або періодична стерильна катетеризація ПСК), 2.Альфа-симпатоміметики 3. Електростимуляція МТД.	1.Примусове сечовипускання (або періодична стерильна катетеризація ПСК), 2.Тренування методом біозворотнього зв'язку (БЗЗ).

ВМТ (n=26). Усі діти цієї групи неконтрольовано випускали сечу та мали зниження чутливості СМ. Підтікання спостерігали поміж “сухих” періодів, постійне підтікання спостерігали випадково.

У цій групі виявлено 4 дітей з гідронефрозом та мегауретером. Везикоуретеральний рефлюкс виявлений у 20 дітей: 2 ст - у 9 дітей, 3 ст - у 6, 4 ст – у 3, 5 ст – у 2. У всіх дітей цієї групи СМ був великий, з ознаками детрузорної гіпертрофії та псевдодивертикулами. Уродинамічні дослідження виявили значне підвищення внутрішньоміхурового тиску від 60 до 200 см.вод.ст. Лікувальна стратегія в цій групі була

спрямована на зниження підвищеного внутрішньоміхурового тиску за рахунок використання антихолінергетиків або хірургічним шляхом (везікостомія, аутоцистоластика, ентероцистоластика).

Вибір способу залежав від декількох факторів: результатів уродинамічного дослідження (об’єм СМ, значення тиску, стану сфінктеру); стану верхніх сечових шляхів; віку дитини; результатів попереднього лікування.

У цій групі також було виділено 2 підгрупи згідно тих самих критеріїв:

Б1- діти з підвищеним ВМТ, слабким сфінктером та м’язами тазового дна (n=11), (табл.2).

Таблиця 2

Лікувальна тактика пацієнтів з високим внутрішньоміхуровим тиском та слабким сфінктерно-м’язовим апаратом (Б1)

Підгрупа Б 1 (n=11)		Примусове сечочопускання + Дітропан	Аутоцистоластика	Ентеро-цистоластика.
Високий ВМТ 60-200 см.вод.ст. та слабкий сфінктерно-м’язовий апарат	Іміпрамін	-	2	1
	Петлева процедура	5	1	-
	Пластика шийки СМ	2	-	-
	Електростимуляція МТД	7	-	-

Ці діти були вологими майже увесь час, або мали короткі, до 10-20 хвилин, сухі періоди.

Б 2 – діти з підвищеним ВМТ з гарною активністю сфінктера та м’язів тазового дна (n= 15) (табл.3).

У цій групі в одного пацієнта відмічено ушкодження верхніх сечових шляхів (ниркова недостатність), яка була викликана двобічним везіко-уретеральним рефлюксом ІV ст. Лікування дітей цієї групи було спрямоване на зниження ВМТ, який був значно підвищеним, всупереч слабкості сфінктера. Це завдання досягалося наступними методами: призначенням антихолінергетиків (дітропан), аутоцистопластиком або ентероцистопластиком, проведенням БЗЗ тренінгу.

Незважаючи на явне збільшення об’єму СМ у всіх пацієнтів та зниження ВМТ, вдавалося досягти лише часткового покращення функції утримання сечі. Подальше лікування було спрямовано на поліпшення сфінктерної функції та включало медикаментозне лікування (іміпрамін), формування фасціальної петлі в зоні шийки СМ, пластику шийки СМ (табл.2).

Призначення антихолінергічних препаратів (дітропан) 7 дітям з об’ємом СМ більше за 100 мл та з відсутніми змінами у верхніх сечових шляхах не призвело до поліпшення урологічного стану. У 5 випадках було виконано фасціальну петлю, у 2 – пластику шийки СМ з подальшим проведенням тренувань методом БЗЗ. У 3 пацієнтів з високим ВМТ та об’ємом СМ більше за 150-200 мл для зниження тиску була виконана аутоцистоластика. Один з них потребував кур-

су лікування іміпраміном у зв’язку з підвищенням активності внутрішнього сфінктера, одній дитині проведено формування фасціальної петлі. Оперативне збільшення об’єму СМ шляхом ентероцистоластики проведено у 1 дитини, яка потім потребувала лікування іміпраміном. У підгрупі Б2 спостерігалася задовільна функція утримання сечі, що було пов’язано з гарною активністю зовнішнього уретрального сфінктера, який посилював негативний вплив підвищеного тиску на верхні сечові шляхи.

Ушкодження верхніх сечових шляхів найбільш часто зустрічалось в цій групі. Фармакологічна терапія використовувалася для зниження ВМТ у 15 пацієнтів. Ми використовували наступні критерії для застосування антихолінергічних препаратів: об’єм СМ більше 100 мл; відсутність, або початкові зміни верхніх сечових шляхів; вік більше 1 року; зміни верхніх сечових шляхів - дають змогу очікувати ефект від медикаментозної терапії.

Медикаментозна терапія була проведена 15 хворим, які відповідали зазначеним критеріям. Вік пацієнтів був у межах 3-15 років. Гідронефротична трансформація нирок та сечоводів спостерігалася у 4 пацієнтів, 10 дітей мали ВУР (ст. П- 3, ст. Ш- 3, ст. ІV- 4 випадки). Усі ці пацієнти отримували антихолінергічні препарати (оксібутинін, дітропан) для підвищення об’єму СМ та зниження ВМТ завдяки їх антихолінергічному ефекту та прямій релаксаційній дії на детрузор. Медикаментозну терапію доповнюва-

ли тренуваннями методом БЗЗ, програмою примусового сечовипускання (або ПСК). Всі ці діти починали утримувати сечу на період 3-4 годин після вказаної терапії. Спостерігалось зниження розширення верхніх сечових шляхів у всіх 4 пацієнтів, зникнення ВУР ст2 у 5 та зменшення ступеня ВУР з IV до III ступеня у 3 пацієнтів. Ці діти були оперовані з приводу ВУР через 3

місяці після закінчення лікування. У 2-х пацієнтів не спостерігали змін у ВМТ та об'ємі СМ. У цих випадках виконували аутоцистопластику (табл.3).

П'ять пацієнтів були толерантні до фармакологічної терапії. Використовували три типи хірургічних втручань для зниження ВМТ та збільшення об'єму СМ. Вибір способу залежав від

Таблиця 3

Лікувальна тактика у пацієнтів з високим внутрішньоміхуровим тиском та гарною м'язово-сфінктерною активністю (підгрупа Б2)

Пацієнти (n= 15)/ Характеристика СМ	Вік (р)	Кількість пацієнтів	Тільки ПСК	Тренування БЗЗ	Везікостомія	Періодична стерильна катетеризація		
						Дітропан	Аутоцистопластика	Ентероцистопластика
Високий ВМТ 60-200 см.вод.ст з гарною м'язово-сфінктерною активністю	0-2	5	-		5	-	-	-
	2-5	7	-	3	-	5	2	-
	5-10	3	-	3	-	3	1	2

віку пацієнта, наявності вентрікулярного шунта у випадках супутньої гідроцефалії, ступеня розширення верхніх сечових шляхів, ступеня ниркової недостатності.

Типи втручань були наступні: везікостомія, аутоцистопластика, ентероцистопластика. Везікостомія нами використовувалася у випадках: значного ушкодження верхніх та нижніх сечових шляхів; термінового розвантаження верхніх сечових шляхів та СМ; вік дитини 0-2 роки. Цей метод був застосований у 5 дітей віком від 3-х місяців до 2 років. Це були діти зі значними ураженнями верхніх сечових шляхів (гідронефроз, мегауретер, ВУР ст. V). Швидке поліпшення стану сечових шляхів після везікостомії спостерігали у всіх 5 дітей.

Критеріями для аутоцистопластики було: відносно великий об'єм СМ (більше за 100 мл); значне розширення верхніх сечових шляхів; наявність функціонуючого вентрикуло-перитонеального шунта; вік дитини < 2 роки. Цей метод був застосований у 3 дітей віком від 3 до 13 років. Аутоцистопластика була обрана, переважно, для обмеження зони хірургічного втручання тільки позаочеревинним простором, особливо у дітей з шунтованою гідроцефалією. Було відмічено, що аутоцистопластика збільшує об'єм СМ від 60 до 150-180 мл та знижує ВМТ у середньому на $65 \pm 7,6$ см.вод.ст. Після проведення цієї процедури ці 3 дітей почали утримувати сечу до 3 години після ПСК. У 5 пацієнтів наступило покращення стану верхніх сечових шляхів. У однієї дитини залишилося розширення сечових шляхів та ВУР 4 ст. та безуспішне збільшення СМ.

Ентероцистопластика використовувалася у

вигляді детубуляризованого сегменту здухвинної кишки 15-20 см. Показаннями для цієї операції вважали: малий об'єм СМ (менше за 100 мл); значні зміни верхніх та нижніх сечових шляхів; відсутність вентрикуло-перитонеального шунта; вік понад 5 років. Цей вид лікування використовували у 2 дітей віком 12 та 13 років для збільшення об'єму СМ та для зниження ВМТ. Гідронефротична трансформація виявлена у 1 дитини, у 1 був масивний ВУР 5 ст з нирковою недостатністю. Після використання цього способу об'єм СМ збільшувався з 150 та 210 мл та знижував ВМТ на 70 та 85 см.вод.ст. Жодних електролітних порушень виявлено не було. Стан верхніх сечових шляхів покращився, а показники сечовини та креатиніну знизилися в обох пацієнтів. Усі діти мали 4-х годинний сухий період після застосування ПСК. Найбільш частим ускладненням після ентероцистопластики були інфекції сечових шляхів (2 випадки) та неможливість утримання сечі у зв'язку зі сфінктерною недостатністю (1 дитина). Стан верхніх сечових шляхів у оперованих дітей контролювався амбулаторно. Ультразвукове обстеження виконували через 1, 3 та 6 місяців з наступним щорічним контролем. Цистографія та урографія була проведена терміном через 1 рік.

Висновки:

1. Проведення комплексного урологічного обстеження пацієнтам з АРА у поєднанні з МД є обов'язковим. Уродинамічні дослідження дають змогу визначити тип нейрогенних розладів сечового міхура, визначити тактику подальшого лікування та проводити контроль його ефектив-

ності.

2. Тактика лікування нейрогенних розладів сечовипускання при АРА у поєднанні з МД повинна бути спрямована в першу чергу на захист верхніх сечових шляхів та попередження ушкодження нирок, у другу чергу - на формування функції утримання сечі.

3. Везікостомія є простим та безпечним методом захисту верхніх сечових шляхів у новонароджених та дітей немовлячого віку.

4. Аутоцистопластика є ефективним спосо-

бом зниження підвищеного внутрішньоміхурового тиску, сприяє значному збільшенню обсягу сечового міхура та покращенню показників уродинаміки.

5. Колоцистопластика є ефективним методом збільшення обсягу сечового міхура у випадках малого його обсягу та підвищеного внутрішньоміхурового тиску.

Перспектива подальших досліджень повинна бути спрямована на удосконалення фармакологічного та хірургічного лікування цієї групи хворих.

Література

1. Притыко А.Г. Диагностика и хирургическое лечение каудальных пороков развития позвоночника и спинного мозга у детей / А.Г. Притыко, И.В.Бурков, С.Н.Николаев -Ульяновск: Симбирская книга,1999.- 96 с.
2. Bauer S.B. Neurogenic bladder dysfunction / S.B.Bauer//Pediatr .Clin.North Am.-1987.-N.34.- P.1121-1132.
3. Cuschieri A. Anorectal anomalies associated with or as part of other anomalies / A .Cuschieri // Am. J. Med. Genet. - 2002. -V. -110. -N.2. -P.122-130.
4. Endo M. Analysis of 1992 patients with anorectal malformations over the past two decades in Japan / M. Endo, A.Hayashi, M.Ishihara // J. Pediatric Surg.- 1999. -V. -34. -P. 435-441.
5. Macedo A. A continent catheterizable ileal based reservoir / A.Macedo, M. Srougi //BJU Int.- 2000.- N.-85., P.160-162.
6. Mingin G.C. Growth and metabolic consequences of bladder augmentation in children with myelomeningocele and bladder exstrophy. / G.C. Mingin, H.T.Nguyen, R.S. Mathias // Pediatrics.- 2002.- N.110.-P.1193-1198.
7. Nomura S. Augmentation ileocystoplasty in patients with neurogenic bladder due to spinal cord injury or spina bifida. / S. Nomura, T. Ishido, K.Tanaka. //Spinal Cord.-2002.-N 40.- P.30-33.
8. Sutherland R.S. Spinal dysraphism in children: an overview to prevent complications / R.S. Sutherland G.A. Mevorach, L.S. Baskin //Urology.- 1995.-N.46.-P.294-304.
9. Wu H. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele / H. Wu, L.S. Baskin, B.A. Kogan //J.Urol.- 1997.-N. 157.- P.2295-2297.

ДИФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АНОРЕКТАЛЬНЫМИ АНОМАЛИЯМИ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ВНУТРИПОЗВОНОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

И.А. Македонский

КУ «Днепропетровская городская
клиническая больница № 3
им. проф. М.Ф.Руднева»
(г. Днепропетровск , Украина)

Резюме. Проведен анализ результатов лечения 48 детей с аноректальными аномалиями в сочетании с миелодисплазией с наличием нейрогенных расстройств мочеиспускания. С использованием ультразвукового, рентгенологического, уродинамического методов обследования разработаны критерии дифференцированного подхода к лечению. Предложен реабилитационный алгоритм, включающий периодическую стерильную катетеризацию мочевого пузыря, фармакологическую терапию, различные виды хирургических вмешательств.

Ключевые слова: аноректальные аномалии, миелодисплазия, хирургическая коррекция, медицинская абилитация.

THE DIFFERENTIAL APPROACH TO TREATMENT OF NEUROGENIC DISORDERS OF URINATION IN PATIENT WITH ANORECTIC DISORDERS AND ACCOMPANYING INTRASPINAL PATHOLOGY

Makedonskiy I.A.

CI «Dnepropetrovsk city
clinical hospital N3
in honor of M.F.Rudneva»,
(Dnepropetrovsk, Ukraine)

Summary. 48 patients with anorectalanorectic abnormalities combined with vertebral, myelodysplasia and neurogenic bladder were examined. With the use of X-ray, ultrasound, urodynamics thereCriteria for therapeutical and surgical treatment based on urodynamic data were proposed with the use of X-ray, ultrasound, urodynamics criteria for therapeutical and surgical treatment based on urodynamic data. Was proposed and carried out of using of different kinds of treatment, including periodic sterile catheterization of urine bladder, pharmacology and different kinds of surgical treatment, was proposed and carried out.

Keywords: abnormalities, myelodysplasia, surgical and medical habilitation.

УДК: 618.3:577.1

А.М.БербецьВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України
(м. Чернівці, Україна)**ГОРМОНАЛЬНІ РЕАКЦІЇ
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ
У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ
НЕВИНОШУВАННЯ У РАННІ
ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ****Ключові слова:** плацента, загроза невиношування, трофобласт, гормони.**Резюме.** Обстежено 30 жінок із неускладненим перебігом вагітності та 49 жінок з ознаками загрози невиношування в I триместрі. Вивчалися рівні гормонів крові (естрадіолу, прогестерону, кортизолу, а також тестостерону та пролактину) та гормональні реакції фетоплацентарного комплексу. Дійшли висновку, що у вагітних із загрозою викидня в I триместрі частіше спостерігаються патологічні типи гормональних реакцій, порівняно зі здоровими вагітними.**Вступ**

Серед найважливіших проблем сучасного акушерства одне з перших місць посідає проблема невиношування вагітності. Частота невиношування становить у середньому від 10-12 % до 20-35 % від загальної кількості вагітностей. В Україні питома вага невиношування в загальній кількості вагітностей становить 15-23 % всіх встановлених випадків вагітності [3], і не має тенденції до зниження. Основною ланкою в процесі гестації є гормональна адаптація до вагітності. У процесі розвитку фізіологічної вагітності відбувається фізіологічний підйом рівня прогестерону, спочатку за рахунок жовтого тіла вагітності, а пізніше, з 9-го тижня вагітності – завдяки плаценті, що формується. Це стає можливим завдяки інвазії трофобласту в децидуальний шар матки, і, як наслідок, змінам спіральних артерій, коли настає поступова заміна ендотелію судин клітинами трофобласта, а також заміна гладеньком'язових клітин матриксом, клітинами трофобласта та фібрином [6]. Недостатня інвазія трофобласта в ділянці плацентарного ложа спричиняє оклюзію спіральних та матково-плацентарних артерій, що зумовлює переривання вагітності у вигляді викидня, або розвиток дисфункції плаценти в пізніших термінах гестації, зокрема, у вигляді прогестеронової недостатності [6,7]. При ускладненні перебігу вагітності загрозою невиношування гіпоксія та затримка розвитку плода трапляються відповідно з частотою 18,1 % і 14,5 %; у стані асфіксії народжується 17,5 % немовлят [8].

Мета дослідження

Вивчити значення рівнів гормонів крові, а також гормональні реакції фетоплацентарно-

го комплексу, що формується, у жінок, вагітність яких ускладнилася загрозою викидня в I триместрі.

Матеріал і методи

Нами відібрані 49 вагітних із клінікою загрози невиношування в I триместрі гестації, які склали основну групу дослідження. Відбирались вагітні з чіткою клінікою загрози викидня в I триместрі, яка включала наступні групи скарг: біль низом живота, кров'яністі виділення зі статевих шляхів мазального характеру, УЗД-ознаки загрози переривання вагітності (сегментарні скорочення матки). Жінки, які страждали на тяжку екстрагенітальну патологію, мали верифіковану істміко-цервікальну недостатність, ізосенсибілізацію за АВ0 і Rh системами крові; TORCH - інфекції, виключені з числа обстежених. Групу контролю склали 30 жінок із нормальним перебігом гестації.

З метою вивчення становлення гормональної функції плацентарної системи в процесі її формування нами було визначено вміст естрадіолу, прогестерону, кортизолу, тестостерону, пролактину, у венозній крові вагітних основної та контрольної груп. Рівень гормонів визначався шляхом радіомунного аналізу на автоматичному комплексі «Гамма-1» з використанням наборів реактивів виробництва Республіки Беларусь (Мінськ). Вказаний обсяг лабораторних досліджень здійснювався в динаміці та проводився двічі в кожній обстеженій жінки: у терміні вагітності 6-8 та 12-13 тижнів; забір крові здійснювався зранку натще.

Крім того, ми провели якісну оцінку гормональної функції плаценти, що формується. Для цього нами були обрані наступні гормони: естрадіол та прогестерон - як ті, що найбіль-

шповно характеризують стан децидуально-трофобластичного комплексу, а також кортизол, відповідальний за загальноадаптаційні процеси в організмі вагітної. Гормональні реакції нами класифікувались на 4 типи: нормальний тип, реакція напруженості, реакція нестійкості та виснаження, за аналогією з методикою Ларичевої І.П., Витушко С.А. [5].

Як патогномонічні, оцінювали показники гормонів прогестерону та естрадіолу з відхиленням на 20% та більше, а кортизолу – на 50% і більше від середніх величин. Патологічна гормональна реакція встановлювалась при наявності хоча б одного відповідно зміненого

показника.

Результати дослідження та їх обговорення

Із отриманих даних видно, що вже у I триместрі вагітності є значна різниця концентрацій гормонів, що були вивчені, між жінками із загрозою викидня та здоровими вагітними.

Нами виявлено, що концентрація естрадіолу в сироватці крові вагітних основної групи була підвищеною протягом всього I триместру. Зокрема, вміст даного гормону був вищим порівняно з контролем на 19,73% у 6-8 тижнів гестації, і на 35,91% - у 12-13 тижнів ($p < 0,05$) (табл.1).

Таблиця 1

Рівень естрадіолу в сироватці крові вагітних із загрозою невиношування в I триместрі гестації, нмоль/л ($M \pm m$)

Показники, що вивчалися	Основна група n=49	Контрольна група n=30
Термін вагітності 6-8 тиж.	11,7±0,74*	9,8±0,22
Термін вагітності 12-13 тиж.	16,1±1,09*	11,8±0,46

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем

Аналізуючи гормональний статус вагітних із загрозою переривання, ми виявили, що вміст прогестерону в плазмі крові вагітних із загрозою переривання був вірогідно нижчим

порівняно з контролем. Це свідчить про недостатність гормональної функції як жовтого тіла, так і фетоплацентарного комплексу, що формується (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень прогестерону в сироватці крові вагітних із загрозою невиношування в I триместрі гестації, нмоль/л ($M \pm m$)

Показники, що вивчалися	Основна група n=49	Контрольна група n=30
Термін вагітності 6-8 тиж.	83,3±4,11*	99,2±2,22
Термін вагітності 12-13 тиж.	108,9±3,90*	128,9±3,74

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем

Вміст прогестерону у вагітних із ознаками загрози викидня в середньому був нижчим порівняно із контрольною групою на 16,05% у терміні 6-8 тижнів вагітності та на 15,48% у терміні 12-13 тижнів ($p < 0,05$).

Рівень кортизолу у жінок із загрозою викидня був вірогідно підвищеним, порівняно із

здоровими вагітними. Так, у 6-8 тижнів концентрація даного гормону у жінок основної групи перевищувала аналогічний показник у контрольній групі на 59,29%, а у 12-13 тижнів – на 68,46% ($p < 0,05$), тобто, різниця ставала дещо більшою до кінця I триместру (табл. 3).

Концентрація тестостерону в плазмі крові

Таблиця 3

Рівень кортизолу в сироватці крові вагітних із загрозою невиношування в I триместрі гестації, нмоль/л ($M \pm m$)

Показники, що вивчалися	Основна група n=49	Контрольна група n=30
Термін вагітності 6-8 тиж.	533,4±4,71*	336,5±16,08
Термін вагітності 12-13 тиж.	579,9±25,56*	343,1±25,16

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем

вагітних основної групи в 6-8 тижнів складала $2,00 \pm 0,42$ нмоль/л, у контролі $3,55 \pm 0,24$ нмоль/л ($p < 0,05$); у терміні 12 – 13 тижнів – $2,61 \pm 0,27$ нмоль/л, у контролі $3,00 \pm 0,20$ нмоль/л ($p < 0,05$). Вміст пролактину в крові жінок із клінікою невиношування в I триместрі складав $25,20 \pm 3,83$ нмоль/л в 6-8 тижнів

гестації, у контролі – $18,55 \pm 1,47$ нмоль/л ($p > 0,05$); у 12 – 13 тижнів – $25,51 \pm 2,37$ нмоль/л, у контролі – $18,66 \pm 1,90$ нмоль/л ($p < 0,05$). Таким чином, вміст тестостерону та пролактину в жінок досліджуваних нами груп знаходився в межах норми.

Нижче наводимо характеристику гормо-

Таблиця 4

Характеристика гормональних реакцій у вагітних із загрозою невиношування в 6-8 тижнів гестації (%)

Групи	Типи гормональних реакцій			
	Нормальний	Напруження	Нестійкості	Виснаження
Основна група (n=49)	15 $30,6 \pm 5,57\%^*$	17 $34,7 \pm 5,75\%$	17 $34,7 \pm 5,75\%^*$	-
Контрольна група (n=30)	26 $86,7 \pm 6,20\%$	3 $10,0 \pm 5,48\%$	1 $3,3 \pm 3,27\%$	-

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем

Таблиця 5

Характеристика гормональних реакцій у вагітних із загрозою невиношування в 12-13 тижнів гестації (%)

Групи	Типи гормональних реакцій			
	Нормальний	Напруження	Нестійкості	Виснаження
Основна група (n=49)	14 $28,6 \pm 5,48\%^*$	14 $28,6 \pm 5,48\%$	20 $40,8 \pm 5,92\%^*$	1 $2,0 \pm 2,00\%$
Контрольна група (n=30)	24 $80,0 \pm 7,30\%$	4 $13,3 \pm 6,20\%$	2 $6,7 \pm 4,55\%$	-

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем

нальних реакцій обстежених вагітних.

За нашими даними, нормальний тип гормональної адаптації у жінок із загрозою переривання вагітності в терміні гестації 6-8 тижнів зустрічався в 2,8 рази рідше, ніж у контролі ($p < 0,05$), як і в терміні вагітності 12-13 тижнів ($p < 0,05$).

Стосовно реакції напруженості, яка характеризується підвищенням концентрації одного або більше з вивчених гормонів, то нами не було виявлено вірогідної різниці частоти даної реакції між обстеженими групами.

До реакції нестійкості нами віднесені випадки, в яких одночасно поєднується підвищення та зниження рівнів естрадіолу, прогестерону та кортизолу. Нами зафіксована чітка тенденція до збільшення частоти реакції нестійкості у вагітних із загрозою викидня в I триместрі. Так, у терміні вагітності 6-8 тижнів частота реакції нестійкості в основній групі була в 10,4 рази вищою, ніж у контрольній ($p < 0,05$). У терміні вагітності 12-13 тижнів реакція нестійкості траплялася у 6,1 рази

частіше в дослідній групі, ніж у контрольній ($p < 0,05$).

Реакція виснаження характеризується зниженням концентрацій всіх досліджуваних гормонів. При проведенні обстежень у терміні 12-13 тижнів гестації подібна гормональна реакція децидуально-трофобластичного комплексу спостерігалась лише в групі жінок, у яких були ознаки невиношування (1 випадок, $2,04 \pm 2,00\%$, $p > 0,05$).

Висновок

У жінок, де вагітність ускладнилася загрозою переривання, у першому триместрі гестації переважають патологічні типи реакцій гормональної адаптації. Прогресивне погіршення гормональної картини при недостатності функції плаценти, що формується, як ми вважаємо, відобразиться на кровопостачанні плідного яйця, і, як наслідок, приведе до розвитку патогістологічних змін в плаценті, характерних для її дисфункції.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження передбачають відстеження типів гормональних реакцій в II та III триместрах, а також вивчення взаємозв'язків

між рівнями плацентарних білків (зокрема, трофобластичного β -глікопротеїну та α_2 -мікроглобуліну фертильності) та гормонів в більш пізніх термінах вагітності.

Література

1. Бербець А.М. Перебіг вагітності і пологів у жінок із комплексним лікуванням децидуально-трофобластичних порушень при невиношуванні в ранні терміни гестації / А.М.Бербець // Клін. та експерим. патол. - 2005. - Т. 4, № 1. - С. 9-15.
2. Гудивок І.І. Комплексна терапія вагітних зі звичними мимовільними викиднями / І.І.Гудивок, І.П.Поліщук // Здоров'я жінчини. - 2006- № 3 (27). - С. 37-38.
3. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И.Жук, Я.В.Калинка, В.М.Сидельникова // Здоров'я України. - 2007. - № 5/1. - С. 3-5.
4. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності». Наказ МОЗ України №624 від 03.11.2008. - Офіц.вид. - К.: М-во охорони здоров'я України, 2008. - 41 с. (Нормативний документ МОЗ України. Клінічний протокол).
5. Ларичева И.П., Витушко С.А. Гормональная диагностика нарушенной адаптации плода у беременных с экстрагенитальной и акушерской патологией и принципы их коррекции // Акуш. и гин. - 1990. - №12. - С. 22 - 25.
6. Милованов А.П. Патология системы "Мать- плацента-плод" / А.П.Милованов. - М.: Медицина, 1999. - 450 с.
7. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты невынашивания беременности / В.М.Сидельникова // Мед. аспекты здоровья женщины. -2007.- № 4. - С. 19-22.
8. Krabbendam I. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias / I.Krabbendam, G.A.Dekker // Obstet. Gynecol. Surv. - 2004. - Vol. 59, № 9. - P. 651-652.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ В РАННИЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ

А.Н.Бербец

ВГУЗ «Буковинский государственный
медицинский университет» МЗ Украины

Резюме. Обследовано 30 женщин с неосложненным течением беременности и 49 женщин с признаками невынашивания в I триместре. Изучались уровни гормонов крови (эстрадиола, прогестерона, кортизола, а также тестостерона и пролактина) и гормональные реакции фетоплацентарного комплекса. Сделан вывод, что у беременных с угрозой выкидыша в I триместре чаще наблюдаются патологические типы гормональных реакций, по сравнению со здоровыми пациентами.

Ключевые слова: плацента, угроза невынашивания, трофобласт, гормоны.

HORMONAL REACTIONS OF PLACENTA IN WOMEN WITH THE THREAT OF MISCARRIAGE IN EARLY TERMS OF GESTATION

A.M.Berbets

Bukovinian State Medical University
(Chernivntsi, Ukraine)

Summary. 30 women with an uncomplicated course of pregnancy and 49 women with the signs of miscarriage in the 1st trimester were examined. The serum levels of hormones (estrasdiol, progesterone, cortisol, as well as testosterone and prolactin) and hormonal reactions of placenta were studied. A conclusion has been arrived that pathologic types of hormonal reactions are more frequently observed in patients with threat of miscarriage in the 1st pregnancy trimester, in comparison with healthy pregnant women.

Keywords: placenta, threat of miscarriage, trophoblast, hormones.

УДК: 618.14:611.664 -007.61-08:618.14-072.1

ГІСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПІЯ В ЛІКУВАННІ
ХВОРИХ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ
ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ*О.П. Гнатко, Н.Г. Скурятіна,
О.А. Кравченко*Національний медичний університет імені
О.О. Богомольця МОЗ України
(м. Київ, Україна)**Ключові слова:** гіперпластичні процеси ендометрію, репродуктивна функція, ендохірургічне лікування.**Резюме.** Представлені дані щодо ефективності лікувальної тактики з використанням органозберігаючого ендохірургічного лікування – гістерорезектоскопії у жінок за умов наявності гіперпластичних процесів ендометрію з врахуванням віку хворих, морфологічних характеристик ендометрія, репродуктивних задач.**Вступ**

Гіперпластичні процеси ендометрія представляють не тільки важливу медико-біологічну, а й соціально-економічну проблему [1,2]. Значущість даної проблеми визначається сталою тенденцією до тривалого, рецидивуючого перебігу, відсутністю специфічних патогномонічних симптомів, складністю диференційної діагностики [2,3]. Невпинне зростання ендокринних розладів, безпліддя, запальних та інфекційних захворювань у жінок призводить до омолодження даної патології ендометрію. Крім того, проблема гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку не втрачає свого значення як з позицій профілактики раку ендометрію, так і з позицій відновлення та збереження дітородної функції. Тому важливе значення має раннє виявлення, профілактика, якісна діагностика й адекватне поетапне лікування з наступним відновленням менструальної та репродуктивної функцій.

Клінічними проявами гіперпластичних процесів ендометрію є дисфункціональні маткові кровотечі різної інтенсивності та тривалості або порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї [1,4].

Алгоритм діагностики різних форм гіперплазії ендометрія у різні вікові періоди має деякі особливості [5]. Діагноз ґрунтується на комплексній оцінці даних анамнезу, результатів клінічних та спеціальних досліджень. Обстеження обов'язково включає роздільне вишкрібання слизової каналу шийки та стінок порожнини матки під контролем гістероскопії з обов'язковим гістологічним дослідженням отриманого матеріалу [1,4,6]. Важливу роль у діагностиці гіперпластичних процесів відіграє ультразвукова діагностика [7].

Обґрунтування та вибір лікувальної так-

тики у хворих з гіперпластичними процесами ендометрію, на думку більшості авторів [1,5,6], визначається віком жінки, функціональним станом репродуктивної системи, клініко-морфологічними особливостями патологічного процесу, тривалістю захворювання, соматичним статусом хворої та супутньою гінекологічною патологією. Патогенетична терапія передбачає видалення патологічно зміненого ендометрію та нормалізацію порушень ендокринних, метаболічних та імунних процесів в організмі.

Лікування та профілактика гіперпластичних процесів ендометрію включає консервативні та хірургічні методи [1,2,5]. Критерієм вибору методу лікування вважається форма патології ендометрію, яка визнана гістологічно [8]. Гістологічне дослідження є найбільш вірогідним методом діагностики гіперпластичних процесів і визначення характеру даної патології (залозисто-кістозна гіперплазія; атипова гіперплазія – аденоматоз дифузний, вогнищевий; поліпи – залозистий, аденоматозний, фіброзний). У всіх ситуаціях за умов вибору методу лікування повинна враховуватись також вірогідність ризику прогресування патологічного процесу (залозиста гіперплазія – атипова гіперплазія – злоякісний ріст), що визначається після комплексної оцінки всіх діагностичних параметрів [6,8].

Серед консервативних методів лікування основним методом є гормонотерапія, яка підбирається індивідуально з дотриманням певних умов та суворим обліком протипоказань [4,6]. Традиційно тактика лікування передбачає проведення гормонотерапії протягом 3 місяців з наступним гістологічним дослідженням слизової оболонки матки. При відсутності клінічного або морфологічного ефекту консервативного лікування здійсню-

ється хірургічне втручання. Хірургічні методи переважно використовуються за умов рецидивуючих форм гіперплазії: залозисто-кістозної гіперплазії та поліпів, особливо тих, які розвинулись на тлі захворювань залоз внутрішньої секреції (діабет), ожиріння, гіпертонічної хвороби, захворювань печінки та вен. Хірургічне лікування показано за умов передракових станів (аденоматоз, аденоматозні поліпи) ендометрію, особливо при поєднанні вказаної патології ендометрію з аденоміозом та міомою матки, патологічними процесами в яєчниках.

Впровадження в клінічну практику гістерорезектоскопії дозволило внести суттєві корективи в тактику лікування хворих з гіперпластичними процесами ендометрію. Серед основних переваг гістерорезектоскопії, як альтернативи радикальному хірургічному лікуванню, виділяють меншу травматичність, більш високу економічність (за рахунок зниження післяопераційних ліжкоднів), суттєве зменшення тривалості самої операції [9,10].

Певний час одним з дискусійних питань було питання про можливість настання вагітності після електрохірургічної деструкції слизової оболонки тіла матки. Однак, на сьогодні вже існує достатній досвід про позитивні результати відновлення і збереження менструальної та репродуктивної функцій у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію після гістерорезектоскопії [11].

Широке впровадження та удосконалення ендохірургічних методик лікування жінок з гінекологічною патологією скероване на підвищення ефективності лікування, поліпшення якості життя пацієнток з певними формами гінекологічної патології, тому потребує аналізу результатів його застосування та оптимізації методик використання.

Метою роботи була оцінка ефективності гістерорезектоскопії в лікуванні жінок з гіперпластичними процесами ендометрію в залежності від віку та морфологічної форми гіперплазії.

Матеріал і методи дослідження

Проведено аналіз результатів ендохірургічного лікування 86 жінок у віці від 26 до 53 років з гіперпластичними процесами ендометрію, які діагностовано за клініко-ультразвуковими ознаками.

Всім пацієнткам проведено загальноклінічне обстеження з включенням ультразвуко-

вого дослідження (УЗД) внутрішніх статевих органів, яке здійснювалось на апараті Aloka SSD-1700 (Японія) трансвагінальним датчиком з частотою 7,5 МГц.

До здійснення резектоскопії для візуалізації внутрішньоматкової патології, визначення її характеру проводилась гістероскопія з використанням апаратури Karl Storz і діагностичне вишкрібання ендометрію з наступним гістологічним дослідженням матеріалу.

Для проведення внутрішньоматкових операцій використовувалась рідинна гістерорезектоскопія. Обсяг рідини розтягування порожнини матки становив в середньому від 1800,0 до 2560,0 мл

Тотальну абляцію ендометрія здійснювали за допомогою електроду-кулі в режимі роботи електрохірургічного комплексу «різання та коагуляція». Локальну резекцію слизової тіла матки здійснювали за допомогою тільки електроду-петлі без впливу на більшу частину слизової матки.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених становив $41,5 \pm 2,1$ роки. Більшість пацієнток – 54 (62,8%) була старше за 35 років, жінок до 35 років було 32 (37,2%). Попередній діагноз гіперпластичного процесу ендометрія було встановлено за клініко-ультразвуковими ознаками: порушення менструального циклу, гіперплазія і/або поліп ендометрія.

Порушення менструальної функції серед обстежених жінок мала 61 (70,9%) пацієнтка. Маткові кровотечі, які є основним проявом гіперпластичного процесу, мали характер менорагій у 26 (42,6%), метрорагій – у 27 (44,3%), міжменструальні кровотечі – 6 (9,8%). Тільки 2 (3,3%) жінки відмічали контактні кров'яністі виділення. Слід відзначити, що серед жінок молодшої вікової групи маткові кровотечі відбувались за типом менометрорагій, а у пацієнток старшої вікової групи частіше спостерігались ациклічні кровотечі. Гормональну терапію раніше отримували 47 (77,0%) пацієнток.

Порушення репродуктивної функції відмічено у 34 (39,5%) жінок. Слід зазначити, що в молодшій віковій групі (до 35 років) частіше спостерігалось поєднання порушення менструальної та репродуктивної функції, ніж у старшій віковій групі, де переважали зміни характеру менструальної функції. Серед порушень репродуктивної функції найчастіше

відмічалось непліддя, яке спостерігалось серед жінок молодшої вікової групи у 53,1%, а у жінок старшої вікової групи – у 31,5%. Відсоток жінок з первинним непліддям в групі молодших пацієнток був у 4 рази вищим, ніж у старшій віковій групі, серед яких переважало вторинне непліддя. Інші форми порушення репродуктивної функції (вагітність, що не розвивається, позаматкова вагітність, невиношування вагітності) спостерігались у значно меншій кількості серед жінок обох вікових груп. Отже, серед жінок молодшої вікової групи з гіперпластичними процесами ендометрію 78,1% мали репродуктивні проблеми, у той час як в старшій віковій групі їх мали 40,7% жінок.

В анамнезі соматичну патологію мали 57 (66,3%) жінок, з них: 6 (10,5%) - цукровий діабет, 11 (19,3%) - захворювання щитоподібної залози, 19 (33,3%) - гіпертонічну хворобу, 8 (14,0%) - ожиріння, 10 (17,5%) - захворювання печінки, 3 (5,3%) - тромбофлебіт глибоких вен нижніх кінцівок. Проведений аналіз показав, що в групі жінок молодшого віку досить високим був відсоток жінок із захворюваннями печінки (20,0% проти 16,7% в старшій віковій групі) та щитоподібної залози (26,7% проти 16,7% в старшій віковій групі). У той же час, в старшій віковій групі частіше відмічались випадки цукрового діабету (11,6% проти 6,6% у молодшій віковій групі) та гіпертонічної хвороби (38,1% проти 20,0%).

Запальні захворювання статевих органів в анамнезі мали 58 (67,4%) пацієнток, ендометріоз - 9 (10,5%), доброякісні пухлини матки - 21(24,4%), яєчників - 16(18,6%). У 24 (27,9%) жінок в анамнезі мало місце видалення поліпу ендометрію с наступним консервативним лікуванням. У жінок молодшої вікової групи частіше, ніж у старшої, зустрічались запальні захворювання статевих органів (75,0% проти 61,1%) і доброякісні пухлини яєчників (28,1% проти 12,9%). У жінок старшої вікової групи переважали доброякісні пухлини матки (24,4% проти 15,6%) та ендометріоз (11,1% проти 9,3%). Рецидиви поліпів ендометрію зустрічались в обох вікових групах практично з однаковою частотою (відповідно в групі молодшого віку 25,0%, старшого - 25,9%).

Проведення ультразвукового дослідження у всіх пацієнток підтвердило наявність гіперпластичного процесу. За даними УЗД, серед жінок молодшої вікової групи гіперплазію ендометрія діагностовано у 19 (59,4%), поліпи ендометрія - у 13(40,6%). В старшій

віковій групі гіперплазія ендометрію діагностована у 38 (70,4%), поліпи ендометрію – у 16 (29,6%). Отже, гіперплазія ендометрію частіше спостерігалась у жінок старшої вікової групи, а поліпоз – у жінок молодшої вікової групи.

За результатами гістологічного заключення були встановлені наступні морфологічні форми гіперпластичних процесів ендометрію: у 29 (36,3%) випадках діагностовано поліпи ендометрію і в 57 (66,3%) – гіперплазія ендометрію. За морфологічною характеристикою серед поліпів у 14 (48,3%) випадках визначено залозисто-фіброзні поліпи, у 11 (37,9%) - фіброзні та у 4 (13,8%) - аденоматозні поліпи ендометрію; серед випадків гіперплазії ендометрію у 16 (28,1%) - діагностована залозиста форма, у 36 (63,2%) - залозисто-кістозна гіперплазія, атипова гіперплазія – у 5 (8,8%). В обох вікових групах найчастіше зустрічались залозисто - фіброзні поліпи (їх відсоток становив 53,8% у молодшій та 43,8% - у старшій віковій групі) та залозисто-кістозна гіперплазія (відповідно 57,9% та 65,8%). Аденоматозні поліпи майже в 2,5 рази частіше зустрічались у старшій віковій групі. У молодшій віковій групі тільки в одному випадку (5,3%) діагностована атипова гіперплазія ендометрію, яка в старшій віковій групі виявлена у 4 (10,5%) випадків.

Основними показаннями до проведення гістерорезектоскопії були: наявність залозистої або залозисто-кістозної гіперплазії ендометрію за умов абсолютних чи відносних протипоказань до гормональної терапії (цукровий діабет, ожиріння III-IV ст., тромбофлебіт глибоких вен нижніх кінцівок); рецидивуюча залозиста або залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію за умов відсутності ефекту від гормонотерапії; наявність атипової гіперплазії ендометрію; наявність залозисто-фіброзних, фіброзних або аденоматозних поліпів. Показання до проведення гістерорезектоскопії були визначені з урахуванням віку хворої, особливостей преморбідного фону, результатів морфологічного дослідження ендометрію та репродуктивних задач.

Серед жінок молодшої вікової групи гістерорезектоскопія проведена у 31 (96,9%) пацієнток. У тому числі, за умов залозистої або залозисто-кістозної гіперплазії ендометрію при наявності протипоказань до гормональної терапії (соматична патологія) - 10 (32,3%); рецидивуючої гіперплазії ендометрію при відсутності ефекту від гормонотера

пії – 8 (25,8%); залозисто-фіброзних, фіброзних і аденоматозних поліпів ендометрію – 13 (41,9%). 1 (3,1%) жінці з цієї групи проведено хірургічне лікування гіперпластичного процесу (атипова гіперплазія за умов наявності тяжкої соматичної патології – цукрового діабету, гіпертонічної хвороби та ожиріння), яке виконано в об'ємі гістеректомії.

Тотальна абляція слизової тіла матки виконана у 18 (58,1%) хворих цієї вікової групи: у 9 (50,0%) випадках через наявність протипоказань до гормонотерапії у зв'язку із соматичною патологією, у 8 (44,4%) – з неефективністю гормонотерапії та в 1 (5,6%) випадку – через наявність аденоматозного поліпу і гіпертонічної хвороби. 13 (41,9%) хворим молодшої вікової групи проведена локальна резекція слизової тіла матки у зв'язку із залозисто-фіброзними і фіброзними поліпами ендометрію для збереження репродуктивної функції і бажанням народжувати в подальшому.

Серед жінок старшої вікової групи гістерорезектоскопія проведена 52 (96,3%) жінкам: за умов залозистої або залозисто-кістозної гіперплазії ендометрію при наявності протипоказань до гормональної терапії (соматична патологія) – 21 (40,4%); рецидивуючої гіперплазії ендометрію при відсутності ефекту від гормонотерапії – 11 (21,1%); атипової гіперплазії ендометрію 4 (7,7%) та залозисто-фіброзних, фіброзних і аденоматозних поліпів ендометрію – 16 (30,8%).

2 (3,7%) жінкам цієї вікової групи проведено хірургічне лікування гіперпластичного процесу (атипова гіперплазія за наявності тяжкої соматичної патології – цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, ожиріння, тромбозу вен нижніх кінцівок), яке виконано в об'ємі гістеректомії з додатками.

Тотальна абляція слизової тіла матки виконана у 44 (84,6%) хворих цієї вікової групи. Тільки 8 (15,4%) хворим пізнього репродуктивного віку даної групи проведена локальна резекція слизової тіла матки у зв'язку із залозисто-фіброзними й фіброзними поліпами ендометрію.

Оцінка ендохірургічного методу за такими показниками як тривалість операції, об'єм інтраопераційної крововтрати, післяопераційний ліжко-день, відновлення активної діяльності пацієнтки показала, що метод має ряд переваг порівняно з традиційним хірургічним лікуванням за рахунок скорочення часу операції, суттєвого зменшення інтраопераційної крововтрати, скорочення післяопераційного

ліжко-дня та швидкого відновлення активної діяльності пацієнтки. Тривалість операції у всіх випадках коливалась у межах 10-40 хв., що залежало від довжини порожнини матки, товщини ендометрію та кількості поліпів. Інтраопераційних ускладнень в жодному випадку не відмічено. Середня величина загальної крововтрати становила $50,0 \pm 5,0$ мл. Після резекції поліпів хворі виписувались на 1-2 добу, після абляції ендометрію – на 2-3 добу.

Динамічне спостереження за жінками проводилось протягом 2 років. УЗД трансвагінальними та трансабдоминальними доступами виконували на 1, 3 добу, через 3 тижні та 3, 6 місяців і в подальшому через кожні 3 місяці після гістерорезектоскопії. Ефективність гістерорезектоскопічної деструкції ендометрію оцінювалась за характером менструальної функції у пацієнток після операції, радикальністю видалення патологічно змінених тканин, відсутністю рецидивів патологічних процесів в ендометрії. На 6-й місяць спостереження після гістерорезектоскопії у 53 (63,9%) пацієнток виявлена аменорея, у 18 (21,7%) – гіпоменорея, у 12 (14,5%) жінок збереглась менструальна функція. Слід зазначити, що серед жінок молодшої вікової групи збереження менструальної функції відмічено у 10 (32,2%), гіпоменорея – у 3 (9,7%) після проведення локальної гістерорезектоскопії. Після виконання тотальної гістерорезектоскопії на цей термін спостереження серед жінок цієї вікової групи у 3 (9,7%) спостерігалась гіпоменорея. Серед жінок старшої вікової групи після проведення локальної абляції менструації збереглись тільки у 2 (3,8%) жінок та у 6 (11,5%) пацієнток відмічена гіпоменорея. Серед жінок старшої вікової групи після виконання тотальної абляції гіпоменорея спостерігалась у 6 (11,5%), а аменорея – у 38 (73,1%). Безумовно, що на перебіг післяопераційного періоду впливала та чи інша гінекологічна патологія, особливо, гормонозалежна (аденоміоз, доброякісні пухлини матки, яєчників).

Аналіз ефективності проведеної деструкції ендометрію в залежності від морфологічного типу гіперплазії ендометрія показав, що регенерація ендометрію після абляції спостерігалась частіше за умов залозистої або залозисто-кістозної гіперплазії ендометрію в порівнянні з залозистими або залозисто-кістозними поліпами ендометрію, особливо у жінок молодшої вікової групи. У подальшому жінкам активного репродуктивного віку з

гіперпластичними процесами ендометрію, які були зацікавлені у збереженні репродуктивної функції для виконання репродуктивних задач, призначалась гормонотерапія з урахуванням гормонального профілю пацієнтки.

Висновки

1. Гістерорезектоскопія є ефективним методом ендохірургічного лікування хворих з гіперпластичними процесами ендометрію за рахунок низької травматичності (зменшення часу оперативного втручання, зниження величини крововтрати) та високої економічності (скорочення тривалості операції, ліжко-днів, швидке відновлення активної діяльності пацієнтки).

2. Гістерорезектоскопічна деструкція ендометрію є доцільною альтернативою гормоно-

терапії у випадках неможливості (соматична патологія) або неефективності її використання.

3. Оптимізація результатів гістерорезектоскопії можлива з урахуванням віку, морфологічної форми гіперпластичного процесу ендометрію, репродуктивних задач, чіткого визначення контингенту хворих.

Перспективи подальших досліджень

Подальша розробка ендохірургічних методів лікування пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрію дозволить визначити більш конкретні категорії хворих, що підлягають цьому виду лікування з визначенням обґрунтованих показників для забезпечення ефективності лікування, профілактики прогресування даної патології, збереження репродуктивної функції та поліпшення якості життя.

Література

1. Дубоссарская З.М. Теория и практика гинекологической эндокринологии / Дубоссарская З.М. - Днепропетровск: «Лира ЛТД», 2005.-409с.
2. Манухин. И.Б. Избранные лекции по гинекологии: учеб. пособ. / И.Б. Манухин, М.М. Высоцкий, О.Г. Харлова.- М.: Издательский дом «Династия», 2006.-108с.
3. Гаспарян Н.Д. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева, О.С. Горенкова // Рос. Весн. акушера-гинекол.-2004.-№4(1).-С.27-30.
4. Татарчук Т.Ф. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия / Т.Ф.Татарчук, Е.В. Бурлака // Здоровье женщины.- 2003.-№4.-С.107-114.
5. Лысенко О.В. Гиперпластические процессы эндометрия в различные возрастные периоды: исследования цитокинового статуса и содержание sFas-лиганда / О.В. Лысенко, С.Н. Занько //Акушерство и гинекология. - 2011.-№4.-С.27-29.
6. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология /В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.Я. Пшеничникова.- М.:Медицина, 2008.- 178 с.
7. Демидов В.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологии / В.Н. Демидов, Б.И. Зыкин.- М., Медицина, 2001.- 124 с.
8. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия / О.Ф. Чепик // Практ. онкология.- 2004.-№5.- С.9-15.
9. Стрижаков А.Н. Гистерорезектоскопия. / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов.- М.:Медицина, 1997.- 186 с.
10. Попов А.Л. Малоинвазивные методы лечения женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии / А.Л. Попов, И.В. Баринаева, М.А. Чечнева // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007.-№4.-С.50-53.

ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

Е.П. Гнатко, Н.Г. Скурятина, Е.А. Кравченко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца МЗ Украины
(г. Киев, Украина)

Резюме. Представлены данные об эффективности лечебной тактики с использованием органосохраняющего эндохирургического лечения – гистерорезектоскопии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия с учетом возраста больных, морфологических характеристик эндометрия, репродуктивных задач.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, репродуктивная функция, эндохирургическое лечение.

HYSTERORESECTOSCOPY IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

O.P.Gnatko, N.G.Skuriatina, O.A. Kravchenko

National Medical University in honor of O.O. Bogomoletz
(Kiev, Ukraine)

Summary. The data on therapeutic effect of organ-sparing endosurgical treatment, hysteroresectoscopy, in women with endometrial hyperplasia considering patients' age, morphological characteristics of endometrium, and reproductive problems were presented.

Keywords: endometrial hyperplastic processes, reproductive function, endosurgical treatment.

УДК: 618.1.- 002.2 - 08

*А.В.Семеняк, О.А.Андрієць,
Р.В.Кормуш*, Т.Г.Фармазей**

ВДНЗ «Буковинський державний медичний
університет» МОЗ України,

*Міський клінічний пологовий будинок №1
(м.Чернівці, Україна)

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Ключові слова: захворювання жіночих статевих органів, мікрофлора піхви.

Резюме. Проведено клініко-лабораторне обстеження 60 жінок із хронічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів. Встановлено, що видовий склад мікрофлори вмісту піхви й цервікального каналу представлений патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами; з боку імунної системи виявлено вірогідне зниження лімфоцитів; зміни функціонального стану репродуктивної системи проявлялися вірогідним зниженням естрогенів та прогестерону. Нами запропоновано проводити специфічну антибактеріальну терапію на фоні гормональної терапії – комбінованих оральних контрацептивів, при цьому відмічено вірогідну ефективність лікування через три місяці, що проявлялося нормалізацією мікроцитозу піхви при відсутності патогенної мікрофлори та скарг зі сторони пацієнтів.

Вступ

Запальні захворювання жіночих статевих органів (ЗЖСО) є однією з причин порушення багатьох функцій органів і систем жіночого організму, зокрема порушення менструального циклу, самовільних викиднів, замерлої вагітності, безпліддя. В останні роки відмічено неухильне зростання частоти урогенітальних інфекцій, що пов'язано з демографічними особливостями, соціально-економічними факторами, резистентністю мікроорганізмів до антибактеріальних засобів [1,3,6].

У розвитку і прогресуванні хронічних запальних захворювань репродуктивних органів значну роль відіграють імунні реакції системного і місцевого характеру. Наявність хронічного запального процесу призводить до розвитку вторинного імунодефіцитного стану або вони розвиваються саме на фоні порушення імунного фону. Зміни в системі імунітету обумовлені також розладами ендокринно-імунних механізмів, що в результаті ще більше сприяє розвитку патологічних змін [2, 7].

Регуляція нейрогормональної системи здійснюється через гормони, зокрема статеві (естрогени, прогестерон), нейромедіатори та інші гуморальні фактори. Це свідчить про тісну взаємодію імунної та ендокринної систем. Доведено, що саме статеві стероїдні гормони впливають на здатність зрілих ефекторних клітин до реалізації імунної відповіді. Останнім часом доведена імуномо-

дулююча роль естрадіолу, яка проявляється збільшенням кількості макрофагів, гранулоцитів, Т-клітин. Крім того, естрогени збільшують кількість інтраепітеліальних лімфоцитів у ендометрії. Естрадіол стимулює антигенспецифічну імунну відповідь, можливо шляхом пригнічення CD8+ лімфоцитів і, відповідно, активації CD4+ лімфоцитів, що в результаті регулює В-клітинну функцію. За умов дефіциту естрогенів значно знижується співвідношення CD4+/CD8+, підвищується рівень CD8+, CD3+ і CD5+, відбувається підвищення активності природних кіллерів [8, 9]. Прогресуванню частоти запальних захворювань сприяє також нетипова клінічна симптоматика з формуванням хронічних форм захворювання [4, 5].

Мета і завдання дослідження

Метою нашого дослідження було підвищити ефективність лікування хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів. Завданням було визначити стан мікрофлори піхви та цервікального каналу в жінок зі ЗЖСО, функціональний стан репродуктивної системи, стан імунної системи; визначити ефективність лікування при застосуванні різних схем лікування.

Матеріал та методи

Нами було проведено клініко-лабораторне обстеження 80 жінок, які були розділені на 2 групи: I група (основна) – 60 жінок, в

анамнезі яких були хронічні ЗЗЖСО впродовж 8-10 років, II група (контрольна) – 20 здорових жінок. Вік жінок коливався від 22 до 39 років (у середньому $30,1 \pm 0,5$ року). У жінок груп порівняння не виявлено патології зі сторони інших ендокринних органів (групи були репрезентативними).

Всі жінки були обстежені клініко-лабораторним, мікробіологічним, імунофлуоресцентним, імуноферментним методами, результати дослідження опрацьовані за допомогою статистичного аналізу.

Матеріалом для дослідження були виділення з заднього склепіння піхви та цервікального каналу, зішкріб циліндричного епітелію з цервікального каналу, сироватка крові.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що видовий склад мікрофлори вмісту піхви й цервікального каналу в жінок зі ЗЗЖСО є досить різноманітним і представлений рядом патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Виявлялися такі мікроорганізми, які контамінували слизову оболонку піхви та цервікального каналу: умовно патогенні – *Staphylococcus aureus* – 8,0 % ($p < 0,05$), *Staphylococcus epidermidis* – 36,0 % ($p > 0,05$), *Enterococcus faecalis* – 4,0 % ($p > 0,05$), *Escherichia coli* – 26,0 % ($p < 0,05$), дріжджоподібні гриби роду *Candida* – 42,0 % ($p < 0,05$), *Corynebacterium* – 24,0 % ($p < 0,05$) та патогенні: *Streptococcus pyogenes* – 18,0 % ($p < 0,05$), *Trichomonas vaginalis* – 48,0 % ($p < 0,05$); внутрішньоклітинні паразити: хламідії – 21,0 % ($p < 0,05$), мікоплазми – 16,0 % ($p < 0,05$), уреоплазми – 18,0 % ($p < 0,05$) та віруси простого герпесу – 2,0 % ($p < 0,05$).

У практично здорових жінок контрольної групи спостерігалась персистенція *Staphylococcus epidermidis* у 6 випадках, що в даній групі жінок складало 30,0% і не було достовірно нижче, ніж в основній групі. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявлялися в 3 випадках (15,0%), що було достовірно нижчим, ніж в основній групі. У практично здорових жінок контрольної групи патогенних внутрішньоклітинних мікроорганізмів не було виявлено.

У жінок основної групи при порівнянні з контрольною групою виявлено вірогідні зміни в імунній системі, які проявлялися зниження Т – активних лімфоцитів, Т – лімфоцитів хелперів/індукторів, Т – лімфоцитів супресорів/індукторів, фагоциторної активності та фагоциторного числа та В – лімфоцитів.

Функціональний стан яєчників у всіх жінок основної групи із хронічними ЗЗЖСО та в жінок контрольної групи оцінювали за даними концентрації в периферичній крові основних гормонів яєчника (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), які визначали на 7 (± 2) (фолікулінова фаза) та 21 (± 2) день менструального циклу (лютеїнова фаза). Для оцінки та аналізу функціонального стану яєчників (рівень естрадіолу, прогестерону, тестостерону) у пацієток із хронічними ЗЗЖСО отримані результати порівнювали з результатами аналогічних показників у контрольній групі практично здорових жінок, клініко-анамнестичні характеристики яких, практично не відрізнялися від таких у пацієток основної групи.

Відхилення концентрації естрадіолу від норми, із загальною тенденцією до зниження, спостерігалось впродовж всієї першої фази менструального циклу. На 7 день менструального циклу відхилення від норми проявлялися вірогідним зниженням рівня естрадіолу в 76,7% (46 випадків) пацієток. При визначенні рівня естрадіолу в жінок основної групи концентрація естрадіолу становила $0,498 \pm 0,06$ нмоль/л, контрольної – $0,680 \pm 0,05$ нмоль/л ($p < 0,05$). У контрольній групі знижений рівень естрадіолу спостерігався в 20,0% (2 випадки). При порівнянні рівня концентрації естрадіолу в жінок із хронічними ЗЗЖСО з рівнем концентрації естрадіолу в практично здорових жінок можна відмітити вірогідну різницю ($p < 0,05$) на 7 день менструального циклу. Під час другої фази менструального циклу не виявлено вірогідної різниці рівня естрадіолу в групах порівняння.

При порівнянні результатів дослідження рівня концентрації прогестерону в крові жінок основної та контрольної груп не виявлено вірогідної різниці протягом першої фази менструального циклу ($p > 0,05$), однак встановлено вірогідну різницю щодо синтезу прогестерону в другу фазу менструального циклу (на 21 день) ($p < 0,05$), що може бути свідченням негативного впливу хронічних ЗЗЖСО на розвиток і функцію жовтого тіла. Показники концентрації прогестерону в контрольній групі становили $26,3 \pm 3,16$ нмоль/л, у жінок основної групи – $11,05 \pm 1,16$ ($p < 0,05$). Слід відмітити, що відхилення від норми концентрації прогестерону спостерігалось у 39 жінок (69%) із хронічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів.

При порівнянні результатів визначення

рівня тестостерону в крові жінок обох груп вірогідної різниці також не виявлено. Підвищений рівень тестостерону у порівнянні з нормальними показниками та показниками контрольної групи в основній групі був 8,3% (3 випадки) та в контрольній у 5,0% (1 випадок), вірогідної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Таким чином, можна зробити висновок, що в жінок із хронічними ЗЗЖСО спостерігався гіпоестрогенний стан впродовж першої фази та гіпопрогестероновий стан впродовж другої фази менструального циклу, що свідчить за негативний вплив хронічних ЗЗЖСО на стероїдогенез у яєчниках, відповідно й на репродуктивну функцію в цілому.

Враховуючи наявність виявлених змін, нами запропоновано проводити специфічну антибактеріальну терапію на фоні гормональної терапії – комбінованих оральних контрацептивів 30 жінкам основної групи. Решті 30 жінкам призначено стандартну антибактеріальну терапію. Результати лікування оцінювали з врахуванням скарг і результатів мікробіологічного та імунофлуоресцентного методів дослідження виділень із піхви та цервікального каналу впродовж трьох місяців. У жінок із ЗЗЖСО, яким призначали специфічну антибактеріальну терапію на фоні комбінованих оральних контрацептивів нормалізація мікроцитозу піхви при відсутності патогенної мі-

крофлори спостерігалася у 28 (93,33%±4,66), у жінок другої підгрупи основної групи позитивний результат лікування спостерігався у 16 жінок (53,33%±9,11) ($p < 0,05$).

Висновки

1. У жінок із хронічними ЗЗЖСО впродовж 8-10 років, що перебігають на фоні вторинного імунодефіцитного стану, спостерігається вірогідне зниження рівня концентрації естрадіолу в крові впродовж першої фази менструального циклу, що поєднується із вірогідним зниженням рівня прогестерону впродовж другої фази менструального циклу та може бути свідченням негативного впливу хронічних запальних захворювань на розвиток і функцію жовтого тіла з подальшим порушенням синтезу гормонів.

2. У жінок із хронічними ЗЗЖСО, яким призначали специфічну антибактеріальну терапію на фоні комбінованих оральних контрацептивів, відмічено вірогідну ефективність лікування через три місяці, що проявлялося нормалізацією мікроцитозу піхви при відсутності патогенної мікрофлори та скарг зі сторони пацієнтів.

3. Лікування тривалих хронічних ЗЗЖСО доцільно проводити у поєднанні антибактеріальної терапії з імуностимулюючою терапією та комбінованими оральними контрацептивами.

Література

1. Бондаренко К.Р. Микроэкология влагалища при дисбиозе / К.Р. Бондаренко, Г.Ф. Хасанова Д.Р. Аглымова [и др.] // В сб. Материалов 9 Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - М.-2007. - С. 336-337.
2. Буданов П.В. Нарушения микроценоза влагалища / П.В. Буданов, О.Р.Баев, В.М. Пашков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - №4(2). - С.78-88.
3. Колесник В.Л. Комплексний метод лікування хронічного сальпінгоофориту / В.Л. Колесник, В.Я.Голота // Педіатрія, акушерство та гінекологія. -2005. - № 3.-С.106-107.
4. Колесник В.Л. Шляхи оптимізації реабілітації жінок репродуктивного віку, хворих на хронічний сальпінгоофорит / В.Л. Колесник, Л.Д. Москаленко // Актуальні питання медицини та біології. - 2005. - №1-2.
5. Колесник В.Л. Реабілітація репродуктивної функції жінок, що страждають на хронічний сальпінгоофорит. – Дисертація канд.мед.наук. – Національний медичний університет ім. акад. О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, -2006.
6. Мавров Г.И. Особенности микрофлоры урогенитального тракта при воспалительных заболеваниях мочеполовых органов / Г.И.Мавров, И.Н.Никитенко, Г.П.Чинов // Укр. Ж. дерматології, венерології, косметології. – 2004.– №2(13). – С. 64-67.
7. Прилепская В.Н. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: возможности терапии/ В.Н. Прилепская, А.С.Ан кирская, Г.Р. Байрамова [и др.] Ж-л «Гинекология». - 2007,Т.9, №3. - С.15-19.
8. Семеняк А.В. Зміни функціонального стану репродуктивної системи у жінок із хронічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів / А.В.Семеняк // Буковинський медичний вісник. - 2012. - Т.16, № 2(62).- С.108-110.
9. Сметник В.П.Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович – М.: ООО«Медицинское информационное агенство», 2005.- 632с.

**ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ**

А.В.Семеняк, О.А.Андриец, Р.В.Кормуш,
Т.Г.Фармазей**

**ВГУЗ «Буковинский государственный
медицинский университет» МЗ Украины
Городской клинический родильный дом № 1*
(г.Черновцы, Украина)**

Резюме. Проведено клинико-лабораторное обследование 60 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями женских половых органов. Установлено, что видовой состав микрофлоры содержимого влагалища и цервикального канала представлен патогенными и условно патогенными микроорганизмами; со стороны иммунной системы выявлено достоверное снижение лимфоцитов; изменения функционального состояния репродуктивной системы проявлялись достоверным снижением эстрогенов и прогестерона. Нами предложено проводить специфическую антибактериальную терапию на фоне гормональной терапии - комбинированных оральных контрацептивов, при этом отмечено достоверную эффективность лечения через три месяца, что проявлялось нормализацией микроцитофагии влагалища при отсутствии патогенной микрофлоры и жалоб со стороны пациентов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания женских половых органов, микрофлора влагалища.

**PECULIARITY OF TREATMENT OF CHRONIC
INFLAMMATORY DISEASES OF FEMALE
GENITALS**

A.V.Semenyak, O.A.Andriets, R.V.Kormush,
T.G.Farmazey*

**Bucoviniane State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)
City Clinical maternity hospital №1*
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary. A clinical and laboratory examination of 60 women with chronic inflammatory diseases of the female genital organs was provided. Pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms in the vagina and the cervix, in the immune system probable reduction in lymphocytes, changes in the functional state of the reproductive system manifested significant diminishing estrogen and progesterone were found. We suggested a specific antibiotic therapy on a background of hormonal therapy - combined oral contraceptives. Probable efficacy in three months is noted, which was showed by normalization microorganisms in the vagina, absence of pathogenic organisms and complaints of patients.

Keywords: inflammatory diseases infections of genitalia.

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

УДК: 616-022:616-053.31

ВРОДЖЕНА ІНФЕКЦІЯ, СПРИЧИНЕНА
ВІРУСОМ VARICELLA-ZOSTER*М.Л. Аряєв, Н. В. Котова*Одеський національний медичний
університет
(м.Одеса, Україна)**Ключові слова:** вроджена інфекція, спричинена вірусом *Varicella-Zoster*.**Резюме.** В лекції наведено епідеміологію, етіопатогенез, клініку, діагностику, специфічне лікування та профілактику інфекції, що спричинена вірусом *Varicella-Zoster*.**Епідеміологія**

Вітряна віспа – це високо контагіозна дитяча інфекція, що характеризується епідемічними підйомами захворюваності в зимово-весняний період. Сприйнятливість до вітряної віспи – загальна, за винятком дітей перших місяців життя від матерів, що раніше хворіли на вітряну віспу. Якщо мати не хворіла на вітряну віспу (не була вакцинована), то можливо ураження дитини у перинатальний період і перші місяці життя.

Джерелом інфекції є людина, хвора на вітряну віспу, в останні 24–48 год. інкубаційного періоду, реконвалесценти залишаються заразними протягом 3–5 днів після припинення висипань на шкірі. Передача захворювання через третю особу вважається неможливою. Поширення вітряної віспи відбувається повітряно-краплинним, контактним і трансплацентарним шляхом. Після вітряної віспи розвивається стійкий імунітет, повторні випадки цього захворювання є надзвичайно рідкісними. У юнацькому віці доля осіб, що хворіли на вітряну віспу дорівнює 90 %. Вакцинація проти збудника вітряної віспи, включена у загальний календар щеплення, значно знизила захворюваність на цю інфекцію в економічно розвинутих країнах.

Оперізувальний лишай – це вторинна інфекція, що розвивається в результаті активації латентної інфекції, спричиненою *Varicella-zoster* вірусом (ВЗВ), у осіб, які раніше хворіли на вітряну віспу.

За даними сучасних досліджень, 5–7 % жінок репродуктивного віку серонегативні та сприйнятливі до вітряної віспи. У зв'язку із гестаційним зниженням імунітету вагітні відносяться до групи ризику виникнення оперізувального лишая. Реєструється 5 випадків вітряної віспи та 2 випадки оперізувального лишая на 1000 пологів. Вітряна віспа може

передаватися плоду трансплацентарно, трансцервикально висхідним шляхом під час вагітності, під час пологів контактним шляхом, постнатальним повітряно-краплинним шляхом. Групах ризику розвитку ембріофетопатії або вродженої неонатальної хвороби, спричиненою ВЗВ, є діти серонегативних матерів та матерів з імунодефіцитом (у тому числі, ВІЛ-інфекцією, медикаментозною імуносупресією).

Етіопатогенез

Вірус *Varicella-zoster*, що містить ДНК, відноситься до сімейства *Herpesviridae* (III тип); є збудником вітряної віспи і оперізувального лишая; характеризується коротким циклом репродукції з цитопатичним ефектом у інфікованих клітинах. Після первинного інфікування, що виявляється вітряною віспою, збудник залишається в організмі та тривало латентно персистує в нервових вузлах; активація латентного вірусу може відбуватися через десятиліття, призводить до розвитку оперізувального лишая.

Клінічні прояви у матері під час вагітності. У зв'язку з фізіологічним зниженням імунітету під час вагітності зростає ризик первинного інфікування вітряною віспою, також зростає ризик активації латентної інфекції – оперізувального лишая.

Інкубаційний період при захворюванні на вітряну віспу становить 11–21 день. Найчастіше захворювання проявляється на 15-й день з моменту контакту. Рідко за 1–5 днів до появи висипу відмічаються субфебрильна температура тіла, млявість, неспокій, відсутність апетиту, іноді блювота, пронос. Серед продромальних симптомів також буває скарлатиноподібний висип, так званий rash-висип. Частіше поява елементів висипу проходить одночасно з підвищенням температури тіла чи на кілька годин пізніше. Елементи висипу

пу спочатку з'являються у вигляді невеликих плям, що швидко збільшуються у розмірі, середня частина здіймається над поверхнею шкіри – утворюється папула. Крім шкіри, висипання спостерігають також на слизових оболонках рота, носоглотки, рідше – гортані, кон'юнктиви, статевих органів. Згодом у центрі елементів з'являється пухирець, що має вигляд краплі роси та розміщується на інфільтрованій основі. Пізніше пухирці набувають неправильної форми, їхні краї стають фестончастими. Вміст пухирців стає мутним. Поява нових пухирців відбувається не одночасно, а ніби поштовхами з інтервалом 1–2 дні, підсилення продовжуються 2–4 дні. На протязі 1–2 днів пухирці підсихають, починаючи з центру, середина його западає, темнішає і поступово весь пухирець перетворюється у щільну буро-коричневу кірочку. Частіше кірочки відриваються між 12-м та 22-м днями хвороби.

Небезпеку для вагітної представляють ускладнення вітряної віспи – пневмонія, що розвивається в 20 % випадків захворювання у III триместрі вагітності, летальність від якої у разі неадекватного лікування в цей період сягає 45 % (до 20 % у загальній популяції). При лікуванні ацикловіром смертність як у вагітних, так і у не вагітних, дорівнює 10–11 %.

Вітряна віспа у вагітних з тяжкими імунodefіцитними станами характеризується розвитком дисемінованої вісцеральної форми, при якій летальність є дуже високою. Перебіг захворювання у таких випадках характеризується розвитком пневмонії, гепатиту, енцефаліту, тяжкої коагулопатії, панкреатиту, езофагіту, некротичного спленіту та ентероколіту. Захворювання часто супроводжується сильним болем.

Клініка

Трансплацентарне ураження плода відбувається у 5–12 % випадків захворювання матерів у перші 20 тижнів гестації, характеризується розвитком ембріофетопатії, що була описана E.G. La Foret та C.J. Lynch у 1947 р. Ембріофетопатія, спричинена ВЗВ, включає: ураження шкіри (шрами, відсутність шкіри, гіпопигментація, бульозний висип на шкірі – 72 %); вади розвитку ЦНС (мікроцефалія, гілоплазія окремих структур мозку – 62 %), ураження очей (анофтальмія, анізокорія, атрофія зорового нерва, катаракта і хоріоретиніт – 52 %); аномалії скелету (одностороння гілоплазія верхніх і нижніх кінцівок, гілоплазія грудної клітки, дегенерація, аномалії суглобів, відсутність усіх чи кількох пальців, скорочені або рудиментар-

ні пальці, клишоногість – 44 %); інші аномалії (гідронефроз, мегауретер, розширення стравоходу, стеноз або атрезія різних відділів кишок); внутрішньоутробну затримку розвитку плода і м'язову гілоплазію. При захворюванні матері у першу половину вагітності мимовільні викидні та внутрішньоутробна загибель плода відбувається 3–8 % випадків, народження дитини недоношеною або зі ЗВУР може бути у 30–50 % випадків.

При виникненні інфекції у матері за 5 днів до пологів або у перші 2 дні після пологів у 17–30 % новонароджених дітей може розвинути неонатальна вітряна віспа. Це захворювання є імовірним, якщо серонегативна жінка була у контакті з хворим вітряною віспою в останні 3 тижні вагітності; збудник передається трансплацентарно, висхідним шляхом напередодні пологів або контактним шляхом у пологах. Вроджена неонатальна вітряна віспа проявляється типовими висипаннями та інфекційним токсикозом (млявість, неспокій, відсутність апетиту, блювання, часті рідкі випорожнення, підвищення температури тіла) в перші 6–12 днів життя дитини. Якщо висипання та інші клінічні прояви захворювання з'явилися у дитини через 12 днів після пологів, то це свідчить про постнатальне інфікування. У 20–50 % новонароджених дітей, інфікованих перинатально, перебіг вітряної віспи ускладнюється пневмонією, бактеріальними інфекціями шкіри, іноді – токсичним шоком, енцефалітом, менінгоенцефалітом, гепатитом тощо). Летальність серед цих дітей сягає 20–50 %.

Якщо мати захворіла на вітряну віспу за 5–21 день до пологів, то вроджена вітряна віспа у її дитини виникає у 25 – 50 % випадків. Захворювання перебігає відносно легко, тому що інтервал у кілька днів до пологів забезпечує трансплацентарну передачу материнських антитіл проти вірусу вітряної віспи до плода. Захворювання у такому випадку проявляється одразу після народження або висипання з'являються в перші 5 днів життя. У цьому випадку тяжкі ускладнення спостерігаються рідко.

Інфікування дитини внаслідок оперізувального лишаю у матері відбувається значно рідше, ніж при захворюванні вітряною віспою. Групою ризику є діти матерів із імунodefіцитами (ВІЛ-інфекція, медикаментозна імуносупресія, тощо). У такому випадку хвороба у дитини перебігає легше, оскільки у більшості новонароджених є захисний (пасивний) материнський імунітет.

Діагностика вродженої інфекції, спричиненої

ної ВЗВ, базується на встановленні захворювання у матері та клінічних проявах у дитини, а також, лабораторній ідентифікації інфекції прямими та непрямими методами.

Для підтвердження зв'язку між материнською вітряною віспою та вродженими аномаліями плода враховують наступні критерії: захворювання жінки вітряною віспою під час вагітності; наявність вроджених уражень шкіри в декількох дерматомах і/або неврологічних порушень, ураження очей і гіпоплазії кінцівок; визначення в біологічних рідинах або тканинах плода ДНК ВЗВ методом ПЛР, наявності в сироватці крові дитини специфічних Ig M, персистенція специфічних Ig G у віці після 7 мес; наявність природженого неонатального оперізувального лишая або поява його в дуже ранньому віці.

Слід враховувати, що специфічні до ВЗВ Ig M з'являються в сироватці крові на 4–8-й день від початку хвороби і зберігаються до 3 міс. Надалі з'являються специфічні Ig G, які визначаються в крові довічно.

Усім вагітним, що перехворіли на вітряну віспу у ранній термін вагітності, рекомендується проводити ультразвукове дослідження на 16–21-му тижні вагітності для виявлення типових вад розвитку плода. При виявленні аномалій у плода доцільно досліджувати ДНК ВЗВ за допомогою ПЛР в крові плода та у навколоплідних водах.

Диференційний діагноз необхідно проводити при тяжкому перебігу неонатальної хвороби, спричиненої ВЗВ. Захворювання диференціюють з вродженою інфекцією, спричиненою ВПГ, сифілісом, сепсисом, гнійно-запальними захворюваннями шкіри.

Лікування

Противірусну терапію призначають з першого дня захворювання. Ацикловір вводять у дозі 5–10 мг/кг кожні 8 годин внутрішньовенно впродовж 5–7 днів або довше, відмінюють через 48 год. після появи останніх елементів висипу. Показано введення внутрішньовенного полівалентного імуноглобуліну курсом 3–5 введень кожного дня у дозі 0,4 г/кг маси тіла або специфічного гіперімунного імуноглобуліну проти ВЗВ у дозі 0,2 мл/кг маси тіла. Залежно від клінічних проявів призначається патогенетична або синдром на терапія. Антибактеріальну терапію призначають для лікування бактеріальних ускладнень.

Профілактика

Специфічна профілактика – вакцинація проти ВЗВ. На сьогодні розроблено живу вакцину проти вітряної віспи, яку використовують у 80 країнах світу. Впровадження вакцинації проти вітряної віспи у деяких країнах суттєво вплинуло на рівень захворюваності. Масова вакцинація у США проти вітряної віспи була введена до національного календаря щеплень у 1997 р. Вакцину вводять дітям віком 12–18 місяців з повторним уведенням її особам старше 12 років. Застосування атенуваної вакцини проти ВЗВ у США сприяло зниженню захворюваності протягом 1995–2000 рр. на 76–87 % та зменшенню кількості летальних випадків з 50–100 до 10 на рік.

Згідно до наказу МОЗ України «Про порядок проведення профілактичних щеплень»

№ 48 від 03.02.2006 р. вакцинацію проти вітряної віспи було введено як рекомендоване щеплення здоровим дітям, які досягли 15-місячного віку, дітям під час вступу до школи та працівникам закладів охорони здоров'я, які мають високий ризик інфікування й не хворіли на вітряну віспу.

Преконцепційна профілактика включає вакцинацію серонегативних жінок. Після вакцинації вагітність дозволяється через 3 місяці. Вакцинація вагітних заборонена, проте випадкове введення вакцини вагітній не є підставою для переривання вагітності.

Можлива пасивна специфічна імунопрофілактика вітряної віспи у вагітних імуноглобуліном з високим титром антитіл проти ВЗВ, який вводиться внутрішньом'язово не пізніше 48–96 годин від моменту контакту. Профілактика вітряної віспи за допомогою нормально-го імуноглобуліну людини без визначення в ньому рівня специфічних антитіл вважається неефективною.

Про застосування антивірусної терапії при вітряній віспі у вагітних досі немає даних. Оскільки вітряна віспа менш чутлива до ацикловіру, чим ВПГ, доцільно збільшувати дозу і вводити ліки парентерального. У тяжких випадках при пневмонії призначають ацикловір по 10 мг/кг кожні 8 годин внутрішньовенно впродовж 10 днів. При тяжкому перебігу оперізувального лишая під час вагітності ацикловір можна застосовувати в II і III триместрах, при дуже тяжкому перебігу – вже у I триместрі.

При лікуванні вітряної віспи або оперізувального лишая у вагітних використовують специфічний гіперімунний імуноглобулін з метою профілактики тяжких ускладнень ві-

тряної віспи, а також як вторинну профілактику для запобігання уражень плоду.

Виникнення захворювання у матері в першій половині вагітності та підтвердження інфікування плода ВЗВ не є абсолютним показанням для переривання вагітності. Показаннями до переривання вагітності може бути лише наявність у плода тяжких некурабельних вад розвитку.

Заходи профілактики інфікування плода від хворої матері наприкінці вагітності включає відстрочення пологів на 3–4 дні для того, щоби материнські Ig G, рівень яких підвищується приблизно на 5–6-й день висипань, могли бути передані плоду. При масивних висипаннях на статевих органах хворої матері менше ніж за 5 днів до пологів рекомендовано розродження шляхом кесарева розтину з метою профілактики інтранатального інфікування. Відразу ж після народження дитині

вводять специфічний гіперімунний імуноглобулін. Після пологів жінку з вітряною віспою або оперізувальним герпесом ізолюють від дитини до того часу, поки не мине небезпека зараження. Новонародженим призначають профілактичний курс ацикловіру і специфічного гіперімунного імуноглобуліну. За відсутності проявів захворювання на момент народження спостереження за дітьми здійснюють впродовж 2 тижнів.

Прогноз неонатальної хвороби при виникненні вітряної віспи у матері за 5 діб до пологів або вродовж 2 діб після пологів: ризик смерті дитини – 20–30 %; ризик розвитку оперізувального лишая у ранньому віці є у 3–21 раз вищим, ніж у загальній популяції.

Якщо виявлені аномалії розвитку плода: ризик смерті – 25 %, за умови виявлення гіоплазії великих пальців ніг – 40 %; порушення нервово-психічного розвитку – 40 %.

Література

1. Особливості сучасного перебігу вітряної віспи у дітей / С.О. Крамарев, І.В.Шпак, В.В.Євтушенко [та ін.] // *Theoria*. – 2008. - №10 (30). – С. 11 – 17.
2. Про порядок проведення профілактичних щеплень/ Наказ МОЗ України від 03.02.2006 № 48. – Київ, 2006.
3. Congenital Infections, Part II: Parvovirus, Listeria, Tuberculosis, Syphilis, and Varicella / K. F.Satti, S. A.Ali, J.-H. Weitkamp [et al.] // *NeoReviews*. – 2010. – № 11 (8). – P. e681 – e695.
4. Pediatric Chickenpox / [Bechtel Kirsten A., Chatterjee A., Lichenstein R. et al.] // – Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/969773-overview>.
5. Polin R. A. Neonatology // R. A. Polin, J. M. Lorenz. – Cambridge University Press, 2008. – 585 p.
6. Smith C.K. Varicella in the fetus and newborn / C.K. Smith, A.M. Arvin // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2009. - №14. – P. 209–217.
7. Tan M.P. Chickenpox in pregnancy: revisited / M.P.Tan, G.Koren // *Toxicol.* – 2006. - №21. – P. 410–420.
8. Update on TORCH Infections in the Newborn Infant: Advances in Congenital Infections // – Режим доступу: http://www.medscape.com/viewarticle/472409_7.
9. Viral Infections and Pregnancy / T. Marino, B.Laartz, S.E.Smith [et al.] // - Medscape, 2011 – Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/235213-overview>.

ВРОЖДЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ VARICELLA-ZOSTER

Н.Л. Аряев, Н.В.Котова

Одесский национальный
медицинский университет
(г.Одесса, Украина)

Резюме. В лекции представлена эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, специфическое лечение и профилактика врожденной инфекции, вызванной вирусом Varicella-Zoster.

Ключевые слова: врожденная инфекция, вызванная вирусом Varicella-Zoster.

CONGENITAL VARICELLA-ZOSTER INFECTION

M. L. Aryayev, N. V. Kotova

Odessa National
Medical University
(Odessa, Ukraine)

Summary. The epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, specific treatment and prophylaxis of congenital Varicella-Zoster infection are presented in the lecture.

Keywords: congenital Varicella-Zoster infection.

УДК: 616-036.886-053.3-085:615.015.4

А.Г.Ципкун

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології» НАМН України
(м.Київ, Україна)

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ
ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ
ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖЕНОСТІ.
ЧАСТИНА II. МЕТАБОЛІЗМ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: новонароджений, фармако-
терапія, метаболізм лікарських засобів.

Резюме. У II частині частині лекції представлені пи-
тання особливостей метаболізму лікарських засобів у
дітей в періоді новонародженості.

Метаболізм лікарських засобів

Метаболізм лікарських засобів проходить переважно в печінці, а також, хоч і в меншій мірі, у нирках, легенях, стінці кишечника, міокарді та інших тканинах. За участі лігандів (Y-білків) відбувається зв'язування лікарської речовини у крові та її транспортування до гепатоцитів, де проходять подальші процеси біотрансформації. Оскільки у новонароджених, особливо недоношених дітей, активність лігандів, порівняно з дорослими, є низькою, цим, зокрема, пояснюють тривалу циркуляцію ліків у крові немовлят та знижену швидкість біотрансформації ліків. На першому етапі біотрансформації за участі цитохромів P-450 та НАДФ-Р та деяких інших оксидаз відбувається окислювальне перетворення молекул лікарського засобу (окислювальне деметилування, деалкілування, декарбоксілювання, гідроксилування, гідроліз), внаслідок чого зростає полярність молекул, знижується їх здатність розчинятись у жирах та надходити в тканини. Активність печінкових оксидазних систем P-450 у новонароджених у перші тижні життя складає лише 50-70% від такої у дорослих. Так, реакції окиснення та гідроксилування досягають зрілого рівня активності наприкінці другого місяця життя, реакції деалкіювання та гідролізу – наприкінці першого місяця. Швидкість дозрівання окремих біотрансформуючих систем також може бути різною, внаслідок чого уповільнюється трансформація окремих лікарських засобів, які метаболізуються за тим чи іншим шляхом. З незрілістю систем мікросомального окислення в організмі новонароджених пов'язують уповільнене перетворення у них вікасолу, аміназину, морфіну, мефенамової кислоти, тіопенталу, бутадіону, антипірину та ін. Наслідком уповільненої трансформації деяких ліків може бути більш тривалий їх фармакологічний ефект, а при повторному введенні – токсична дія.

Слід пам'ятати, що під дією цих же ферментних систем деякі речовини, у тому числі

ліки, можуть перетворюватись в активні метаболіти (наприклад N-оксиди та епоксиди), які можуть порушувати структурну цілісність клітинних мембран, пригнічувати або навіть блокувати активність деяких ферментів. До засобів, здатних перетворюватись в епоксиди відноситься більшість барбітуратів, карбамазепін, дифеніл. До N-оксидів здатні трансформуватись димедрол, фенамін, фенотіазіни, триметоприм. З утворенням епоксидів внаслідок метаболізму диетилстільбестролу пов'язують тератогенну дію цього засобу при його призначенні під час вагітності.

Під час другої фази біотрансформації лікарських засобів відбувається їх кон'югація з залишками сірчаної, оцтової, глюкуронової кислот та деякими амінокислотами (глутатіоном, гліцином та ін.). У порівнянні з дорослими, у новонароджених інтенсивність процесів кон'югації є меншою, через що лікарські засоби більш повільно елімінуються та мають більш тривалий період напіввиведення. Вміст глюкуронідів (на кілограм маси тіла) у новонароджених в цілому досягає рівня дорослих між третім і четвертим роком життя, причому існують відмінності для окремих форм глюкуронілтрансфераз, які переносять залишки глюкуронової кислоти на окремі речовини. Розвиток окремих систем, які приймають участь у цьому процесі, також відбувається неодноразово. Так, у новонароджених активність ферментної системи глюкуронілтрансферази, яка зв'язує парацетамол, складає лише третину від такої у дорослих, для діазепаму вона в 4 рази, а для ПАБК – у 3 рази нижча, ніж у дорослих. Метаболіти, які утворюються в процесі другої фази біотрансформації, як правило не мають фармакологічної активності, погано розчиняються в ліпідах і добре - у воді, отже здатні легко виводитись нирками, внаслідок чого із сечею виводиться більший відсоток лікарського засобу в незміненому вигляді. Оскільки основні процеси біотрансформації ліків проходять у печінці,

крім вікових особливостей активності ферментних систем в ній, на елімінацію ліків суттєво впливає і функціональний стан печінки, який, у свою чергу, залежить від стану гемодинаміки, ступеня кисневого голодування, характеру харчування, наявності вроджених аномалій жовчовивідних шляхів у немовляти та ін. Як правило, при патології печінки швидкість елімінації ліків знижується.

До того ж, при захворюваннях печінки страждає її білок- синтезуюча функція, знижується синтез альбумінів та їх вміст у крові, зменшується зв'язана фракція лікарського засобу в крові; відповідно зростає вміст його вільної фракції, що збільшує тривалість фармакологічного ефекту, а при повторному призначенні засобу може викликати токсичний ефект. На швидкість біотрансформації лікарських засобів у печінці можуть суттєво впливати і деякі лікарські препарати. Пригнічують функцію печінки такі антибіотики, як левоміцетин, еритроміцин, тетрациклін, ПАСК, індометацин тощо. Призначення на їх фоні інших засобів може збільшити тривалість перебування останніх в організмі, а, отже, легко викликати передозування, а для препаратів з невеликою широтою терапевтичної дії – токсичний ефект. У той же час деякі ліки, індуючи активність системи цитохромів Р-450 (фенобарбітал, бутадіон, амідопірин, кофеїн, теофілін, рифампіцин, хлордіазепоксид та ін.), прискорюють інактивацію ліків, отже концентрація лікарського засобу в крові буде нижчою, а терапевтичний ефект – меншим.

Екскреція лікарських засобів

Фармакокінетика лікарських засобів у періоді новонародженості в значній мірі залежить від особливостей процесів клубочкової фільтрації, канальцевої секреції та реабсорбції, які здійснюються в значно меншій мірі, ніж у дорослих. Швидкість клубочкової фільтрації у немовлят складає 30-40%, а у недоношених навіть 0,5% відповідного показника у дорослих, що обумовлено, зокрема, більш низьким кровопостачанням нирок, яке складає у них 5-6% замість 15-20 відсотків величини серцевого викиду в дорослих. Наприкінці першого тижня після народження функція нирок підвищується на 50% у порівнянні з її рівнем при народженні. Після третього тижня вона становить 50-60% рівня дорослої людини, а наприкінці першого року, у перерахунку на площу поверхні тіла, наближується до рівня дорослої людини. Будь-яка патологія, яка знижує кровопостачання та доставку до нирок кисню (дихальні розлади, серцева недостатність тощо) різко знижує екскреторну функцію нирок, а, отже більш тривалим стає період напіввиведення ($T_{1/2}$) більшості лікарських засобів.

Канальцева секреція та реабсорбція у новонароджених є також значно нижчою, ніж у дорослих і досягає зрілості приблизно на 30-му тижні постнатального розвитку. Особливо виражено незрілість процесів канальцевої реабсорбції впливає на кінетику водорозчинних лікарських засобів у недоношених новонаро-

Таблиця 1

Період напіввиведення деяких ЛЗ у новонароджених та в дорослому віці

Лікарський засіб	Період напіввиведення ($T_{1/2}$), год	
	У новонароджених	У дорослих
Парацетамол	2,2–5,0	1,9–2,2
Діазепам	25–100	15–25
Дигоксин	60–70	30-60
Фенобарбітал	200	64-140
Фенітоїн	80	12-18
Саліцилати	4,5-11	10-15
Теофілін	24-36	3-90
Тіопентал-натрій	17,9	13,8-21,7
Кетаміну гідрохлорид	52,3 хв.	108 хв.
Тубокурарин	336 хв.	164 хв.
Фентаніл	11,1-294 хв.	1,13-129 хв.
Аміназин	24	4 і більше
Бензилпеніцилін	3,2	0,4-0,6
Ампіцилін	4,0	0,6-1,0

джених. Внаслідок інтенсивної секреції натрію та підвищеного виведення з організму води в таких дітей знижується об'єм позаклітинної рідини, внаслідок чого збільшується концентрація препарату в плазмі крові та позаклітинній рідині. Більш повільний процес фільтрації та канальцевої секреції призводить до накопичення більш високих концентрацій лікарських речовин у крові та більш тривалого їх виведення з організму. Цей процес дещо компенсується менш розвиненим процесом реабсорбції препарату в ниркових канальцях, що, у свою чергу, дещо збільшує виведення препарату з організму, але все ж таки це є недостатнім і переважна кількість лікарських засобів має більш тривалий період їх напіввиведення у новонароджених, ніж у дорослих.

Від функції нирок залежить швидкість виведення сульфаніламідів, серцевих глікозидів, нітрофуранів, аміназину, фенітоїну тощо. У випадку зниження ниркової фільтрації можлива кумуляція цих засобів з розвитком явищ їх передозування і навіть виникненням токсичних ефектів. Це особливо небезпечно для препаратів з невеликою терапевтичною широтою, коли навіть незначні зміни біотрансформації можуть призвести до накопичення в крові токсичних концентрацій лікарського засобу (теофілін, антибіотики-аміноглікозиди, серцеві глікозиди та ін.), тому, при можливості, доцільно проводити моніторинг їх концентрації в крові. До того ж, процеси елімінації ліків легко порушуються при змінах функцій серцево-судинної системи, печінки та нирок, які спостерігаються при багатьох патологічних процесах.

При використанні багатьох препаратів в неонатальному періоді обов'язково повинна враховуватись у новонародженого наявність та ступінь гіпербілірубінемії (як фізіологічної, так і викликані резус-конфліктною ситуацією). Деякі засоби (нітрофурані, саліцилати, сульфаніламід, фуросемід, гідрокортизон, діазепам, дифеніл та ін.), витісняючи білірубін із його зв'язку з альбуміном, сприяють підвищенню рівня непрямого білірубину в крові і його переходу через гематоенцефалічний бар'єр з подальшим токсичним ушкодженням структур головного мозку.

Слід звертати увагу і на здатність деяких лікарських засобів, при їх одночасному за-

стосуванні, взаємно впливати на процеси їх біотрансформації та елімінації з організму, внаслідок чого фармакокінетика кожного окремого засобу може суттєво змінюватись. Таку здатність мають фенобарбітал та пеніцилін, які індукують підвищення швидкості елімінації багатьох антибіотиків з сечею.

У новонароджених лікарські засоби найчастіше використовують шляхом їх парентерального введення, але це не виключає можливості і ентерального шляху їх використання. При цьому обов'язково слід приймати до уваги такий фактор як вплив характеру вигодовування на швидкість всмоктування засобу з шлунково-кишкового тракту. Для деяких водорозчинних препаратів (наприклад теофіліну) швидкість їх всмоктування при призначенні натще в три рази більша, ніж при застосуванні безпосередньо перед годуванням, що може суттєво вплинути як на швидкість настання, так і на ступінь та характер очікуваного фармакологічного ефекту.

Особливо важливим є врахування особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів при їх використанні у недоношених новонароджених, оскільки у них суттєво відрізняються процеси їх абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення. Так, у них більш висока, у порівнянні з доношеними, чутливість по пеніциліні, тетрацикліну, левоміцетину, сульфаніламідів, вікасолу, опіатів, серцевих глікозидів, зокрема діоксину. У недоношених, через низьку швидкість клубочкової фільтрації та канальцевої секреції більш повільним є виведення дигоксину, нітрофуранів, фуросеміду, гіпотіазиду, спіронолактону. Так, період напіввиведення фуросеміду у таких дітей майже в 3 рази, а дігоксину – в 2 довший, ніж у доношених. Зі збільшенням терміну гестації новонародженої дитини скорочується період напіввиведення гентаміцину, амікацину сульфату, тобраміцину, сизоміцину та ін.. В той же час, через вікові особливості дозрівання рецепторів біологічно активних речовин, недоношені виявляють низьку чутливість до атропіну, барбітуратів, нестероїдних протизапальних засобів, нейролептиків, деполаризуючих міорелаксантів, що також слід враховувати при призначенні таким дітям лікарських засобів.

**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ
И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ.
ЧАСТЬ II. МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ**

А.Г.Ципкун

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»
(г.Киев, Украина)**

Резюме. Во II части части лекции представлены вопросы особенностей метаболизма лекарственных средств у детей в периоде новорожденности.

Ключевые слова: новорождённый, фармакотерапия, метаболизм лекарственных средств.

**PECULIARITIES OF PHARMACOTHERAPY
AND CLINICAL PHARMACOLOGY IN
NEONATAL PERIOD
PART II. METABOLISM
OF MEDICINES**

A.G. Tzipkhun

**SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology NAMS of Ukraine»
(Kiev, Ukraine)**

Summary. Peculiarities of pharmacotherapy and clinical pharmacology in neonatal period are presented in the second part of the lection.

Key words: newborn infant, pharmacotherapy, metabolism of medicines.

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК:616-036.882-08-053.31

Ю. С. Коржинський

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького
(м. Львів, Україна)

СКІЛЬКИ КИСНЮ ПОТРІБНО?
НОВА ПАРАДИГМА ПЕРВИННОЇ
РЕАНІМАЦІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Ключові слова: *новонароджений, гіпоксія, асфіксія, реанімація, кисень, повітря, гіпероксія.*

Резюме. *В кінці минулого десятиліття відбулося якісне переосмислення накопичених на той час даних щодо застосування кисню в процесі первинної реанімації новонароджених. Відомий феномен т.зв. кисневого парадоксу, коли застосування кисню на фоні гіпоксії у живих організмів, що не можуть жити без кисню, викликає оксидативний стрес та провокує ушкодження тканин, на додаток до тих, які викликані гіпоксією. Оксидативний стрес співвідноситься з запаленням, ростом клітин, їх проліферацією та диференціацією. Гіпероксія викликає ураження легень, пригнічує альвеоляризацію і ріст легень, здійснює шкідливий вплив на незрілу нервову систему. Мета-аналіз 10 рандомізованих і квазі-рандомізованих клінічних досліджень засвідчив зниження летальності доношених новонароджених у випадку початку реанімаційних заходів з використання повітря у порівнянні з використанням 100% кисню. У 2010 р було прийнято міжнародний консенсус з неонатальної реанімації з рекомендаціями застосовувати повітря, а не 100% кисень, у якості початкового реанімаційного газу. Дані щодо реанімації недоношених немовлят дещо обмежені. Застосування повітря, як початкового газу, може бути недостатнім для досягнення бажаної оксигенації, тоді як 100% кисень викликає надмірну оксигенацію. В процесі реанімаційних заходів як доношених, так і недоношених новонароджених рекомендується титрація концентрації кисню в киснево-повітряній суміші, орієнтуючись на цільові показники сатурації.*

У 90-х роках ХХ століття в Україні було впроваджено в практику рододопоміжних закладів стандартизовану систему первинної реанімації новонароджених, що виявилось значним кроком вперед у вдосконаленні перинатальної допомоги. На сьогоднішній день первинна реанімація новонароджених в нашій державі регламентується клінічним протоколом [1], який увібрав у себе основні досягнення наукових досліджень на час його прийняття. Однак, слід зазначити, що в кінці минулого десятиліття відбулося якісне переосмислення накопичених на той час даних щодо застосування кисню в процесі первинної реанімації, і у відповідні протоколи та рекомендації ряду країн Європи, США, Австралії та Нової Зеландії було внесено відповідні зміни. Отже, актуальним на сьогоднішній день є внесення

певних змін і в український протокол.

Як відомо, в результаті гіпоксемії/ішемії розвивається тканинна гіпоксія, метаболічний ацидоз, які можуть виявитися смертельними. В результаті проведення реанімаційних заходів у фазі реперфузії виникає оксидативний стрес, утворюються вільні радикали, розвивається т.зв. «збуджуюча токсичність», активізуються прозапальні цитокіни, ініціюється апоптоз. Надмір кисню, який застосовується в процесі реанімації, може усугубляти ураження мозку. Гіпероксія може здійснювати шкідливий вплив і на інші органи і системи. Відомий феномен т.зв. кисневого парадоксу, коли застосування кисню на фоні гіпоксії у живих організмів, що не можуть жити без кисню, викликає оксидативний стрес та провокує ушкодження тканин, на додаток до

тих, які викликані гіпоксією. Оксидативний стрес співвідноситься з: запаленням, ростом клітин, їх проліферацією та диференціацією. Тому ключовим є питання: скільки кисню необхідно застосовувати в процесі реанімації? Скільки кисню забагато? Як його дозувати?

Першовідкривач кисню Joseph Priestley писав, що кисень «... у 5 або 6 разів кращий, ніж звичайне повітря, для дихання...». Міжнародний комітет з ресусцитації (ILCOR), створений у 1992 р, у тому ж році рекомендував застосовувати для реанімації новонароджених 100% кисень, стверджуючи, що він не токсичний і немає причин турбуватися з приводу його застосування. Натомість W. Tin у 2002 р писав, що «оксигенотерапія призначалася більшій кількості немовлят, ніж інший медичний засіб, за останні 50 років. Незважаючи на це, ми досі знаємо дуже мало про те, скільки немовлят насправді її потребують, або скільки кисню доцільно давати... Глибина нашого невігластва насправді бентежить» [2]. Тож який стан питання на сьогоднішній день, яка доказова база стосовно «реанімаційного» газу?

За останні 30 років здобуто цілий ряд доказів потенційно шкідливого впливу гіпероксії на тканини як в експерименті, так і в клінічних дослідженнях. Так, було показано, що летальність дорослих пацієнтів відділення інтенсивної терапії збільшується, якщо вони зазнають гіпероксемії в першу добу госпіталізації [3]. Гіпероксія викликає набряк легень, інфільтрацію лейкоцитами та макрофагами, набряк і некроз клітин бронхіол, проліферацію і збільшення діаметру альвеоцитів II порядку, фіброз і потовщення альвеолярних мембран, а також пригнічує альвеоляризацію і ріст легень. В експерименті під дією кисню у високій концентрації відбувалася втрата нормальної морфології легень плода [4]. Тривала гіпероксія пригнічує синтез протейнів у легеневій тканині [5]. У той же час, гіпероксія здійснює шкідливий вплив на незрілу нервову систему: загибель клітин прелігодендроглії пропорційна до тривалості гіпероксії [6]. Короткотривала гіпероксія несприятливо впливає на мозок новонародженого, вона активує фактори транскрипції та

цитокіни, призводить до некрозу, апоптозу нервових клітин, ушкоджує нейротрофічний фактор мозку, підвищує рівень каспази-3, викликає ушкодження ДНК та перешкоджає її репарації [7-11]. Як виражена гіпероксемія, так і виражена гіпокапнія протягом перших 20-120 хв. життя збільшують шанси несприятливого наслідку у доношених немовлят, народжених в асфіксії [12].

Встановлено дозозалежний зв'язок між експозицією на кисень при народженні та ризиком розвитку лімфобластної лейкемії та онкозахворювань у дитячому віці. Якщо експозиція на кисень триває довше 3 хв., це збільшує шанси захворіти лімфобластною лейкемією - OR 3,54 (95% CI 1,16-10,80) [13] – та раком - OR 2,87 (95% CI 1,46-5,66) [14].

З урахуванням отриманих наукових даних, після проведення відповідних досліджень на експериментальних тваринах, розпочалися клінічні дослідження з вивчення доцільності розпочинати реанімаційні заходи у новонароджених зі застосування штучної вентиляції повітрям, а не 100% киснем, як рекомендувалося раніше. У 2005 р. опубліковано систематичний огляд [15], який показав значне зниження летальності в групі немовлят, у яких реанімаційні заходи розпочиналися за допомогою повітря. У той же час, реанімація повітрям не спричинила підвищення частоти гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) середнього або важкого ступеня. У 2008 р. опубліковано мета-аналіз 10 рандомізованих і квазі-рандомізованих клінічних досліджень [16], який засвідчив зниження летальності у випадку початку реанімаційних заходів з використання повітря у порівнянні з використанням 100% кисню. При цьому також спостерігалася виразна тенденція до зменшення частоти ГІЕ 2-го та 3-го ступеня, яка, однак, виявилася статистично недостатньо достовірною: RR=0,88(95% CI 0,72-1,08).

У 2010 р. було прийнято міжнародний консенсус з неонатальної реанімації з рекомендаціями застосовувати повітря, а не 100% кисень, у якості початкового реанімаційного газу [17]. Такі ж рекомендації прийняли Австралійська рада з ресусцитації та Новозеландська рада з

Таблиця 1

Належні показники предуктальної транскутанної пульсоксиметрії в перші хвилини після народження

Вік новонародженого	1 хв	2 хв	3 хв	4 хв	5 хв	10 хв
Належна (цільова) сатурація	60-65%	65-70%	70-75%	75-80%	85-90%	90-95%

ресусцитації. Більше того, сучасні дані говорять про те, що цільове, інакше кажучи, «нормальне» насичення артеріальної крові киснем відразу після народження є суттєво нижчим, досягаючи властивих для новонародженого значень на 6-й – 10-й хвилині життя (табл.1)

Це означає, що здорове, народжене не в асфіксії, немовля після народження може виглядати синім, і, таким чином, центральний ціаноз в перші 5 хв. життя не може бути показанням до оксигенотерапії чи початку реанімаційних заходів. Також сьогодні вважається, що 100% кисень недоцільно застосовувати як реанімаційний газ в пологовій залі. Для реанімації пригнічених доношених або майже доношених новонароджених повітря повинно бути початковим газом, однак, регульоване забезпечення киснем, тобто кисневі змішувачі (блендери), як резерв при невдачі реанімаційних заходів, повинні бути наявні й доступні [17 - 19].

Згадані рекомендації стосуються доношених та «майже доношених» новонароджених. Дані щодо реанімації недоношених немовлят дещо обмежені. Застосування повітря, як початкового газу, може бути недостатнім для досягнення бажаної оксигенації, тоді як 100% кисень викликає надмірну оксигенацію. Для реанімації недоношених новонароджених з гестаційним віком < 32 тижнів повинна використовуватися регульована киснева суміш, з FiO_2 в межах 0,3 – 0,9 [17, 20], причому клінічні дослідження показали перевагу початку вентиляції з FiO_2 0,3 зі збільшенням концентрації кисню в разі необхідності, а не навпаки, починаючи з високої FiO_2 [21]. В процесі реанімаційних заходів як доношених, так і недоношених новонароджених рекомендується

титрація концентрації кисню в киснево-повітряній суміші, орієнтуючись на цільові показники сатурації. Пульсоксиметр при цьому повинен відображати насичення киснем предуктальної артеріальної крові, себто датчик повинен накладатися на праву ручку.

Таким чином, сьогодні на часі переглянути засади первинної реанімації новонароджених в Україні. Виходячи з того, що реанімаційні заходи слід починати з використання повітря як газу для ШВЛ для доношених новонароджених, та з FiO_2 0,3 для недоношених, з наступною можливістю поступового підвищення FiO_2 в разі необхідності, необхідно передбачити можливість змішування кисню з повітрям у пологовій залі в різних концентраціях. Для цього, крім забезпечення киснем, пологова зала повинна бути забезпечена стисненим повітрям, тобто медичним компресором. Також необхідна наявність змішувача (блендера) для плавної регуляції FiO_2 . Крім того, колір шкіри та слизових не може рекомендуватися як критерій гіпоксемії та потреби в додатковому кисні протягом перших 5 – 7 хвилин життя. З цією метою в процесі реанімаційних заходів повинні використовуватися підрахунок частоти серцевих скорочень і предуктальна пульсоксиметрія. Концентрацію кисню слід підбирати, виходячи з похвилинних цільових значень насичення предуктальної артеріальної крові киснем. Вільний потік кисню як один з початкових кроків реанімації доцільно виключити з клінічного протоколу. Сучасний підхід до використання реанімаційного газу – це найпростіший спосіб зниження неонатальної смертності. Відповідні зміни доцільно внести в діючий клінічний протокол первинної реанімації і післяреанімаційної допомоги новонародженим.

Література

1. Первинна реанімація і після реанімаційна допомога новонародженим. Клінічний протокол. Наказ МОЗ України № 312 від 08.06.2007.
2. Tin W. Oxygen therapy: 50 years of uncertainty. *Pediatrics* 2002. – V. 110.- N3.- P. 615-616.
3. de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PH, Bosman RJ, de Waal RA, Wesselink R, de Keizer NF. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Critical Care* 2008.- V. 12.- N6.- R. 156.
4. Wilborn AM, Evers LB, Canada AT. Oxygen toxicity to the developing lung of the mouse: role of reactive oxygen species. *Pediatr Res.* 1996.- V. 40.- N 2.- P. 225-232.
5. Konsavage W. Hyperoxia inhibits protein synthesis and increases eIF2 α phosphorylation in the newborn rat lung / Konsavage W., Zhang L., Vary T., Shenberger J.S. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010.- V. 298.- N5.- L678-L686.
6. Felderhoff-Mueser U. Oxygen causes cell death in the developing brain / Felderhoff-Mueser U., Bittigau P., Sifringer M. et al // *Neurobiology of Disease* 2004.- V. 17.- N 2.- P. 273-282.

7. Wright C.J. Manipulation of gene expression by oxygen: a primer from bedside to bench / Wright C.J., Dennery P.A // *Pediatr Res.* 2009.- V. 66.- N 1.- P. 3-10.
8. Koch J.D. Brief exposure to hyperoxia depletes the glial progenitor pool and impairs functional recovery after hypoxic-ischemic brain injury / Koch J.D., Miles D.K., Gilley J.A. // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008.- V. 28.- N 7.- P. 1294-1306.
9. Andresen J.H. Nicotine affects the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the hippocampus of hypoxic newborn piglets. Andresen J.H., Løberg E.M., Wright M. Et al // *J Perinat Med.* 2009.- V. 37.- N 5.- P. 553-560.
10. Sejersted Y. Accumulation of 8-oxoguanine in liver DNA during hyperoxic resuscitation of newborn mice. Sejersted Y., Aasland A.L., Bjørås M. Et al // *Pediatr Res.* 2009.- V. 66.- N 5.- P. 533-538.
11. Solberg R. Resuscitation of hypoxic newborn piglets with supplementary oxygen induces dose-dependent increase in matrix metalloproteinase activity and downregulates vital genes / Solberg R., Andresen J.H., Pettersen S. et al // *Pediatr. Res.* 2010.- V. 67.- N 3.- P. 250-256.
12. Klinger G. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? / Klinger G., Beyene J., Shah P., Perlman M. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005.- V. 90.- F49-52.
13. Naumburg E. Supplementary oxygen and risk of childhood lymphatic leukaemia / Naumburg E., Bellocco R., Cnattingius S. // *Acta Paediatrica* 2002.- V. 91.- N 12.- P. 1328-1333.
14. Spector L.G. Childhood cancer following neonatal oxygen supplementation / Spector L.G., Klebanoff M.A., Feusner J.H. et al // *J Pediatr.* 2005.- V. 147.- N 1.- P. 27-31.
15. Cochrane Database of Systematic Reviews / Tan A., Schulze A.A., O'Donnell C.P.F., Davis P.G., 2005.- Issue 2. Art. No.: CD002273
16. Saugstad O.D. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis / Saugstad O.D., Ramji S., Soll R.F., Vento M. // *Neonatology* 2008.- V. 94.- N 3.- P. 176-182.
17. Neonatal Resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations / J.M. Perlman, J. Wyllie, J. Kattwinkel, D.L. Atkins et al. // *Circulation* 2010.- V.122.- S. 516-538.
18. Hansmann G. Neonatal resuscitation on air: it is time to turn down the oxygen tanks [corrected]. *Lancet* 2004.- V. 364.- P. 1293-1294.
19. Davis P.G. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis / Davis P.G., Tan A., O'Donnell C.P., Schulze A. // *Lancet* 2004.- V. 364.- P. 1329-1333.
20. Vento M. Aguar M. The first golden minutes of the extremely-low-gestational-age: a gentle approach / Vento M., Cheung P.Y., Aguar M. // *Neonatology* 2009.- V. 95.- P. 286-298.
21. Escrig R. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: a prospective, randomized trial / Escrig R., Arruza L., Izquierdo I. et al // *Pediatrics* 2008.- V.121.- P. 875-881.

**СКОЛЬКО КИСЛОРОДА ТРЕБУЕТСЯ?
НОВАЯ ПАРАДИГМА ПЕРВИЧНОЙ
РЕАНИМАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ***Ю.С. Коржинский***Львовский национальный медицинский
университет им. Данила Галицкого, кафедра
педиатрии и неонатологии
(Украина, г. Львов)**

Резюме. В конце прошлого столетия состоялось переосмысление накопленных на то время данных, касающихся применения кислорода в процессе первичной реанимации новорожденных. Известен феномен так называемого кислородного парадокса, когда применение кислорода на фоне гипоксии у живых организмов, не способных существовать без кислорода, вызывает оксидативный стресс и провоцирует повреждение тканей, в добавок к вызванным гипоксией. Оксидативный стресс сопряжен с воспалением, ростом клеток, их пролиферацией и дифференциацией. Гипероксия вызывает повреждение легких, угнетает альвеоляризацию и рост легких, оказывает вредное воздействие на незрелую нервную систему. Мета-анализ 10 рандомизированных и квази-рандомизированных клинических исследований показал снижение летальности у доношенных новорожденных в случае начала реанимационных мероприятий с использованием воздуха по сравнению с использованием 100% кислорода. В 2010 г был принят международный консенсус по неонатальной реанимации с рекомендациями применять воздух, а не 100% кислород, в качестве исходного реанимационного газа. Данные касательно реанимации недоношенных новорожденных несколько ограничены. Применение воздуха в качестве исходного газа может оказаться недостаточным для достижения желаемой оксигенации, так как 100% кислород вызывает избыточную оксигенацию. В процессе реанимации как доношенных, так и недоношенных новорожденных рекомендуется титрование концентрации кислорода в кислородно-воздушной смеси, ориентируясь на целевые показатели сатурации.

Ключевые слова: новорожденный, гипоксия, асфиксия, реанимация, кислород, воздух, гипероксия.

**HOW MUCH OXYGEN IS NECESSARY?
NEW PARADIGM OF NEONATAL
RESUSCITATION***Y.S. Korzhynsky***University in honor of Danylo Halytsky
Lviv National Medical University
(Lviv, Ukraine)**

Summary. At the end of the last decade the re-evaluation of the data concerning oxygen use in the newborn resuscitation took place. So-called phenomenon of the “oxygen paradox” exists when oxygen administration at the background of existing hypoxia in species that cannot live without oxygen causes oxidative stress and tissue damage in addition to the hypoxic injury. Oxidative stress correlates with inflammation, cell growth, proliferation and differentiation. Hyperoxia causes lung injury, suppresses alveolarisation and lung growth, affects adversely the immature nervous system. Meta-analysis of 10 randomised and quasi-randomized clinical studies confirmed decrease of mortality rate of term newborns in the case of the initiation of resuscitation with room air compared to 100% oxygen. In 2010 an international consensus concerning neonatal resuscitation was accepted with recommendations to use room air instead of oxygen as the initial resuscitation gas. Data concerning resuscitation of premature infants are somewhat limited. Administration of room air as the initial gas may be insufficient for the achievement of desired oxygenation whereas 100% oxygen causes excessive oxygenation. Titration of the oxygen fraction in the air-oxygen mixture during resuscitation is recommended focusing on the targeted saturation values.

Keywords: newborn infant, hypoxia, asphyxia, resuscitation, oxygen, air, hyperoxia.

УДК: 618.39-021.3

З. М. Дубоссарская,
Ю. А. Дубоссарская

ГУ «Днепропетровская медицинская
академия МОЗ Украины»
(г. Днепропетровск, Украина)

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ
КАК ПРИЧИНА
НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, невынашивание беременности.

Резюме. В статье представлены современные научные данные о патогенезе, клинических и лабораторных проявлениях, а также принципах лечения антифосфолипидного синдрома.

При изучении патогенеза невынашивания беременности особое значение приобретает исследование влияния аутоиммунных реакций (образование антител к собственным фосфолипидам) на процессы имплантации, роста, развития эмбриона и плода, течение беременности и исход родов. Являясь универсальными компонентами клеточных мембран и митохондрий, фосфолипиды принимают участие в формировании цитолеммы тромбоцитов, эритроцитов, эндотелия сосудов и клеток нервной ткани. Подобное широкое распространение фосфолипидов определяет системный характер клинических проявлений при антифосфолипидном синдроме [1,2,19].

Антифосфолипидный синдром (АФС) – хронический вазо-окклюзионный процесс с развитием полиорганной ишемии, а в ряде случаев и полиорганной недостаточности, в результате рецидивирующего тромбообразования в мелких внутриорганных сосудах на фоне циркуляции в крови волчаночного антикоагулянта (ВА) и присутствия антифосфолипидных антител [11].

Классификация антифосфолипидного синдрома включает [1,2,5,7,12,13]:

1. Первичный (генетически-детерминированный), идиопатический, эссенциальный АФС – наличие клинических и лабораторных проявлений заболевания при отсутствии фоновой аутоиммунной патологии, что встречается в 7-12% случаев.

2. Вторичный АФС – наличие клинических и лабораторных маркеров на фоне аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки, ревматоидного артрита, аутоиммунного тиреоидита, тромбоцитопенической пурпуры и др. (88-93% случаев).

Отдельную клиническую форму представляет собой катастрофический АФС или синдром Ашерсона (Asherson's syndrome), характеризующийся острой полиорганной недостаточностью из-за внезапного разви-

тия множественных тромбозов в микроциркуляторном русле различных органов, что обычно имитирует первую фазу синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Опасность развития катастрофического АФС выше у женщин с патологией беременности во время инфекционных заболеваний, травм, в том числе и после хирургических вмешательств. Летальность при катастрофическом АФС достигает 50-90% и существенно выше при таких осложнениях, как ДВС-синдром и/или синдром системного воспалительного ответа, которые наблюдаются в 15-20% случаев при данной форме заболевания [1,16,17].

Иногда выделяют серонегативный АФС, характеризующийся отсутствием антифосфолипидных антител и ВА при наличии клинических проявлений. В случае перенесенного эпизода тромбоза целесообразно проводить измерение антикардиолипиновых антител и антител к бета-2-гликопротеину-I через 3 недели, так как тромботический эпизод может быть связан с потреблением больших количеств аутоантител. В случае сомнительного АФС, а также при наличии клинической картины тромбозов и отрицательной серологической диагностики АФС, пациенту необходимо обследовать на другие генетические дефекты гемостаза [4,10,15,19].

Согласно Приказу МЗ Украины № 626 от 08.10.2007 г. [11] клиническими критериями АФС являются:

1. Сосудистый тромбоз артерий и/или вен любой локализации в ткани или в отдельных органах (доплерографически или морфологически подтвержденный).

2. Патология беременности:

- внутриутробная смерть плода после 10 недель беременности с нормальными морфологическими признаками,

- преждевременные роды до 34 недель беременности с выраженной плацентарной недостаточностью или преэклампсией тяже

лой степени,

- три и более последовательных самопроизвольных аборта в сроке до 10 недель при отсутствии гормональных нарушений, анатомических дефектов матки или хромосомных аномалий.

3. Livedo reticulares (сетчатый рисунок кожи).

4. Геморрагический синдром.

К лабораторным критериям АФС относятся:

1. Антикардиолипидные антитела классов IgG и IgM (повышенный уровень) в трех исследованиях на протяжении месяца.

2. Волчаночный антикоагулянт плазмы.

3. Тромбоцитопения.

4. Ложноположительная реакция Вассермана.

АФС является достоверно подтвержденным, если у больной имеется один клинический и два лабораторных критерия [1,8,11,14,16].

Согласно клиническому протоколу «Невынашивание беременности» Приказа МЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г., наличие позитивного результата стандартных тестов на ВА и антифосфолипидные антитела для одних и тех же антител (IgM и IgG) дважды с промежутком 4-6 недель на уровне средних или высоких титров является основанием для постановки диагноза АФС и проведения лечения [6].

Первые клинико-лабораторные критерии АФС были разработаны в 1998 году экспертами международного симпозиума в японском городе Саппоро. Они значительно ограничили клинические проявления, рассматриваемые как проявления АФС, а лабораторные критерии были основаны на определении антител к кардиолипину классов IgG и IgM и волчаночному антикоагулянту [1,2,16].

В австралийском городе Сиднее в 2006 году проведен последний пересмотр критериев АФС. Временной фактор для диагностики был увеличен, чтобы снизить вероятность ложноположительных результатов. В качестве достаточного лабораторного критерия может быть выбран любой из трех компонентов, определяемый на протяжении не менее 12 недель после клинических проявлений:

1) Волчаночный антикоагулянт должен определяться не менее 2-х раз на протяжении 12 недель;

2) IgG или IgM к кардиолипину должны определяться не менее 2-х раз в течение не менее 12 недель в концентрациях выше 40

GPL/мл или 40 MPL/мл либо выше 99-го перцентиля от нормы;

3) IgG или IgM к бета-2-гликопротеину-I должны определяться не менее 2-х раз в течение не менее 12 недель в концентрациях выше 99-го перцентиля от нормы [1,5].

Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности АФС встречается в 27–42%, причем без проведения лечения гибель эмбриона (плода) наблюдается у 90–95% женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам. В популяции, по данным американских авторов, АФС встречается в 5% случаев. В нашей стране подобные исследования не проводились.

АФС наблюдается у женщин в 2–5 раз чаще, чем у мужчин, причем если при первичном АФС отношение числа больных женщин и мужчин составляет 4:1, то при вторичной форме заболевания этот показатель достигает 7:1, что, вероятно, объясняется большей предрасположенностью женщин к системным заболеваниям соединительной ткани [1,2,5,7,12].

Исследования антигенов системы HLA (human leucocytes antigen) показало, что у больных с АФС чаще, чем в популяции, встречаются HLA: DR4, DR7, DRw53, что свидетельствует о возможной генетической предрасположенности к этому заболеванию. В литературе описаны семейные случаи АФС, составляющие по данным некоторых авторов количество до 2%. Возможно, что существуют две формы заболевания: спорадическая и семейная [1,2,17].

В настоящее время считается общепризнанным, что антитела к фосфолипидам представляют собой гетерогенную группу аутоантител, имеющих отличия по иммунохимической специфичности. Это, в первую очередь, связано с существованием нескольких классов мембранных фосфолипидов, различных по структуре и иммуногенности. Антитела, содержащиеся в сыворотке крови больных с АФС, реагируют с различными фосфолипидными антигенами, локализованными на клеточных мембранах: фосфатидилхолином, фосфатидилэтаноламином, фосфатидилсеринном и фосфатидилинозитолом [1,2,15,16].

В отдельную группу выделены антитела к кардиолипину (дифосфатидилглицеролу), присутствующему на внутренней мембране митохондрий. Антикардиолипидные антитела определяются с помощью иммунологических тестов на основе кардиолипина.

В последние годы установлено, что для реализации аутоиммунного процесса необходимо присутствие в организме не только антител к фосфолипидам, но и так называемых кофакторов, при связывании с которыми формируются истинные комплексы антиген-антитело, а клеточные фосфолипиды воздействуют как «полные» аутоантигены. Среди подобных кофакторов наиболее изучен плазменный компонент бета-2-гликопротеин-I (аполипопротеин Н), присутствующий в сыворотке крови больных с АФС. Идентификация у больного бета-2-гликопротеина-I свидетельствует об истинном аутоиммунном характере процесса. Среди прочих кофакторов ряд авторов указывают протромбин, аннексин-V, протеины С и S, плацентарный антикоагулянтный протеин (РАР-1) и др. [1,2,13].

Антитела к фосфолипидам могут образовываться под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов. Преходящая циркуляция ВА возможна без клинической манифестации АФС на фоне хронических инфекций, онкологической патологии, приёма медикаментов, в том числе комбинированных оральных контрацептивов. Антителообразование под действием экзогенных стимулов (наиболее часто инфекционных агентов) не является аутоиммунным процессом, носит преходящий характер и не требует терапии. При повторном исследовании через 6–8 недель ВА в венозной крови не выявляется. По данным скрининг-исследований, только в 65,7% случаев тест на ВА повторно являлся положительным по истечении 8 недель после первого позитивного результата. Образование антител под воздействием эндогенных стимулов связано с нарушением эндотелиального гемостаза [4,9,18].

Доказана роль антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе неразвивающейся беременности, задержки внутриутробного развития плода, вплоть до антенатальной гибели плода во II и III триместрах. С ранних сроков беременности отмечается повышение функциональной активности тромбоцитов, снижаются белоксинтезирующая и гормональная функции плаценты. При отсутствии адекватной терапии присоединяется гиперкоагуляция в плазменном звене гемостаза, возникают тромбозы в микроциркуляторном русле, развиваются плацентарная недостаточность, дистресс-синдром и нередко внутриутробная гибель плода вследствие острого нарушения кровообращения в сосудах плаценты [1,5,10].

В I триместре беременности обсуждается роль прямого повреждающего воздействия АФА на ткань трофобласта с последующим спонтанным прерыванием беременности. АФА ингибируют синтез сосудистого кофактора тромбомодулина, которым богаты ворсины хориона, что неблагоприятно сказывается на формировании плаценты. АФА изменяют адгезивные характеристики (заряд) предимплантационной морулы; усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что приводит к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Кроме того, АФА подавляют продукцию хорионического гонадотропина и усиливают тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания [1,14,16].

С учетом осложненного течения беременности, послеродового периода, увеличения риска антенатальных и перинатальных потерь у женщин, страдающих АФС, чрезвычайно важной представляется проблема обследования данного контингента больных вне беременности, своевременная диагностика и коррекция гемостазиологических, метаболических и иммунных нарушений, динамический контроль на протяжении всей беременности и послеродового периода [3,7,13].

При ведении беременных и родильниц, страдающих АФС, необходимы тщательный контроль за активностью аутоиммунного процесса, состоянием системы свертывания крови, профилактика, диагностика и лечение возникающих нарушений. Диагностика, лечение и родоразрешение беременных с АФС должны проводиться только в лечебном учреждении III уровня аккредитации под контролем врача-иммунолога [11].

Применение кортикостероидов у женщин с привычным невынашиванием и АФС не увеличивает частоту живорождения и может сопровождаться увеличением материнской и неонатальной заболеваемости (уровень доказательности А) [6,13].

Согласно приказу МЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г., схема комбинированной терапии антифосфолипидного синдрома при беременности включает:

1. Аспирин по 75 мг в сутки. Прием аспирина начинают, как только тест на беремен-

ность становится позитивным, и продолжают до родов. Применение малых доз аспирина способствует потенцированию действия гепарина, предотвращает развитие гиперкоагуляции. По данным W.H. Kuttell и соавт., эффект от применения аспирина совместно с гепарином у больных с АФС значительно выше, чем при монотерапии аспирином (75 и 45% благоприятных исходов беременностей соответственно).

2. Нефракционированный гепарин 5000 ЕД подкожно каждые 12 часов или низкомолекулярный гепарин (НМГ) в средней профилактической дозе 1 раз в сутки (эноксапарин 20 мг или надропарин 0,3 мл или дальтепарин 2500 ЕД или бемипарин 2500 МЕ). Применение гепарина начинают, как только с помощью УЗИ зарегистрирована сердечная деятельность эмбриона, и прекращают в 34 недели беременности. При применении нефракционированного гепарина проводят контроль уровня тромбоцитов еженедельно

на протяжении первых трех недель, потом каждые 4–6 недель. Если при предыдущих беременностях имели место тромбозы, терапия может быть продолжена до родов и в послеродовом периоде [1,5,6].

Несмотря на выраженный положительный эффект гепаринотерапии, у ряда пациенток отмечается толерантность к нефракционированному гепарину, а в некоторых случаях – аллергическая реакция в виде покраснения, отека и зуда в местах инъекций. В связи с этим приобретает особую актуальность использование эфферентных методов терапии, в частности курсов плазмафереза и карбогемосорбции, особенно при вторичном и катастрофическом АФС.

Таким образом, применение тактики ведения пациенток с АФС, основанной на принципах доказательной медицины, позволяет пролонгировать беременность до срока жизнеспособного плода и повышает частоту рождения доношенных детей.

Литература

1. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии / [Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М. и др.]; под ред. Макацария А. Д. – М.: Триада-Х, 2007. – 456 с.
2. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике; под ред. Макацария А. Д. – М.: Руссо, 2000. – 344 с.
3. Ведение беременностей, наступивших после экстракорпорального оплодотворения у женщин с привычным невынашиванием, обусловленным иммунологическими нарушениями / Агаджанова А. А., Тетраушвили Н. К., Сидельникова В. М. [и др.] // Гинекология. – 2006. – Т. 8, №5. – С. 34–37.
4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергия / Дранник Г. Н. – М.: МИА, 2003. – С. 13–277.
5. Дубоссарская З. М. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты) / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская. - Днепрпетровск: Лира ЛТД, 2008. - 416 с.
6. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності»/ Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р.- Київ, 2008.
7. Макацария А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике (клинические, молекулярные и генетические аспекты) / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе – М.: Руссо, 2001. – 704 с.
8. Макацария А. Д. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе // Акуш. и гинеколог. – 1999. – № 2. – С. 13–17.
9. Макацария А. Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / А. Д. Макацария, Н. В. Долгушина. – М.: Триада – Х, 2002. – 80 с.
10. Марченко Л. А. Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья / Л. А. Марченко, В. П. Сметник, Г. Б. Атаева. – М., 2000. – 248 с.
11. Наказ МОЗ України № 626 від 08.10.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».
12. Основы репродуктивной медицины: практическое руководство; под ред. В. К. Чайки – Донецк: ЧП «Лавис», 2011. – 896 с.
13. Путилова Н. В. Перинатальные аспекты антифосфолипидного синдрома / Н. В. Путилова, Н. В. Башмакова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 61–65.
14. Решетняк Т. Д. Антифосфолипидный синдром – уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии / Т. Д. Решетняк, С. А. Алекберова // Врач. – 2000. – № 3. – С. 6–8.
15. Сепиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы / Сепиашвили Р. И. – М.: Медицина – Здоровье, 2003. – С. 16–182.
16. Сенчук А. Я. Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии / А. Я. Сенчук, Б. М. Венцовский. – К.: Макком, 2002. – 359 с.
17. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике / [Макацария А. Д., Мищенко А. П., Бицадзе В. О. и др.] – М.: Триада – Х, 2002. – 495 с.
18. Сухих Г. Т. Иммуниет и генитальный герпес / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько Л. В., В. И. Кулаков. – Н. Новгород, 1999.
19. Шиффман Ф. Д. Патопизиология крови / Шиффман Ф. Д.; пер. с англ. – СПб.: Невский диалект. Biom. Publisher, 2000. – 446 с.

**АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ
ЯК ПРИЧИНА
НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ
(огляд літератури)**

З. М. Дубоссарська, Ю. А. Дубоссарська

ДУ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України»
(м. Дніпропетровськ, Україна)

Резюме. В статті наведені сучасні наукові дані щодо патогенезу, клінічних та лабораторних проявах, а також принципах лікування антифосфоліпідного синдрому.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, невиношування вагітності.

**ANTIPHOSPHOLYPID
SYNDROME AS A REASON
OF MISCARRIAGE
(review of literature)**

Z.M.Dubossarska, J.A.Dubossarska

SI «Dnepropetrovska medical academy
of MH of Ukraine»
(Dnipropetrovsk, Ukraine)

Summary. Modern data concerning pathogenesis, clinics and laboratory demonstrations so as methods of treatment of antiphospholipid syndrome are presented in the article.

Key words: antiphospholipid syndrome, miscarriage.

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

УДК: 616-053.32-085.272.015.13

Simon Ascher, BS^{1,2}, P. Brian Smith, MD, MPH, MHS^{1,2}, Daniel K. Benjamin Jr., MD, PhD, MPH^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Duke University, Durham, NC

² Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, NC

Keywords: *adverse effects; drug toxicity; micafungin; premature infants.*

SAFETY OF MICAFUNGIN IN INFANTS: INSIGHTS INTO OPTIMAL DOSING

Abstract.

Introduction – *Invasive Candida infections are a leading cause of mortality and morbidity in neonatal intensive care units (NICUs). Micafungin is a promising therapeutic option for treatment of invasive fungal infections in infants given its safety profile in older children and adults. Understanding micafungin safety in infants is particularly important because antifungals are most often used in premature infants with multiple underlying medical conditions in a critical care setting.*

Areas covered – *This article reviews the literature evaluating the safety profile of micafungin in infants and offers recommendations for optimal dosing for treatment of invasive candidiasis in the NICU setting. The review was performed using a Medline search in September 2010 for related articles from 1990 to present with the Mesh related terms ‘micafungin’ and ‘safety’ in combination with the free words ‘antifungal’, ‘candidiasis’, ‘drug toxicity’, ‘infant, premature’, and ‘infant, newborn’.*

Expert opinion – *Despite the limitations of the existing literature, we believe micafungin dosing of 10 mg/kg/day for all term and preterm infants is a viable treatment option in the NICU setting for management of invasive candidiasis. Although the number of infants for whom safety data are reported is small, higher doses of micafungin appear safe and well-tolerated in this population.*

1. Introduction

Invasive *Candida* infections are a leading cause of mortality and morbidity in neonatal intensive care units (NICUs)[1–4]. The cumulative incidence of candidemia among extremely low birth weight infants (<1000 g birth weight) is 7%. Invasive *Candida* infections result in an associated mortality rate of 20–30% in this population and frequently lead to significant morbidities including neurodevelopmental impairment, chronic lung disease, and severe retinopathy of prematurity[1–2,4].

Address for correspondence: Danny Benjamin, MD, PhD, MPH, Duke University, Pediatrics, 2400 Pratt St., Duke Clinical Research Institute, Durham, NC 27715, USA, danny.benjamin@duke.edu. Declaration of interest D Benjamin receives support from 1R01HD057956-02, 1R01FD003519-01, 1U10-HD45962-06, 1K24HD058735-01, Government Contract HHSN267200700051C, and the Thrasher Research Foundation. D Benjamin reports receiving grant support from Astellas

Pharma US, AstraZeneca, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development,

MedImmune, Pfizer, and The Medicines Company. D Benjamin reports consulting fees from Biosynexus, GlaxoSmithKline and Pfizer. B Smith receives support from NICHD 1K23HD060040-01 and DHHS-1R18AE000028-01. B Smith reports receiving grant support from Astellas Pharma US, Cubist Pharmaceuticals, and Pfizer. B Smith reports receiving consulting fees from Pfizer.

Treatment of invasive *Candida* infections in infants typically consists of amphotericin B deoxycholate or fluconazole. However, use of echinocandin antifungals in this population is increasing[5–7]. Echinocandins compromise fungal cell wall synthesis by non-competitive inhibition of the enzyme 1,3- β glucan synthase, resulting in cell lysis [8]. This mechanism offers a high degree of specificity for fungi such as *Candida*. Echinocandins may play an increasingly important role in the treatment of invasive *Candida* infections with the rising incidence of both non-albicans species and fluconazole-resistant *Candida* species in the NICU[9] and studies demonstrating similar efficacy and improved safety profiles when

compared to amphotericin B deoxycholate and fluconazole[10–11]. Micafungin (FK463; Astellas Pharma US, Inc, Deerfield, IL) is an echinocandin with established in vitro and in vivo concentration-dependent fungicidal activity against most *Candida* species[12–13], including fluconazole-resistant species and the species most commonly affecting infants (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, and *C. krusei*)[14]. Although the minimum inhibitory concentration (MIC) distribution for *C. parapsilosis* is over 100 times higher than that for other commonly isolated *Candida* species[15], the MIC breakpoint of 2 µg/mL for micafungin is inclusive of nearly all *Candida* isolates including *C. parapsilosis*[16]. Like other echinocandins, micafungin has a high molecular weight and is largely protein-bound in plasma, resulting in relatively low urine and cerebrospinal fluid (CSF) levels. It is metabolized by the liver, but because the cytochrome P450 system does not play a role, micafungin has few drug-drug interactions[17].

Micafungin is not approved for pediatric use in the United States. In the European Union and Japan, it is approved for children including neonates for treatment of invasive candidiasis and for prophylaxis against *Candida* infections in patients with anticipated neutropenia or patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. While adult studies have demonstrated both efficacy and safety, there is a paucity of data demonstrating safety and optimal dosing in infants. Understanding micafungin safety in infants is particularly important because antifungals are most often used in premature infants with multiple underlying medical conditions in a critical care setting. The purpose of this article is to review the literature evaluating the safety profile of micafungin in infants and offer recommendations for optimal dosing for treatment of invasive candidiasis in the NICU setting.

2. Search strategy

This review was performed using a Medline search in September 2010 for related articles from 1990 to present with the Mesh related terms ‘micafungin’ and ‘safety’ in combination with the free words ‘antifungal’, ‘candidiasis’, ‘drug toxicity’, ‘infant, premature’, and ‘infant, newborn’. Both abstracts and manuscripts were considered. References from relevant articles were also reviewed. No language restriction was applied.

3. Safety profile in adults, children, and infants

3.1 Adults

Several trials in adult patients have demonstrated the safety of micafungin[18–21]. Two dose-escalation studies of adult cancer patients undergoing hematopoietic stem cell transplant showed micafungin to be well-tolerated in this high-risk group[19,21]. A study of 74 patients assessed micafungin safety at 12.5, 25, 50, 75, 100, 150, and

200 mg/day in combination with fluconazole 400 mg/day for up to 4 weeks[19]. The second study of 36 patients assessed the maximum tolerated dose of micafungin at 3, 4, 6, and 8 mg/kg/day for up to 4 weeks[21]. In both studies, the maximum planned dose was reached with no apparent toxicity. Changes in hepatic and renal function showed no meaningful dose trend.

Common adverse events related to micafungin use in adults included headache (7%), arthralgias (7%), hypophosphatemia (4%), insomnia (4%), and rash (4%)[19].

A dose-response trial found micafungin doses of 100 mg and 150 mg compared favorably with a fluconazole dose of 200 mg in safety and tolerability for treatment of esophageal candidiasis in 245 HIV-positive adult patients[20]. The study showed a comparable incidence of all-cause adverse events between the fluconazole group (89.2%) and the micafungin dose groups (93.3%). Micafungin was not associated with any clinically relevant laboratory changes, and there was no difference in the incidence of mild liver function test (LFT) changes between fluconazole (11.7%) and micafungin (12.9%) cohorts. Safety in adults has been demonstrated in hematopoietic stem cell transplant patients at 8 mg/kg/day and a mean area under the curve (AUC) up to 663 µg*hr/mL.[21–22]

3.2 Children

Pediatric studies have also examined the safety profile of micafungin [23–24]. A multicenter dose-escalation study of 77 febrile neutropenic pediatric patients ages 2 to 17 years assessed micafungin dosing ranging from 0.5 to 4 mg/kg/day and demonstrated excellent safety and tolerability [23]. Only two patients, ages 13 to 17 years, experienced modest LFT changes at 0.5 mg/kg that were considered possibly related to the micafungin. There were no other significant changes in LFTs, renal function, or hematology parameters. Nine patients (12%) experienced adverse events considered possibly related to micafungin; most common were diarrhea (2.6%), vomiting (2.6%), and headache (2.6%). There were no deaths or withdrawal from the study related to micafungin use, and no dose-limiting toxicity was observed.

An analysis of 296 pediatric patients that pooled adverse events data from several clinical trials found a favorable micafungin safety profile in a wide range of pediatric patients [25].

The average age was 6.5 years, and 26% were < 2 years of age and 6% were < 4 weeks of age. The patients had multiple underlying conditions, including neutropenia (40%), malignancy (38%), and hematopoietic stem cell or solid organ transplantation (34%).

Adverse events considered at least possibly related to micafungin administration included: hypokalemia (3.0%), alanine transaminase (ALT) increase (3.0%), aspartate transaminase (AST) increase (2.0%), alkaline phosphatase increase (2.0%), hyperbilirubinemia

(2.0%), and hypertension (2.0%). Seven patients (2.4%) with related adverse events required treatment cessation. The adverse events included neutropenia, jaw and joint pain, rash, increased AST and ALT, abnormal LFTs, and two serious adverse events: hyperbilirubinemia and increased serum creatinine. No follow-up data was available for the patient with hyperbilirubinemia. The patient with increased serum creatinine had levels elevated from a baseline of 57 $\mu\text{mol/L}$ to 73 $\mu\text{mol/L}$. After treatment cessation, serum creatinine returned to 28 $\mu\text{mol/L}$.

3.3 Infants

Four recent trials have assessed the pharmacokinetics and safety of micafungin in infants (Table 1). A multi-center, single-dose, sequential-dose study assessed micafungin dosing of 0.75, 1.5, and 3 mg/kg in 18 premature infants > 1000 g and 0.75 mg/kg in 5 infants < 1000 g [26]. The study demonstrated favorable safety and tolerability across all dose levels in the premature infants. One subject > 1000 g experienced an adverse event possibly related to micafungin (moderate hypokalemia) in the 3.0 mg/kg cohort. Two subjects > 1000 g experienced serious adverse events unrelated to micafungin use: one subject developed necrotizing enterocolitis and another subject developed bronchopulmonary dysplasia. A subsequent single-center, multiple-dose study assessed micafungin dosing at 15 mg/kg (a dose extrapolated from the initial infant pharmacokinetic study above [26] and a hematogenous *Candida* meningoencephalitis (HCME) model developed in rabbits [27]) in 5 premature infants > 1000 g and 7 premature infants < 1000 g [28]. No adverse events were considered related to micafungin use, though all patients had at least one adverse event. This was consistent with the underlying conditions of the critically ill patient population. Mean serum potassium was higher at the end of therapy (4.6 versus 4.0 mmol/L at baseline), but there was no other hematologic or serum chemistry laboratory changes.

Another study assessed the safety of micafungin prophylaxis at a dose of 1 mg/kg in 25 infants < 1500 g birth weight [29]. Infants were given micafungin once daily for 6 weeks.

Micafungin was well tolerated in all cases, and there were no adverse events leading to treatment cessation. Additionally, there were no abnormal LFTs or renal function tests considered related to micafungin use.

Finally, a multi-center, multiple-dose study assessed micafungin dosing at 7 mg/kg in 7 premature infants > 1000 g and 10 mg/kg in 6 premature infants < 1000 g [30]. The majority, 12/13 (92.3%), of the infants in this critically ill population experienced an adverse event. Three subjects experienced adverse events considered possibly or probably related to micafungin (increased alkaline phosphatase, infusion site phlebitis, hypokalemia, and elevated temperature). The increase in alkaline phosphatase

was considered a serious adverse event. No deaths occurred in the study, and no patients withdrew because of an adverse event. There was minimal or no evidence of laboratory changes in LFTs, renal function, or hematologic parameters.

4. Invasive candidiasis considerations in infants

In contrast to invasive candidiasis in adults and older children, invasive candidiasis commonly manifests as HCME in premature infants [31]. Neonatal HCME, a complication of *Candida* spreading to the central nervous system (CNS), warrants attention given its associated high mortality rates, neurodevelopmental sequelae, and difficulty in diagnosis using blood and CSF cultures [1,4,32–33].

An *in vivo*-to-clinical bridging study of HCME in a rabbit model provided a proof-of-principle that micafungin can treat neonatal HCME at high doses [27]. Specifically, the study administered micafungin doses up to 16 mg/kg to rabbits with HCME and demonstrated a dose-proportional exposure-response relationship where 8 mg/kg achieved near-maximal effect in this model. These results were replicated using Monte Carlo simulations in neonatal pharmacokinetic data described elsewhere [26], suggesting that doses of micafungin in the range of 9 to 15 mg/kg are required to achieve fungicidal concentrations in the CNS for treatment of neonatal HCME.

5. Pharmacokinetic considerations in infants

The pharmacokinetics of micafungin, particularly its weight-based clearance rate, varies by age group. Comparison of single dose studies in adult, pediatric, and infant patient populations shows micafungin clearance in premature infants > 1000 g to be ~1.7 times that of children ages 2 to 8 years and ~2.6 times that of adults and children ages 9 to 17 years [19,23,26]. Another pharmacokinetics study showed higher micafungin clearance in infants immediately after birth compared to infants 3 to 8 weeks old [26,29]. Higher clearance rates in young infants may be attributable to differences in plasma protein binding by micafungin.

The wide discrepancy in weight-based clearance between infants and adults suggests higher weight-based doses in infants are required to achieve comparable systemic exposure levels.

6. Conclusions

Studies of micafungin in adults and older children show micafungin to be well-tolerated.

Recent studies in premature infants have explored safety of micafungin at weight-adjusted doses higher than previously studied in older patients. The concern for HCME and the increased clearance of micafungin in infants indicate that higher doses are potentially needed to achieve effective systemic

exposure levels. Doses up to 15 mg/kg in premature infants were well-tolerated in these small trials. Doses of 10 mg/kg provide adequate systemic exposure levels to treat suspected HCME in an animal model [27].

7. Expert opinion

Although results from several trials of micafungin in infants have shown the drug to be well-tolerated, these trials are small and safety was assessed in infants that received a maximum of 5 days of antifungal therapy. Only 25 of the infants for whom safety was reported received > 3 mg/kg/day [30,34]. Safety following extended periods of administration and long term safety in this population is unknown.

We believe recommended dosing in adults should not be extrapolated to infants. Currently, recommended dose of micafungin for treatment for invasive candidiasis in adults is 100–150 mg daily [35]. The propensity for HCME in infants requires

effective drug concentrations in the CNS, and the increased weight-based clearance of micafungin in infants requires relatively higher doses in infants compared with older patients. A recent study combining pharmacokinetic data from the 3 trials in infants found that micafungin exhibits linear pharmacokinetics for doses ranging from 0.75 to 15 mg/kg [36]. In addition, the study suggests that infant doses of 10 mg/kg/day result in over 80% of patients having systemic exposure levels with near-maximum fungicidal effect in the CNS.

There are no antifungal drugs approved for invasive candidiasis in the United States for use in infants < 3 months of age. Management is limited by a lack of trials studying the efficacy, pharmacokinetics, safety, and dosing of antifungals in this population. Optimal agent and length of therapy for neonatal candidiasis is unknown. Previous antifungal efficacy studies are limited to case series or 9.

Article Highlights

- Micafungin is an echinocandin antifungal with an excellent safety profile in adults but lacks large safety studies in infants.
- Higher micafungin doses per kg in infants show favorable safety profiles and are well-tolerated in small studies.
- Infants may require higher systemic exposure levels of micafungin because of increased concern for hematogenous *Candida* meningoencephalitis.
- Infants require higher doses per kg of micafungin because of increased clearance.
- Recent safety and pharmacokinetic trials in infants may help guide optimal dosing.

This box summarizes key points contained in the article

References

1. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006 Jan; 117(1):84–92. [PubMed: 16396864].
2. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002 Aug; 110(2 Pt 1):285–91. [PubMed: 12165580].
3. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach WJ, et al. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003 Sep; 112(3 Pt 1):543–7. [PubMed: 12949281].
4. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, et al. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Jun; 19(6):499–504. [PubMed: 10877162].
5. Kawaguchi C, Arai I, Yasuhara H, et al. Efficacy of micafungin in treating four premature infants with candidiasis. *Pediatr Int*. 2009 Apr; 51(2):220–4. [PubMed: 19405920].
6. Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Dec; 23(12):1093–7. [PubMed: 15626944].
7. Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM, et al. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *J Perinatol*. 2007 Feb; 27(2):127–9. [PubMed: 17262048].
8. Wagner C, Graninger W, Presterl E, et al. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology*. 2006; 78(4):161–77. [PubMed: 17047411].
9. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2007; 48(1):1–12. [PubMed: 17287717].
10. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19; 347(25):2020–9. [PubMed: 12490683].
11. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14; 356(24):2472–82. [PubMed: 17568028].
12. Tawara S, Ikeda F, Maki K, et al. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Jan; 44(1):57–62. [PubMed: 10602723].
13. Ikeda F, Wakai Y, Matsumoto S, et al. Efficacy of FK463, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of disseminated candidiasis and aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Mar; 44(3):614–8. [PubMed: 10681327].
14. Messer SA, Diekema DJ, Boyken L, et al. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida* spp. *J Clin Microbiol*. 2006 Feb; 44(2):324–6. [PubMed: 16455878]

15. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol.* 2008 Jan; 46(1):150–6. [PubMed: 18032613]
16. CLSI. Document M27-A3. 3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; approved standard.
17. Sakaeda T, Iwaki K, Kakumoto M, et al. Effect of micafungin on cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance protein 1 activities, and its comparison with azole antifungal drugs. *J Pharm Pharmacol.* 2005 Jun; 57(6):759–64. [PubMed: 15969931].
18. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004 Nov 15; 39(10):1407–16. [PubMed:15546073].
19. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Apr; 49(4):1331–6. [PubMed: 15793107]
20. De Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis.* 2004 Sep 15; 39(6):842–9. [PubMed: 15472817]
21. Sirohi B, Powles RL, Chopra R, et al. A study to determine the safety profile and maximum tolerated dose of micafungin (FK463) in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Jul; 38(1):47–51. [PubMed: 16715107]
22. Mycamine (package insert). Deerfield, IL: Astellas Pharma; 2005.
23. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Aug; 49(8):3317–24. [PubMed: 16048942].
24. Kusuki S, Hashii Y, Yoshida H, et al. Antifungal prophylaxis with micafungin in patients treated for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Oct; 53(4):605–9. [PubMed: 19533659]
25. Freire, AAA.; Stevenson, P.; Undre, N. Pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients with invasive candidiasis and candidemia. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007 Sept 17–20; Chicago, IL. 2007. abstract A-772.
26. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Dec; 25(12):1110–5. [PubMed: 17133155].
27. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis.* 2008 Jan 1; 197(1):163–71. [PubMed: 18171300].
28. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 May; 28(5):412–5. [PubMed: 19319022].
29. Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very- low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Sep; 28(9):840–2. [PubMed: 19636279].
30. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Jan; 87(1):93–9. [PubMed: 19890251].

УДК: 616-053.32-085.272.015.13

БЕЗПЕКА МІКАФУНГІНУ У ДІТЕЙ:
ПОГЛЯД НА ОПТИМАЛЬНЕ ДОЗУВАННЯ**Саймон Ашер, BS^(1,2), Р. Брайен Сміт,
MD, MPH, MHS^(1,2), і Деніел К. Бен-
джамін, MD, PhD, MPH^(1,2)**¹ Кафедра педіатрії, Duke University, Durham, Північна Кароліна² Клінічний науково-дослідний інститут Дьюка, Університет Дьюка, Дарем, Північна Кароліна**Ключові слова:** *небажані ефекти; токсичність препаратів; мікафунгін; недоношені діти.***Анотація.**

Вступ. Захворювання, що спричиняються інвазивною інфекцією *Candida* є однією з провідних причин захворюваності та смертності у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (NICU). Мікафунгін є перспективним терапевтичним варіантом для лікування інвазивних грибкових інфекцій у дітей раннього віку з урахуванням його профілю безпеки у дітей старшого віку і дорослих. Розуміння безпеки мікафунгину у дітей особливо важливо, оскільки протигрибкові препарати найчастіше використовуються в інтенсивній терапії у недоношених дітей з множинними супутніми захворюваннями.

Суб'єкт дослідження. Ця стаття написана як огляд літератури, присвячений оцінці профілю безпеки мікафунгину у немовлят і пропонує рекомендації по оптимальному дозуванню для лікування інвазивного кандидозу в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених. Огляд проводився з використанням пошуку Medline у вересні 2010 року для статей з 1990 року, з метою представити дані пошуку пов'язаних термінів «мікафунгін» і «безпека» у поєднанні з допоміжним словом «протигрибкові», «кандидоз», «токсичні ефекти препарату», «дитина, недоношена» і «новонароджений».

Думка експерта. Незважаючи на обмеженість даних існуючої літератури, ми вважаємо, що призначення мікафунгину у дозуванні 10 мг/кг/день для всіх доношених і недоношених новонароджених є прийнятним «життєздатним» варіантом лікування в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених для контролю інвазивного кандидозу. Хоча число дітей, для яких накопичені дані з безпеки, як повідомлялось, є незначним, більш високі дози мікафунгину зарекомендували себе як безпечні і добре переносяться в цій популяції.

1. Вступ

Інвазивні інфекції, спричинені збудником *Candida*, є однією з провідних причин захворюваності та смертності у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (NICU) [1-4]. Кумулятивна частота кандидемії серед немовлят з вкрай низькою вагою при народженні (<1000 г при народженні) складає 7%. Інвазивні інфекції, спричинені збудником *Candida*, спричиняють ускладнення, що мають пов'язану смертність у цій популяції на рівні 20-30% і нерідко призводять до тяжких захворювань, включаючи порушення розвитку нервової системи, хронічні захворювання легень, ускладнену ретинопатію недоношених [1-2, 4].

Лікування інвазивного кандидозу у дітей зазвичай складається з терапії лікарськими засобами амфотерицин дезоксихолат або флуконазол. Однак, у цій популяції зростає використання нових нових протигрибкових препаратів - ехінокандинів [5-7]. Ехінокандини порушують синтез клітинної стінки грибків шляхом неконкурентного інгібу-

вання ферменту 1,3 – бета- глюкан-синтетази, що призводить до лізису клітин [8]. Цей механізм забезпечує високий ступінь специфічності лікарського засобу для грибів, таких як *Candida*. Ехінокандини можуть відігравати все більш важливу роль у лікуванні інвазивного кандидозу (з яким пов'язане зростання захворюваності), викликаних штамми, відмінними від Albicans і флуконазол-стійких штамів *Candida* у відділеннях інтенсивної терапії [9]; це показано також у дослідженнях, що демонструють подібну ефективність та покращений профіль безпеки порівняно з амфотерицином В дезоксихолатом і флуконазолом [10 -11].

Мікафунгін (FK463; Astellas Pharma США, Inc, Deerfield, IL) - це ехінокандин з встановленими *in vitro* і *in vivo* залежною від концентрації фунгіцидною активністю щодо більшості штамів *Candida* [12-13], в тому числі до флуконазол-стійких штамів та штамів, що найбільш часто інфікують немовлят (*C. Albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* та *C. krusei*) [14]. Незважа-

ючи на те, що мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) для впливу на *C. parapsilosis* більше ніж у 100 разів вище, ніж для інших, часто ізольованих штамів *Candida* [15], МІС кордону в 2 мкг / мл для Мікафунгіну ефективна майже для всіх ізолятів *Candida*, включаючи *C. parapsilosis* [16]. Як і інші ехінокандіни, мікафунгін має високу молекулярну масу і в значній мірі зв'язується з білками в плазмі крові, що призводить до відносно низьких рівнів у сечі та спинномозковій рідині (ліквору). Він метаболізується в печінці, а так як система цитохрому P450 не приймає участі в метаболізмі, мікафунгін має декілька лікарських взаємодій [17].

У даний час Мікафунгін не схвалений для застосування у дітей в Сполучених Штатах. У Європейському Союзі та Японії він призначений для лікування дітей, включаючи новонароджених, для лікування інвазивного кандидозу і для профілактики проти інфекцій *Candida* у хворих з нейтропенією або у пацієнтів, які перенесли аlogenну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин. У той час як в дослідженнях на дорослих були показані прийнятні показники його ефективності й безпеки, існує брак даних, що свідчать про безпеку та оптимальне дозування у дітей. Розуміння безпеки Мікафунгіну у дітей особливо важливо, оскільки у відділеннях інтенсивної терапії протигрибкові препарати найчастіше використовуються у недоношених дітей з множинними супутніми захворюваннями. Метою цієї статті є огляд літератури що до оцінки профілю безпеки Мікафунгіну у немовлят і підготовка рекомендацій відносно оптимального дозування для лікування інвазивного кандидозу в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених.

2. Стратегія пошуку даних

Цей літературний огляд проводився за допомогою пошуку в базі даних Medline у вересні 2010 року для статей з 1990 року, з використанням пов'язаних термінів «мікафунгін» і «безпека» у поєднанні з допоміжними словами «протигрибкові», «кандидоз», «токсичність препарату», «дитина, недоношена», і «новонароджений». Як реферати, так і рукописи були розглянуті. Також були розглянуті посилання з відповідними статтями. Мовних обмежень не застосовується.

3. Профіль безпеки у дорослих, дітей і немовлят

3.1 Дорослі

Кілька досліджень у дорослих пацієнтів продемонстрували прийнятну безпеку Мікафунгіну [18-21]. Два дослідження (з підвищенням дози) у дорослих пацієнтів з лікуванням онкологічних захворювань із застосуванням гемопоетичних стовбурових клітин показало, що Мікафунгін добре переноситься в цій групі високого ризику [19,21]. Опубліковане дослідження безпеки у 74 пацієнтів, що застосовували Мікафунгін на рівні 12,5, 25, 50, 75, 100, 150 і 200 мг/добу в поєднанні з флуконазо-

лом у дозі 400 мг/добу протягом до 4 тижнів [19]. У другому дослідженні 36 пацієнтів (оцінка максимально переносимої дози Мікафунгіну), застосовували 3, 4, 6 і 8 мг/кг/добу протягом до 4 тижнів [21]. В обох дослідженнях максимально запланована доза була досягнута без значимих симптомів токсичності. Зміни у показниках печінки і нирок не показали значущих тенденцій впливу дози. Загальні побічні ефекти, пов'язані з мікафунгіном при застосуванні у дорослих включали: головний біль (7%), артралгії (7%), гіпофосфатемію (4%), безсоння (4%) і висипання (4%) [19].

Дослідження «доза-реакція» показали, що Мікафунгін у дозах 100 мг і 150 мг має клінічні вигоди у порівнянні з флуконазолом в дозі 200 мг по безпеці і переносимості лікування кандидозу стравоходу в 245 ВІЛ-позитивних дорослих пацієнтів [20]. Дослідження показало зрівняні рівні ускладнень від усіх причин небажаних реакцій між групою флуконазолу (89,2%) і мікафунгін-групою (93,3%). Мікафунгін не був пов'язаний з будь-якими клінічно значущими змінами даних лабораторних аналізів, і не було ніякої різниці у змінах показників функції печінки (тест LFT) і між когортами флуконазолу (11,7%) та мікафунгіну (12,9%). Безпека у дорослих була продемонстрована у пацієнтів з пересадкою гемопоетичних стовбурових клітин у дозі 8 мг/кг/день; середня площа під кривою (AUC) складала до 663 мкг/год/мл [21-22].

3.2 Діти

Дослідження у дітей також вивчили профіль безпеки Мікафунгіну [23-24]. Багатоцентрове дослідження ескалації дози з 77 фебрильною нейтропенією педіатричних пацієнтів віком від 2 до 17 років оцінювали мікафунгін дозування від 0,5 до 4 мг/кг/день і продемонструвало відмінну безпеку та переносимість [23]. Тільки у двох пацієнтів у віці від 13 до 17 років наявні незначні зміни LFT на 0,5 мг/кг, які були розглянуті як можливо пов'язані з Мікафунгіном. Не відмічено ніяких інших істотних змін в показниках LFT, функції нирок, або гематологічних параметрів. 9 пацієнтів (12%) мали вказані небажані ефекти, можливо, пов'язані з Мікафунгіном. Найбільш поширеними з них були: діарея (2,6%), блювання (2,6%) і головний біль (2,6%). Не зареєстровано жодного випадку смерті або виходу з дослідження, пов'язаних з використанням Мікафунгіну; обмеження дози у зв'язку з токсичністю не спостерігалось.

Аналіз історій хвороб 296 педіатричних пацієнтів, що об'єднані на основі даних небажаних подій з декількох клінічних випробувань, показав сприятливий профіль безпеки Мікафунгіну для широкого діапазону педіатричних пацієнтів [25]. Середній вік склав 6,5 років, у 26% <2 років і 6% були <4-тижневого віку. Пацієнти мали кілька основних захворювань, у тому числі нейтропенію (40%), злоякісні новоутворення (38%), а також пересадку гемопоетичних стовбурових клітин або трансплантацію органів (34%). Побічні ефекти, які можливо, були

пов'язані з Мікафунгіном, включали: гіпокаліємію (3,0%), збільшення рівня аланін-трансамінази (ALT) (3,0%), збільшення аспартат-трансамінази (AST) (2,0%), збільшення лужної фосфатази (LFT) (2,0%), гіпербілірубінемію (2,0%) та артеріальну гіпертензію (2,0%). 7 пацієнтів (2,4%) з відповідними побічними ефектами вимагали припинення лікування. Небажаними явищами були нейтропенія, болі в щелепі й в суглобах, висипи, підвищення рівня АСТ і АЛТ, порушення показників LFT і два суттєвих побічних ефекти: гіпербілірубінемію і підвищення креатиніну сироватки крові. Відсутні дані, які були доступні, для пацієнтів з гіпербілірубінемією. Пацієнти з підвищеним рівнем креатиніну сироватки крові мали показники від базової з 57 мкмоль / л до 73 мкмоль/л. Після припинення лікування рівень креатиніну сироватки повернувся до показників близько 28 мкмоль/л.

3.3 Немовлята

Чотири останніх випробування мали за мету оцінку фармакокінетики та безпеки Мікафунгіну у дітей раннього віку (табл. 1). Багатоцентрове одноступеневе дослідження з підвищенням дози мало за мету оцінку дозування Мікафунгіну на рівнях 0,75, 1,5 і 3 мг/кг у 18 недоношених дітей > 1000 г, а також 0,75 мг/кг у 5 немовлят <1000 г [26]. Дослідження показало сприятливий рівень безпеки і переносимість на всіх рівнях дози у недоношених дітей. Один суб'єкт > 1000 г мав побічні ефекти, можливо пов'язані з Мікафунгіном (помірна гіпокаліємія) (когорта 3,0 мг/кг). Два суб'єкта >1000 г мали значні побічні ефекти, пов'язані з використанням Мікафунгіну: один з них мав ускладнений некротичний ентероколіт, а інший - ускладнену бронхолегеневу дисплазію.

Наступні одноцентрові декількадозові дослідження оцінювали Мікафунгін у дозуванні 15 мг/кг (дози екстрапольовані з більш ранніх дитячих фармакокінетичних досліджень [26] і гематогенним менінгоенцефалітом, викликаним *Candida* (НСМЕ), на основі моделі застосування, розробленої на кролях [27]) у 5 недоношених дітей >1000 г і 7 недоношених дітей <1000 г [28]. Відсутні побічні ефекти, що були пов'язані з використанням Мікафунгіну, хоча всі пацієнти мали принаймні один небажаний ефект. Це узгоджується з базовими умовами терапії тяжкохворих пацієнтів. Середній рівень калію в сироватці був вищим в кінці терапії (4,6 проти 4,0 ммоль/л на початку дослідження), але не було ніяких інших гематологічних ускладнень або змін у лабораторних показниках сироватки крові.

В іншому дослідженні оцінювали безпеку Мікафунгіну для профілактики захворювань в дозі 1 мг/кг в 25 немовлят <1500 г маси тіла при народженні [29]. Дітям давали Мікафунгін один раз на день протягом 6 тижнів. Мікафунгін добре переносився у всіх випадках і не було ніяких небажаних подій, що призвели б до припинення лікування. Окрім того, не було зареєстровано порушення показників LFT або функції нирок, пов'язаних з

використанням Мікафунгіну.

Нарешті, у мульти-центровому, кілька-дозовому дослідженні оцінювали лікування Мікафунгіном у дозуванні 7 мг/кг у 7 недоношених дітей > 1000 г і 10 мг/кг у 6 недоношених дітей <1000 г [30]. Більшість, 12/13 (92,3%) немовлят у критичному стані мали небажані явища. Три суб'єкти мали побічні ефекти, що вважаються ймовірно або можливо пов'язані з Мікафунгіном (підвищення лужної фосфатази, флебіт у місці інфузії, гіпокаліємія й підвищена температура). Збільшення показника лужної фосфатази вважалось серйозним небажаним явищем. У дослідженні відсутні летальні випадки і жоден пацієнт не вийшов через небажані події або побічні ефекти. Існував мінімальний ризик (або недоведений ризик) щодо змін лабораторних показників LFT, функції нирок, або гематологічних параметрів.

4. Аспекти лікування інвазивного лікування кандидозу у немовлят

На відміну від інвазивного кандидозу у дорослих і дітей старшого віку, у недоношених дітей інвазивний кандидоз зазвичай проявляється у вигляді симптомів енцефаліту НСМЕ [31]. НСМЕ новонароджених, як ускладнення інфекції *Candida* поширюється на центральну нервову систему (ЦНС). У зв'язку з цим до даного захворювання приділяється підвищена увага лікарів та дослідників, пов'язана з високим рівнем смертності, розвитком ускладнень з боку нервової системи, а також труднощами у використанні діагностики за показниками крові та спинномозкової рідини [1,4,32-33].

У клінічних дослідженнях *in vivo* з вивчення НСМЕ на моделі у кролів одержані докази правильності принципу, що Мікафунгіном у високих дозах можна лікувати новонароджених з НСМЕ [27]. Зокрема, дослідники вводили Мікафунгін у дозах до 16 мг/кг для кроликів з НСМЕ і продемонстрували дозо-пропорційну реакцію на експозицію; у цій моделі 8 мг/кг мали майже максимальний ефект. Ці результати були відтворені з використанням статистичного методу Монте-Карло в неонатальному центрі; фармакокінетичні дані описані в [26]. Припускають, що дози Мікафунгіну в діапазоні від 9 до 15 мг/кг є необхідними для досягнення фунгіцидної концентрації в ЦНС для лікування новонароджених з НСМЕ.

5. Фармакокінетика у немовлят

Фармакокінетика мікафунгіну, зокрема, його кліренс в залежності від ваги варіює в залежності від вікової групи. Порівняння досліджень одноразової дози у дорослих, дітей та немовлят показує, що Мікафунгін у недоношених дітей (>1000 г) має кліренс ~ у 1,7 рази більше, ніж у дітей віком від 2 до 8 років і в 2,6 рази вище у дорослих і дітей віком від 9 до 17 років [19,23,26]. Інше дослідження фармакокінетики показало вищий кліренс Мікафунгіну у немовлят відразу після народження в

порівнянні з дітьми 3 до 8 тижнів [26,29]. Вищі показники кінетики виведення у дітей раннього віку може бути пов'язані з відмінностями у зв'язуванні Мікафунгіну з білками плазми. Широка розбіжність для параметру «вага» у моделі між дітьми і дорослими припускає більш високі концентрації й дози у дітей раннього віку, необхідні для досягнення порівнянного рівня системної експозиції.

6. Висновки

Дослідження Мікафунгіну у дорослих і дітей старшого віку показали, що Мікафунгін має добру переносимість. У недавніх дослідженнях у недоношених дітей вивчили безпеку мікафунгіну з поправкою на вагу і у дозах вище, ніж раніше вивчали у більш старших пацієнтів. Особливості лікування НСМЕ і підвищений кліренс Мікафунгіну у дітей показують, що більш високі дози потенційно необхідні для досягнення ефективних системних рівнів впливу. Доза до 15 мг/кг у недоношених дітей добре переносилася, що показано результатами проведених досліджень (з незначною кількістю пацієнтів). Доза 10 мг/кг може бути рекомендована для забезпечення адекватної системної дії для лікування підозрюваного НСМЕ, що було показано на тваринних моделях [27].

7. Експертна оцінка

Хоча результати декількох досліджень Мікафунгіну у немовлят показали, що препарат добре переноситься, ці дослідження є недостатніми; крім того, безпека була оцінена у дітей, які отримали максимум 5 днів протигрибкової терапії. Тільки 25 з немовлят, для яких безпека досліджувалась, отримували > 3 мг/кг/добу [30,34]. Безпека після тривалих періодів введення та довгострокова безпека застосування в цій популяції не встановлена.

Ми вважаємо, що рекомендована доза у дорослих не повинна бути екстрапольована на дітей. На даний час рекомендована доза Мікафунгіну для лікування інвазивного кандидозу у дорослих становить 100-150 мг на день [35]. Схильність до

захворювання НСМЕ у дітей вимагає ефективної концентрації препарату в ЦНС, на основі даних про фармакокінетику Мікафунгіну в дітей, для них потрібні більш високі дози у порівнянні з дорослими пацієнтами. Недавнє дослідження фармакокінетичних об'єднаних даних з 3 випробувань у дітей виявили, що Мікафунгін мав показники лінійної фармакокінетики в дозах від 0,75 до 15 мг/кг [36]. Крім того, дослідження показує, що дитячі дози 10 мг/кг/добу в більш ніж 80% пацієнтів що мають системний рівень впливу з майже максимальною фунгіцидною дією на ЦНС.

Немає ніяких протигрибкових препаратів, затверджених для лікування інвазивного кандидозу у США для використання у дітей до 3-місячного віку. Ці обмеження викликані відсутністю досліджень з вивчення ефективності, фармакокінетики, безпеки та дозування протигрибкових препаратів в цій популяції. Оптимальний засіб і тривалість терапії для новонароджених з кандидозом не встановлено. Попередні дослідження ефективності протигрибкових засобів обмежені для серії випадків або наявна недостатня кількість досліджених [5,37-40]. Незважаючи на обмеженість існуючих даних літератури, ми вважаємо, що Мікафунгін у дозі 10 мг/кг/день для всіх доношених і недоношених новонароджених є «життєздатним» варіантом лікування в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених для контролю інвазивного кандидозу. Хоча немає ніяких досліджень, що демонструють ефективність профілактики Мікафунгіну в недоношених дітей, у дорослих дозування для Мікафунгіну для запобігання цієї інфекції у пацієнтів з імунодефіцитом - 50 мг/добу. На основі даного огляду літератури, має бути виконано більше клінічних досліджень, щоб краще визначити для Мікафунгіну профілі безпеки з поправкою доз на вагу, і дози, що перевищують дозування, рекомендовані дорослим. Необхідні ефективні клінічні випробування для оцінки відповіді на лікування при таких високих дозах і забезпечення адекватного впливу на ЦНС.

Основні висновки статті

- Мікафунгін - протигрибковий засіб ехінокандін з відмінним профілем безпеки у дорослих, але відсутні розширення досліджень безпеки у дітей.
- Більш високі дози Мікафунгіну на кг у дітей показують сприятливий профіль безпеки і добре переносяться (за даними наявних обмежених досліджень).
- Дітям можуть знадобитися більш високі системні рівні Мікафунгіну через підвищений ризик захворювання на гематогенний менингоенцефаліт, викликаний *Candida*.
- Діти вимагають більш високих доз (на кг ваги Мікафунгіну) через збільшені показники кліренсу(виведення з сечею).
- Наявні дані безпеки і дані фармакокінетичних досліджень у дітей можуть допомогти в підборі оптимального дозування.

Література

1. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006 Jan; 117(1):84-92. [PubMed: 16396864].
2. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002 Aug; 110(2 Pt 1):285-91. [PubMed: 12165580].
3. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach WJ, et al. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight

- infants. *Pediatrics*. 2003 Sep; 112(3 Pt 1):543–7. [PubMed: 12949281].
4. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, et al. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Jun; 19(6):499–504. [PubMed: 10877162].
 5. Kawaguchi C, Arai I, Yasuhara H, et al. Efficacy of micafungin in treating four premature infants with candidiasis. *Pediatr Int*. 2009 Apr; 51(2):220–4. [PubMed: 19405920].
 6. Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Dec; 23(12):1093–7. [PubMed: 15626944].
 7. Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM, et al. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *J Perinatol*. 2007 Feb; 27(2):127–9. [PubMed: 17262048].
 8. Wagner C, Graninger W, Presterl E, et al. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology*. 2006; 78(4):161–77. [PubMed: 17047411].
 9. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2007; 48(1):1–12. [PubMed: 17287717].
 10. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19; 347(25):2020–9. [PubMed: 12490683].
 11. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14; 356(24):2472–82. [PubMed: 17568028].
 12. Tawara S, Ikeda F, Maki K, et al. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Jan; 44(1):57–62. [PubMed: 10602723].
 13. Ikeda F, Wakai Y, Matsumoto S, et al. Efficacy of FK463, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of disseminated candidiasis and aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Mar; 44(3):614–8. [PubMed: 10681327].
 14. Messer SA, Diekema DJ, Boyken L, et al. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida* spp. *J Clin Microbiol*. 2006 Feb; 44(2):324–6. [PubMed: 16455878].
 15. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*. 2008 Jan; 46(1):150–6. [PubMed: 18032613].
 16. CLSI. Document M27-A3. 3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; approved standard.
 17. Sakaeda T, Iwaki K, Kakumoto M, et al. Effect of micafungin on cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance protein 1 activities, and its comparison with azole antifungal drugs. *J Pharm Pharmacol*. 2005 Jun; 57(6):759–64. [PubMed: 15969931] Ascher et al.
 18. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 15; 39(10):1407–16. [PubMed: 15546073].
 19. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Apr; 49(4):1331–6. [PubMed: 15793107].
 20. De Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis*. 2004 Sep 15; 39(6):842–9. [PubMed: 15472817].
 21. Sirohi B, Powles RL, Chopra R, et al. A study to determine the safety profile and maximum tolerated dose of micafungin (FK463) in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jul; 38(1):47–51. [PubMed: 16715107].
 22. Mycamine (package insert). Deerfield, IL: Astellas Pharma; 2005.
 23. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Aug; 49(8):3317–24. [PubMed: 16048942].
 24. Kusuki S, Hashii Y, Yoshida H, et al. Antifungal prophylaxis with micafungin in patients treated for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Oct; 53(4):605–9. [PubMed: 19533659].
 25. Freire, AAA.; Stevenson, P.; Undre, N. Pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients with invasive candidiasis and candidemia. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007 Sept 17–20; Chicago, IL. 2007. abstract A-772.
 26. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Dec; 25(12):1110–5. [PubMed: 17133155].
 27. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoenitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1; 197(1):163–71. [PubMed: 18171300].
 28. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May; 28(5):412–5. [PubMed: 19319022].
 29. Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in verylow- birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Sep; 28(9):840–2. [PubMed: 19636279].
 30. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Jan; 87(1):93–9. [PubMed: 19890251].

УДК: 618.73+618.19/-084

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОФІЛАКТИКУ
ГІПОГАЛАКТІЇ

*О.О.Лошак**, *Л.В.Язикова***,
*Т.В.Петрицюк**, *В.О.Щаслива**,
*Т.О.Білявська**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
НАМН України» (м. Київ, Україна)*,
Ужгородський Національний Університет,
(м. Ужгород, Україна)**

Ключові слова: грудне вигодовування, лактація, гіпогалактія.

Резюме. В статті представлено нові методи профілактики гіпогалактії з використанням олії для покращення лактації Stillöl компанії Weleda.

Грудне вигодовування незамінне для забезпечення повноцінного розвитку і росту дитини.

Унікальність грудного молока полягає в тому, що це найбільш здорова та оптимально збалансована природою їжа, яка легко засвоюється. Вона повністю задовольняє всі харчові та енергетичні потреби дитини від народження і не менше ніж до 5-6 місяців життя [1,4].

На сьогодні доведено, що у дітей, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні, достовірно рідше трапляються випадки синдрому раптової смерті, відзначено зниження захворюваності на ентероколіт, сепсис, середній отит, діарею, атопічний дерматит, харчову алергію, бронхіальну астму, діабет, рак, відсутні патологічні реакції при проведенні профілактичних щеплень, відзначаються кращі параметри психомоторного та емоційного розвитку тощо [1,2,4].

Крім користі грудного вигодовування для дитини, існують певні переваги і для матері. Окситоцин, який виділяється у жінки при годуванні дитини грудьми, сприяє скороченню матки та своєчасній зупинці кровотечі, тим самим зумовлюючи грудне вигодовування як доступний і ефективний засіб профілактики кровотеч у жінок в післяпологовому періоді.

Жінки, які годують груддю, володіють певним запасом енергії, вони виробляють молоко навіть при обмеженому споживанні калорій [3].

Доведено, що матері-годувальниці рідше хворіють на рак яєчників та молочної залози. Годування грудьми запобігає настанню овуляції і менструації та є фізіологічним методом запобігання вагітності (метод лактаційної аменореї).

Грудне вигодовування має важливу психологічну перевагу як для матері, так і для дитини. Воно сприяє формуванню між матір'ю і дитиною тісних, ніжних взаємин, прихильності, від якої обидва отримують глибоку

емоційну задоволеність і яка зберігається на все життя [3,4].

За останні роки у всіх країнах світу відзначається збільшення частоти гіпогалактії від 26% до 80% [1,2]. Дефіцит молока в післяпологовому періоді найбільш часто виявляється у жінок з вираженими відхиленнями в соматичному і психологічному статусі, причому в них найбільш часто діагностується пізня вторинна гіпогалактія – 83,1%, ранній вторинний дефіцит молока – 9,8% випадків, а на частку первинної гіпогалактії приходить 7,1%. Результати інших досліджень показують, що при ранньому прикладанні немовляти до грудей матері частота гіпогалактії складає 25%, а при більш пізньому - зростає до 30%-100%. Гіпогалактія має продовження при наступних пологах у 71,4% випадків [4].

Саме тому правильне становлення лактації та профілактика її порушень є особливо важливим завданням перинатології. Для профілактики гіпогалактії суттєву роль відіграє фізіологічний перебіг вагітності та пологів, відмова від стимуляції і анестезії в пологах. Найважливішими заходами становлення лактації є раннє (протягом першої години після пологів) прикладання дитини до грудей, дотримання правил годування новонародженого. Найбільш відповідальним періодом у становленні лактації є перші три доби післяпологового періоду, коли відбувається найбільш інтенсивне утворення пролактину. Для формування повноцінного окситоцинового рефлексу дуже важливим є повна впевненість матері в успіху грудного вигодовування.

Значний вплив на успішне грудне вигодовування має масаж грудних залоз під час вагітності та годування грудьми з використанням натуральних косметичних засобів, що сприяють становленню лактації. Саме ці

принципи використовує компанія Weleda при створенні косметики для вагітних та жінок, що годують грудьми.

Компанія Weleda – перший у Європі та найпотужніший в усьому світі виробник натуральної та органічної косметики. Продукція компанії виготовляється тільки на власних виробництвах, що розташовані у Німеччині, Швейцарії, Франції та продається в 52 країнах на 5 континентах. Компанія має потужний власний біодинамічний сад для вирощування сировини та співпрацює з господарствами, що вирощують та збирають рослини в місцях їх природного виростання по всьому світу.

Особливості косметики Weleda: 100% натуральний склад; повна відсутність мінеральних (синтетичних) масел, ГМО, штучних ароматизаторів, барвників та консервантів (наприклад парабенів). Всі рослинні інгредієнти вирощуються в екологічно чистому середовищі; вся продукція перевірена дерматологічно та клінічно. Все, що створює Weleda, ґрунтується на принципі, філософії компанії “В згоді з людиною та природою”.

Олія для покращення лактації Stillöl - унікальний продукт, що не має аналогів, створений на основі мигдальної олії з додаванням натуральних ефірних олій фенхеля, майора-

на, кмина. Використовується для регулярного масажу та самомасажу молочних залоз з 38 тижня вагітності до закінчення годування грудьми. В період лактації масаж здійснюється в проміжках між годуваннями. Олія не потребує змивання перед годуваннями.

Ефективність олії полягає в покращенні відтоку молока, надійній профілактиці лактостазу, посиленні кровопостачання, стимуляції лактації, профілактиці тріщин сосків та розтяжок, якісному догляду за шкірою грудей.

Переваги застосування олії для покращення лактації Stillöl:

- вища ефективність у порівнянні з використанням простих олій (соняшникової, оливкової, касторової, тощо)

- повністю фізіологічний підхід без використання складних технік та лікарських препаратів

- не впливає на метаболізм

- не має побічної дії

- вартість одного масажу (1мл Масла) – 3,4 грн.

Олія для покращення лактації Stillöl – високоефективний натуральний засіб, який рекомендований для застосування під час вагітності та у період годування грудьми з метою покращення лактації та догляду за шкірою молочних залоз.

Література

1. Бакун О.В. Застосування фітопрепаратів при гіпогалакції / О.В. Бакун, В.Г. Купчанко, А.М. Бербець // Таврический медико-биологический вестник.-2011.-том 14, №3, ч.2(55).-С.245-247.
2. Гутикова Л.В. Гипогалактия, развивающаяся на фоне перенесенного гестоза / Л.В.Гутикова, Р.Анисим, О.Кузнецов // Здоровоохранение Российской Федерации.-2007.-№2.-С.53-56.
3. Гутикова Л.В. Новые подходы к профилактике гипогалактий / Л.В.Гутикова // Российский вестник акушера-гинеколога.-2007.-Т.7, №3.-С.43-46.
4. Паенок О.С. Особенности клинического течения послеродового периода и нарушений лактационной функции у женщин с диффузным нетоксичным зобом / О.С.Паенок // Педиатрия, акушерство та гінекологія.-2011.-№1.-С.70-73.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОФИЛАКТИКУ ГИПОГАЛАКТИИ

О.О.Лошак, Л.В.Языкова**, Т.В.Петрыцюк*, В.А. Счастливая*, Т.О. Белявская**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)*,

Ужгородский Национальный Университет,
(г. Ужгород, Украина)**

Резюме. В статье представлены новые методы профилактики гипогалактии с использованием масла для улучшения лактации Stillöl компании Weleda.

Ключевые слова: грудное вскармливание, лактация, гипогалактия.

MODERN LOOKS AT THE PROPHYLAXIS OF HYPOGALACTIA

O.O. Loshak, L.V. Yazikova**, T.V. Petrityuk*, V. O.Schasleeva*, T.O. Bilavskya**

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics & Gynecology NAMS of Ukraine"
(Kiev, Ukraine)*

Uzhgorod National University
(Uzhgorod, Ukraine)**

Summary. The new methods of prophylaxis of hypogalactia with the use of oil for the improvement of lactation Stillöl (Weleda) are presented in the article.

Keywords: breastfeeding, lactation, hypogalactia.

УДК: 616-053.31:618.3:616. 98

*Т.К. Знаменська**,
*Л.І. Шевченко**, *О.О. Лошак**,
*А.О. Писарєв**, *Л.В. Язикова***,
*Т.В. Петрицюк**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
 НАМН України» (м. Київ, Україна)*,
 Ужгородський Національний Університет
 (м. Ужгород, Україна)**

НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ІНФЕКЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З БАКТЕРІАЛЬНО-ВІРУСНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ

Ключові слова: новонароджений, бактеріально-вірусна мікст-інфекція, внутрішньоутробне інфікування, протепфлазид.

Резюме. У статті представлено результати застосування препарату “Протепфлазид” (“Екофарм”, Україна) у 40 новонароджених від матерів із бактеріально-вірусною мікст-інфекцією. Отримані дані довели, що Протепфлазид є ефективним засобом у лікуванні внутрішньоутробної інфекції у новонароджених. Призначення його разом із стандартною терапією сприяє зменшенню тривалості перебування немовлят в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених та зниженню тривалості проведення інвазивної штучної вентиляції легень, зменшенню ускладнень з боку центральної нервової системи.

Вступ

На сьогодні найбільш вивченими інфекціями у вагітних, плодів та новонароджених є бактеріальні інфекції, вірусні TORCH-інфекції та інфекції, що передаються статевим шляхом [1, 2, 3].

Інфекційно-запальні захворювання статевих органів у вагітних викликає велика кількість бактерій і вірусів. Найбільш часто, поряд з гонококами, трихомонадами, хламідіями виявляються умовно-патогенні анаеробні мікроорганізми – бактероїди, пептококи, пептострептококи, фузобактерії, вейблонели, представники кишкової мікрофлори родини Enterobacteriaceae. Проте дедалі частіше поєднання вірусних інфекцій з бактеріальними (бактеріально-вірусні мікст-інфекції) характеризується тим, що етіологічним фактором є не один окремо взятий збудник, а їх асоціація з характерними тільки їй біологічними властивостями [4].

За даними деяких авторів мікст-форми виявляються в 52% випадків серед популяції вагітних з запальними захворюваннями геніталій, з них більше третини (34,3%) мають поєднання 3-х та більше збудників. Уреа-, мікоплазми, гарднерели, хламідії, трихомонади практично не зустрічались в якості монозбудників запальних захворювань геніталій, а, як правило, входять до складних мікробних асоціацій. Такі порушення в системі мати-плацента-плід призводять до зростання частоти внутрішньо-

утробної інфекції у новонароджених [5, 6, 7].

Клінічні прояви внутрішньоутробних інфекцій залежать від виду та вірулентності збудника, шляхів проникнення інфекції до плода, імунологічної реактивності вагітної жінки, строку гестації на момент первинного проникнення збудника [7]. Інфікування на перших тижнях вагітності призводить до загибелі плода, або виникнення складних вад розвитку, а інфікування на III триместрі – до народження дитини з ознаками вродженої інфекції. При цьому внутрішньоутробні інфекції часто є причиною гіпоксично-геморагічних уражень головного мозку, та, в більшості випадків, ЦНС новонароджених втягується в патологічний процес у вигляді загальної неспецифічної реакції, як прояв інфекційного токсикозу [7,8]. У важких випадках генералізована інфекція призводить до дисемінованих уражень мозку, печінки, легень та розвитку поліорганної недостатності.

Значні перинатальні втрати, вірогідність стійких резидуальних явищ внаслідок перенесеної внутрішньоутробної інфекції з подальшою інвалідизацією та невизначеність у доцільності і термінах проведення досить токсичної противірусної хіміотерапії спонукають до пошуку ефективних методів лікування цієї патології [9,10].

Виходячи з того положення, що в більшості хворих знижені показники імунітету, вимогою до лікувальних заходів, крім клінічної

ефективності, повинна бути достатня імунотулююча дія.

За таких обставин препаратом вибору є «Протефлазид», який має протівірусний ефект та низьку токсичність [10].

Мета дослідження

Оцінити ефективність застосування сучасного протівірусного препарату «Протефлазид» для лікування внутрішньоутробної інфекції у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією.

Матеріали і методи

У динаміці раннього неонатального періоду комплексно обстежено 80 новонароджених з клінічними проявами внутрішньоутробної інфекції від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією – основна група, та 30 ново-

народжених від здорових матерів, які склали контрольну групу.

Проводились патоморфологічні та імуногістохімічні дослідження плаценти, аналіз перебігу раннього неонатального періоду з урахуванням особливостей перебігу вагітності та пологів у матерів, нейросонографічні обстеження новонароджених.

Результати та їх обговорення

За результатами наших досліджень у жінок з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією спостерігалась висока частота ускладнень вагітності (плацентарна недостатність мала місце у 49% випадків, загроза переривання вагітності – у 28%, дистрес плода під час вагітності зареєстровано у 15%, гестози – 14%, багатоводдя – 16%, маловоддя – 7%) (рис.1).

У жінок основної групи реєструвалась ви-

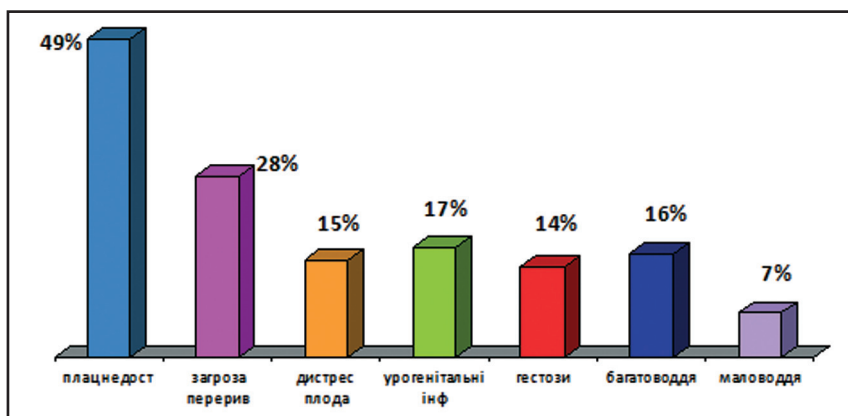


Рис 1. Частота ускладнень вагітності у пацієнок з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією

сока частота ускладнень в пологах: у 64% випадків діти народились в стані асфіксії різного ступеню тяжкості та потребували проведення первинної реанімації в пологовій залі, перед-

часне відходження навколоплідних вод мало місце у 23%, аномалії пологової діяльності спостерігались у 17%, гострий дистрес плода, що вимагав оперативних втручань – 12% (рис.2).

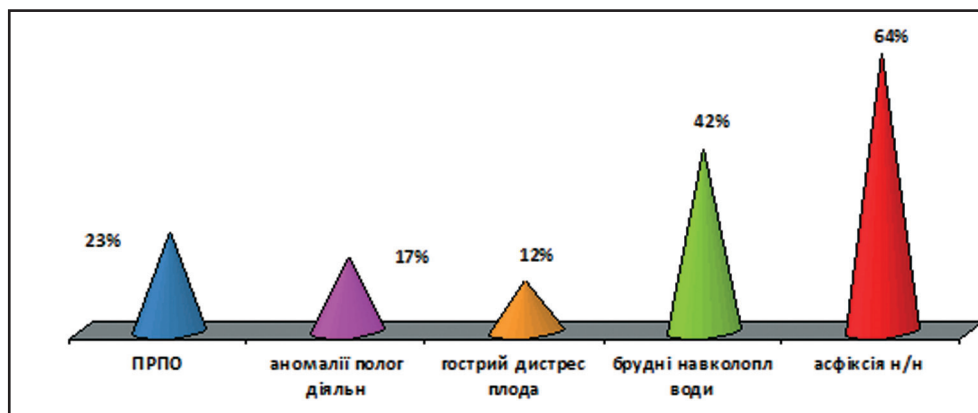


Рис 2. Частота ускладнень пологів у жінок з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією

В результаті наших досліджень виявлені специфічні зміни плаценти, які й обумовлюють порушення гомеостазу новонароджених від інфікованих матерів. При патоморфологічному дослідженні плаценти діагностувались дрібні, вогнищеві ущільнення (amnion nodosum), поява яких є прогностично несприятливою ознакою; порушення диференціації тканин плаценти, плацентарної циркуляції на фоні запальних змін у вигляді амніоніту оболонки та хоріонічної пластинки плаценти, васкуліту опорних ворсин та судин пуповини. Найбільш суттєві порушення встановлені при асоціації кількох вірусів.

Гістохімічно виявлена висока експресія мезенхімального фактору Vimentin в структурах плаценти (стромі та ендотелії судин), яка є підтвердженням того, що плацентарна недостатність при TORCH-інфекціях обумовлена продуктивними судинно-клітинними реакціями в стромі ворсин на дію інфекції.

При імуногістохімічному дослідженні прозапального цитокіну інтерлейкіну-6, який бере участь в реалізації імунної відповіді і запальній реакції, встановлено, що у 80% плацент відмічається виразна реакція з рівнем експресії 2-3

бали та розповсюдженістю 2-3 бали, спостерігалася в стромі ворсин, помірна (2 бали) – в ендотелії судин. У плацентах жінок контрольної групи реакція на інтерлейкін-6 була відсутня.

Виявлені зміни плацентарного комплексу обумовили порушення стану новонароджених. Отже, характерні бактеріально-вірусної мікст-інфекції зміни в плаценті можуть бути прогностичною ознакою порушень стану немовлят.

Нами виявлено високу частоту неврологічних порушень (86,3%) у дітей від матерів з інфекцією (рис.3). Неонатальна жовтяниця мала місце у 77,5% новонароджених від інфікованих матерів та у 23,3% дітей контрольної групи (у немовлят від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією жовтяниця потребувала фототерапії, протікала з високими цифрами білірубінемії та мала затяжний характер). Усі новонароджені основної групи перебували у відділенні інтенсивної терапії: 75% з них мали дихальні розлади (30% - потребували штучної вентиляції легень), у 20% дітей цієї групи діагностовано вроджену пневмонію, у 13% розвинувся синдром загальної системної відповіді (СЗСВ), у 6,25% діагностовано менінгіт, у 36,25% - геморагічні розлади.

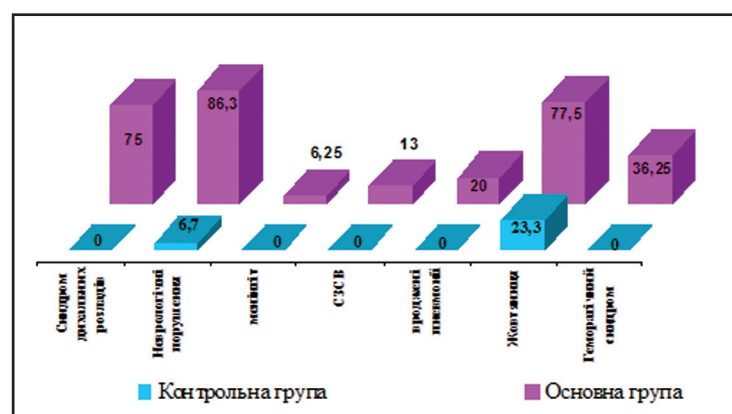


Рис 3. Частота ускладнень перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією (%)

Ускладнення вагітності та пологів у жінок з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією сприяли високій частоті патологічних змін в структурах головного мозку у немовлят даної групи, що визначались під час нейросонографічного дослідження (рис.4).

В нейросонографічній картині у новонароджених основної групи відмічались перинтравентрикулярні крововиливи різного ступеню тяжкості, більше ніж у половини з них діагностувався вазогенний набряк головного мозку, кісти судинних сплетінь (СС) спостерігались у 28,75% дітей від матерів з інфекцією.

Поряд з гіпоксично-ішемічними уражен-

нями головного мозку при НСГ у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією виявлені в паренхімі головного мозку ехопозитивні включення - лентикулостріарна васкулопатія (ЛСВП), що може свідчити про наявність вогнищ запальної інфільтрації внаслідок внутрішньоутробного інфікування.

Виявлені клінічні та нейросонографічні ознаки гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС можуть свідчити не тільки про безпосередній вплив бактеріально-вірусної мікст-інфекції на стан нервової системи, а також про комплексну дію на розвиток хронічної та гострої

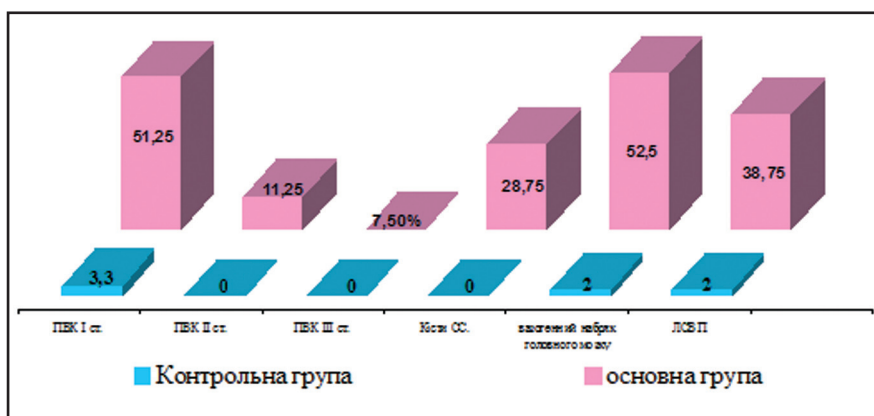


Рис 4. Частота структурних порушень, виявлених при НСГ (%)

перинатальної асфіксії у новонароджених, несприятливих факторів антенатального та інтранатального періоду (плацентарна недостатність, преєклампсія, анемія вагітних, загроза переривання вагітності).

З метою оцінки ефективності запропонованого лікування новонароджені від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією були розподілені на дві групи: I групу склали 40 немовлят, які отримували загальноприйняте лікування (відповідно до протоколів, затверджених наказами МОЗ України), II групу – новонароджені, яким окрім стандартної терапії призначався препарат “Протефлазид” (“Екофарм”, Україна, реєстраційний номер Р.02.01/02777), який містить у своєму складі флавоноїдні глікозиди злаків, має вірусостатичні властивості (за рахунок інгібування вірусоспецифічних ферментів – тїмідинкінази та ДНК-полімерази), інтерферогенну та антиоксидантну активність. Препарат призначався на протязі 4 тижнів: на 1-му тижні – по 1 краплі 3 рази на добу; на 2-4-му – по 2 краплі 3 рази на добу.

Запропоноване нами включення до ліку-

вального комплексу специфічного препарату “Протефлазид” сприяло достовірному зменшенню тривалості перебування новонароджених у відділенні інтенсивної терапії (17,5±0,5 діб у новонароджених I групи та 13,4±0,3 діб у немовлят II групи), тривалість штучної вентиляції легень була значно меншою у дітей II групи (8,4±0,3 діб проти 11,2±0,2 діб у малюків, що отримували лише стандартне лікування).

Під впливом лікування з протефлазидом відмічено тенденцію до швидкого зникнення жовтяниці. Наприкінці першого місяця життя її частота становила: у дітей II групи – 7,5%, I групи – 12,5%. У дітей контрольної групи наприкінці першого місяця життя жовтяниці не зафіксовано.

У новонароджених з проявами внутрішньотрубною інфекції на 3 тижні життя при проведенню нейросонографічному дослідженні визначались ознаки вентрикулодилатації (підвищення значень шлуночкового індексу та показників вентрикулометрії), що свідчить про порушення гемоліквородинаміки. Але у групі дітей, що отримували окрім базисної терапії протефлазид, вищезгадані показники були нижчими, ніж у I групі (табл. 1).

Таблиця 1

Показники нейросонографії обстежених новонароджених на 3 тиждень життя

Групи обстежених новонароджених	Шлуночковий індекс, %	Ширина III шлуночка, мм	Глибина тіл бокових шлуночків у парасагітальному скані, мм	Ширина судинного сплетіння на рівні тіла бокового шлуночка, мм
I (n = 40)	28,91±0,27	4,05±0,35	5,36±0,31	7,81±0,41
II (n = 40)	(23,04±0,25)*	(3,01±0,31)*	(4,11±0,3)*	(6,81±0,4)*
Контрольна (n = 30)	21,04±0,24	2,31±0,31	3,69±0,36	5,47±0,17

Примітка : * достовірність вірогідна з контрольною групою (p < 0.005)

Міжшлуночкова асиметрія спостерігалась рідше у новонароджених II групи. Достовірно меншою була ширина судинних сплетень у дітей, що отримували запропоноване нами лікування. Нижчою була частота перивентрикулярної лейкомаляції у новонароджених II групи.

Щодо доплерографічного обстеження немовлят на 3 тижні життя – спостерігалось більш інтенсивне покращання мозкової гемодинаміки у новонароджених II групи: достовірно вищі показники швидкості кровотоку (табл.2), зниження пульсового та резистентного індексів ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показники доплерометрії у басейні середньої мозкової артерії у новонароджених на 3 тижень життя

Групи обстежених новонароджених	Максимальна швидкість кровотоку, м/с	Мінімальна швидкість кровотоку, м/с	Пульсовий індекс	Резистентний індекс
I (n = 40)	0,54 ± 0,02	0,29 ± 0,03	1,507 ± 0,02	0,832 ± 0,03
II (n = 40)	(0,62 ± 0,02)*	(0,37 ± 0,03)*	(1,403 ± 0,02)*	(0,709 ± 0,04)*
Контроль на (n = 30)	0,68 ± 0,03	0,40 ± 0,02	1,332 ± 0,08	0,683 ± 0,04

Примітка : * достовірність вірогідна з контрольною групою ($p < 0.005$)

Отже, нейросонографічне дослідження структур головного мозку та доплерометричне дослідження стану мозкової гемодинаміки підтверджують високу ефективність лікування внутрішньоутробної інфекції з включенням протеплазиду.

Висновки

Отримані результати свідчать про ефективність препарату “Протеплазид” у комплексній терапії дітей з внутрішньоутробною інфекцією, що проявляється як у позитивній динаміці

з боку клінічних симптомів захворювань, так і у зменшенні тривалості перебування немовлят в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених та зниження тривалості проведення інвазивної штучної вентиляції легень, що призводить до зменшення економічних витрат на лікування даної категорії пацієнтів.

Нейросонографічне дослідження структур головного мозку та доплерометричне дослідження стану мозкової гемодинаміки підтверджують високу ефективність лікування внутрішньоутробної інфекції з включенням протеплазиду.

Література

1. Внутрішньотрубні інфекції: діагностика, лікування, профілактика [Текст] / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина, М.Ю. Корнева, А.В. Чебуркин // Лечащий врач. – 2005. – № 8. – С. 45-49.
2. Екімова Е.В. Некоторые інфекції TORCH-комплекса (обзор літератури) / Е.В. Екімова, С.М. Муллабаєва, М.Л. Алексєєва // Проблемы репродукции. – 2007. – № 4. – С. 12-20.
3. Знаменська Т.К. Патогенез розвитку ускладнень у новонароджених від матерів з TORCH-інфекцією/ Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.В. Коломійченко, Н.В. Коничєва// Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II - №1(3). – С. 22 – 25.
4. Антонов О.В. Внутрішньотрубні інфекції і вроджені пороки розвитку у плода і новонароджених дітей (обзор) / О.В. Антонов, И.В. Антонова, О.В. Добаш // Детские инфекции. – 2005. – Т.4. - №2. – С. 64 – 66.
5. Знаменська Т.К. Патоморфологічні особливості внутрішніх органів новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів./ Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.М. Килимник, О.А. Журавель, Т.М. Луценко, Т.В. Дзядзик// Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I - №2. – С. 118–119.
6. Заплатников А.Л. Риск вертикального інфікування і особливості течення неонатального періода у дітей с внутрішньотрубної інфекцією // А.Л. Заплатников, М.Ю. Корнева, Н.А. Коровина и др. // Рус. мед. журн. – 2005. – № 13. – с. 45-47.
7. Могилєвкіна І.А. Перинатальні інфекції (научно-доказательні підходи к оказанию помощи) [Текст] / И.А. Могилєвкіна, Н.В. Гребельная, Н.Я. Жилка // Мистецтво лікування. – 2006. – № 5-7. – С. 35-38.
8. Основы перинатологии [Текст]: учебник / Под ред. Н.П. Шабалова и Ю.В. Цвелева. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 2-е изд., перераб. и доп. – 576 с.
9. Гриноу А. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции [Текст] / Гриноу А., Осборн Д., Сазерленд Ш. – М.: Медицина, 2000. – 287 с.
10. Знаменська Т.К. Особливості імунної відповіді у новонароджених з вродженою пневмонією./ Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.М. Килимник, В.О. Счастлива// Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II - №2(4). – С. 18–22.

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ
ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ
С БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫМИ
МИКСТ-ИНФЕКЦИЯМИ**

Т.К.Знаменская, Л.И. Шевченко*, О.А. Лошак*,
А.А. Писарев*, Л.В. Языкова**, Т.В. Петрыцюк**

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)*,
Ужгородский Национальный Университет,
(г. Ужгород, Украина)****

Резюме. У статье представлены результаты применения препарата «Протефлазид» («Экофарм», Украина) у 40 новорожденных от матерей с бактериально-вирусной микст-инфекцией. Полученные данные доказали, что Протефлазид эффективен в лечении внутриутробной инфекции у новорожденных. Применение его вместе со стандартной терапией способствует уменьшению продолжительности пребывания детей в условиях отделений интенсивной терапии и снижению продолжительности проведения инвазивной искусственной вентиляции легких, снижению осложнений со стороны центральной нервной системы.

Ключевые слова: пбактериально-вирусная микст-инфекция, внутриутробное инфицирование, протефлазид.

**NEW WAYS OF TREATMENT
OF PERINATAL INFECTION IN NEWBORN
FROM MOTHERS
WITH BACTERIAL-VIRAL
MIXT-INFECTIONS**

T.K. Znamenskaya, L.I. Shevchenko*, O.O. Loshak*,
A. O. Pysariev*, L.V. Yazikova**, T.V. Petritsuyk**

**Si "Institute of Pediatrics, Obstetrics &
Gynecology NAMS of Ukraine"(Kiev, Ukraine)*
Uzhgorod National University,
(Uzhgorod, Ukraine)****

Summary. The results of application of medicine "Proteflazid" ("Ekofarm", Ukraine) in 40 newborn from mothers with a bacterial-viral mixt-infection are presented. Proteflazid is an effective means in treatment of perinatal infections in newborns. Setting of it both with standard therapy assists to reduce the duration of infant's stay in NICU, to cut terms of lungs artificial ventilation and to decrease of complications from the side of the central nervous system.

Keywords: newborns, bacterial-viral mixt-infection, perinatal infection, Proteflazid.

УДК: 616-053.32-085.375

*Г.В. Богданова, Л.А. Юсюк,
Ю.В. Тресницкая*

Сумская областная детская больница
(г. Сумы, Украина)

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА
«СИНАГИС» С ЦЕЛЬЮ
ПАССИВНОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ
У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В СУМСКОЙ
ОБЛАСТИ

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, респираторные инфекции, бронхолит, профилактика, диагностика, лечение, прогноз, недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, функция легких.

Резюме. Представлены данные об эффективности и безопасности применения препарата Синагис (паливизумаб) с целью пассивной иммунопрофилактики у 15 недоношенных детей (9 мальчиков и 6 девочек), родившихся в сроке гестации 25-31 неделя с массой тела 640–1600 г. в Сумской области. Синагис применялся у детей в возрасте от 2 недель до 11 месяцев. Среди иммунизированных младенцев в сезон заболеваемости РСВ не было зарегистрировано острой инфекции нижних дыхательных путей. Ранних побочных реакций на иммунизацию не выявлено ни у одного ребенка; в течение последующего месяца после введения препарата никто из родителей побочных явлений не отметил. Препарат паливизумаб показал высокую эффективность и безопасность при проведении пассивной иммунопрофилактики РСВ - инфекции у детей группы риска. Использование паливизумаба снижает показатели заболеваемости и смертности детей из группы риска, очевидна необходимость включения паливизумаба в протоколы МОЗ.

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция - острое заболевание, вызываемое респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), проявляющееся преимущественным поражением нижних дыхательных путей у новорождённых и детей раннего возраста с развитием бронхолита и/или пневмонии, а также невыраженной интоксикацией и ОРЗ у взрослых. Человек – единственный источник РСВ-инфекции [1]. Заболевший человек выделяет вирус с 3-го по 8-й день после заражения, у маленьких детей этот период может затягиваться до 3 недель.

Механизм РСВ передачи в основном воздушно-капельный. Входными воротами являются верхние дыхательные пути, а также слизистая оболочка глаз, меньшее значение имеет попадание вируса в полость рта. Вирус может быть занесен в глаза и нос руками, зараженными носовым секретом больного. Описаны случаи заражения через кожу, а также при почечной трансплантации [1].

Заболевание отличается высокой контагиозностью, часто встречаются внутрибольничные вспышки, источниками которых могут быть больные и медицинский персонал. Особенно часто такие эпидемии возникают в отделениях новорожденных, в соматических отделениях для детей младшего возраста [2].

По данным ВОЗ, респираторно-синцитиальная инфекция является причиной острой инфекции нижних дыхательных путей у детей 1-го года жизни более, чем в 80% случаев [2]. При первичном контакте с вирусом заболевают 100% инфицированных младенцев, при повторном — около 80%. Таким образом, на 2-м году жизни практически все дети оказываются инфицированными [3].

Отсутствие стойкого иммунитета после перенесенной РСВ-инфекции обуславливает ежегодные сезонные (ноябрь - март) подъемы заболеваемости с регистрацией наибольшего числа случаев среди детей 1-го года жизни (первичное инфицирование).

Факторы риска тяжелого течения РСВ-инфекции: недоношенность (младенцы со сроком гестации менее 35 недель), хронические заболевания легких (бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз), гемодинамически значимые пороки сердца, иммунодефицит и т.п. [4].

Осложнениями РСВ - инфекции у детей из группы риска являются апное, дыхательная недостаточность, гипоксия. Недоношенные младенцы, заболевшие РСВ-инфекцией, в 3 раза чаще нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких, чем доношенные дети; летальность среди недоношенных, госпитализированных по по-

Таблица 1

Сводные данные исследований и выводов Американской Академии Педиатрии (ААП) и Руководства Межвузовской Сети Шотландии (РМСШ) по вопросам современного лечения бронхолитита с позиций доказательной медицины[6]

Современные методы лечения бронхолитита с позиций доказательной базы	ААП (эффективность с позиций доказательной базы)	РМСШ (эффективность с позиций доказательной базы)
Ингаляции сальбутамола	нет	нет
Ингаляции адреналина	нет	нет
Ингаляции ипратропия бромид	нет	нет
Системные ГКС	нет	нет
Ингаляции ГКС	нет	нет
Ингаляции рибавирина	нет	нет
Антибиотики	нет	нет
Оксигенотерапия	да, при SaO ₂ <90%	да, при SaO ₂ <90%
Санация верхних дыхательных путей	да	да
Физиотерапия	нет	нет

воду РСВ-инфекции, в 6 раз выше, чем среди доношенных [5].

Лечение РСВ-инфекции, например, бронхолитита, носит симптоматический характер. Специфической терапии против РСВ-инфекции на сегодняшний день в мире нет, а большинство используемых симптоматических методик не имеют доказательной базы.

Приведенные в таблице результаты исследований подтверждают неэффективность современной терапии бронхолититов.

Таким образом, вопрос о предупреждении за болеваний, вызываемых РСВ, является одним из актуальных в современной медицине, особенно в неонатологии и педиатрии.

Общие методы профилактики РСВ-инфекции включают кормление младенца грудью, мытье рук, ограничение пребывания ребенка из группы риска в многолюдных помещениях в период сезона РСВ-инфекции, защита ребенка от сигаретного дыма[7].

Единственным современным специфическим методом предупреждения развития РСВ-инфекции является пассивная иммунизация с доказанной эффективностью препаратом паливизумаб «Synagis» производства

Abbott Laboratories (Швейцария). Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1K, к антигенной детерминанте (эпитопу) в антигенном локусе А- гибридного белка респираторно-синцитиального вируса. Паливизумаб оказывает выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов РСВ подтипов А и В. В исследованиях по профилактике РСВ-инфекции у недоношенных детей и детей с бронхо-легочной дисплазией средний период полувыведения паливизумаба составлял 20 дней, а ежемесячные внутримышечные дозы 15 мг/1 кг обеспечивают среднюю 30-ти дневную концентрацию активного вещества в сыворотке крови около 40 мкг/мл после первой инъекции, 60 мкг/мл после второй инъекции и, приблизительно, 70 мкг/мл после третьей и четвертой инъекций.[8].

Под наблюдением в Сумской областной детской клинической больнице (СОДКБ) на базе отделения новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) находились 15 детей (9 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 2 недель до 11 месяцев, которые родились в сроке гестации 25-31 неделя с массой тела 640–1600 г. (таб. 2 и 3). Все дети

Таблица 2

Распределение детей по сроку гестации и массе тела при рождении

Группы детей	Срок гестации			Масса тела при рождении		
	25-27недель	28-29недель	30-31 неделя	ЭНМТ	ОНМТ	ММТ
Дети без БЛД/ВПС	-	3	1	-	4	-
Дети с БЛД	8	2	-	5	5	-
Дети с ВПС	-	-	1	-	-	-
Всего	8	5	2	5	9	1

представленной группы получили Синагис.

Все дети имели церебральную патологию разной степени тяжести. Респираторную поддержку в виде ИВЛ продолжительностью от 5 дней до 1 месяца получали 100%

младенцев. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) развилась у 10 (66,675%) детей; у 2 (13,5%) детей - ретинопатия недоношенных, не требующая лазерной коагуляции. Исследуемые недоношенные дети (все относятся к группе

Таблица 3

Возраст детей на момент проведения первой иммунизации паливизумабом

Группы	10 дней-1 мес	1 мес 1 день-3 мес	3 мес 1 день- 6 мес	6 мес 1 день-9 мес
1	2	2	-	-
2	3	4	-	3
3	1	-	-	-

Таблица 4

Виды респираторной поддержки на момент проведения первичной

Группы детей	ИВЛ	НСРАР	O ₂ через маску
Дети с БЛД	3	1	3
Дети с ВПС			1
Всего	3	1	4

риска по тяжелому течению РСВ-инфекции) были условно разделены на 3 группы: 1 группа – 4 (27%) недоношенных ребенка со сроком гестации < 32 недель без бронхолегочной дисплазии; 2 группа - пациенты с бронхолегочной дисплазией - 10 (66,6%) детей, 3 группа – 1 (6,66%) ребенок с врожденным пороком сердца (атрезия легочной артерии, III-IV тип), СН IIА.

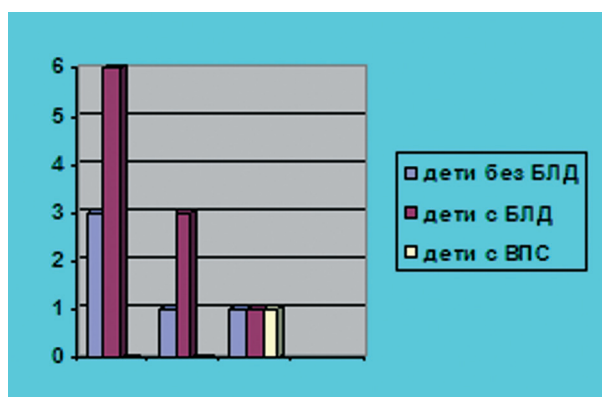


Рис 1. Кратность иммунизаций у групп исследуемых детей

3-им детям из группы 2 на момент проведения иммунизации было 8 месяцев и они имели в анамнезе эпизоды тяжелой ОРВИ с бронхообструкцией. Один ребенок с тяжелой формой бронхолегочной дисплазии перенес внегоспитальную пневмонию – лечение в инфекционном отделении.

Некоторым детям иммунизацию начинали проводить еще в отделении интенсивной тера-

пии, когда дети находились на ИВЛ или НСРАР.

Недоношенные дети из группы без БЛД не получали респираторной поддержки на момент иммунизации.

Иммунизацию начали проводить 9 детям в декабре (было введено 4 инъекции), 4 детям - в феврале (введено 2 инъекции), 2 – в марте (1 инъекция).

При проведении иммунизации предпочтение отдавалось группе детей с бронхолегочной дисплазией, так как эти младенцы наиболее уязвимы в отношении РСВ-инфекции.

Синагис вводился согласно инструкции к применению в период сезонности внутримышечно в наружную боковую треть бедра; разовая доза составляла 15мг/кг, препарат вводился с интервалом от 26-30 дней [8]. Иммунизация проводилась на базе отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, а также в отделении интенсивной терапии новорожденных. Перед манипуляцией родители давали письменное согласие на проведение иммунизации. Для повторных инъекций препарата родители с детьми приглашались в отделение. Ранних побочных реакций на иммунизацию не выявлено ни у одного ребенка; в течение последующего месяца после введения препарата контакт с родителями детей осуществлялся по мобильной связи - никто из родителей побочных явлений не отметил. Для обеспечения явки детей на иммунизацию после выписки нами были разработаны информационные письма для районных педиатров. Матерям выдавались

памятки, содержащие информацию об РСВ-инфекции и препарате Синагис.

Результаты иммунизации – среди иммунизированных младенцев в сезон заболеваемости РСВ не было зарегистрировано острой инфекции нижних дыхательных путей!

Выводы:

1. Инфекционно-гигиенические мероприятия также способствовать профилактике нозо-

комиальных инфекций.

2. Препарат паливизумаб для проведения пассивной иммунопрофилактики РСВ - инфекции у детей группы риска показал высокую эффективность и безопасность.

3. Использование паливизумаба снижает показатели заболеваемости и смертности детей из группы риска, очевидна необходимость включения препарата паливизумаб в протоколы МОЗ.

Литература

1. Медицинская микробиология (под ред. В.И. Покровского и О.К. Поздеева). М.: Гэотар Медицина, 1998.
2. Шунько Є.Є., Лакша О.Т., Жовнір В.А., Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Профілактика респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції у дітей груп високого ризику(№.291-2011).
3. Wright M./Pediatric Pulmonogy, 2011, 46, 324-347
4. Robinson R/ Health-Syst Pharm,65(1),Suppl 8, S1-S24.
5. Знаменська Т.К., Жданович О.І., Коломійченко Т.В.Респіраторно- синцитіальна вірусна інфекція у новонароджених Неонатологія, хірургія та -а медицина Т. II, № 4(6), 2012
6. Everar M.L. Pediatr Clin N Am,2009;56:119-133.
7. Овсянников Д.Ю.Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни.автореферат дис.докт.мед.наук Москва,2010 с 48.
7. Корсунский А.А.Овсянников Д.Ю.Дегтярев Д.Н.Яковлева И.Н.Дегтярева Е.А.Бокерия Е.Л.Кешишян Е.С.Шамшева О.В.Павлова Е.С.Кршеминская И.В.Игитян З.С.МархулияХ.М.Балашова Е.Д.Алямовская Г.А.Миронюк О.В.Потапова О.В.. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения: первые результаты реализации Московской программы Педиатрическая фармакология 2012.-N 3.-С.22-30
8. Інструкція к применению (затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я від 05.03.2010№ 197) .
9. Boyce T. G., Mellen B. G., Mitchel E. F., Jr. et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. J. Pediatr., 2000. P. 137 (6), 865—870.
10. Navas L., Wang E., de Carvalho V., et al. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high- risk population of Canadian children. J. Pediatr., 1992. P. 121, 348—353.
11. Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO // Ped. Resp. Rev. 2009. P. 1 (10), 26—28.
12. Simon A., Ammann R. A., Wilkesmann A. et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalised premature infants: results from a prospective German multicentre database. Eur. J. Pediatr., 2007. P. 166, 1273—1283.

**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ
СИНАГІС З МЕТОЮ ПАСИВНОЇ
ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ У НЕДОНОШЕНИХ
ДІТЕЙ В СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Г.В. Богданова, Л.А.Юсюк, Ю.В. Тресницька

**Сумська обласна дитяча лікарня
(м.Суми, Україна)**

Резюме. Представлені дані щодо ефективності й безпеки застосування препарату Синагіс (палівізумаб) з метою пасивної імунопрофілактики у 15 недоношених дітей (9 хлопчиків і 6 дівчаток), що народилися в терміні гестації 25-31 тиждень з масою тіла 640-1600 г. у Сумській області. Синагіс застосовували в дітей у віці від 2-х тижнів до 11 місяців. Серед імунізованих немовлят у сезон захворюваності РСВ не було зареєстровано випадків гострої інфекції нижніх дихальних шляхів. Ранніх побічних явищ на імунізацію не виявлено у жодної дитини; протягом наступного місяця після введення препарату жоден з батьків побічних явищ не відмітив. Препарат палівізумаб показав високу ефективність та безпеку при проведенні пасивної імунопрофілактики РСВ-інфекції у дітей групи ризику. Застосування палівізумабу знижує показники захворюваності та смертності дітей з групи ризику, очевидна необхідність включення палівізумабу в протоколи МОЗ.

Ключові слова: респіраторно-синцитіальний вірус, респіраторні інфекції, бронхіоліт, профілактика, діагностика, лікування, прогноз, недоношені діти, бронхолегенева дисплазія, функція легенів.

**EXPERIENCE OF SYNAGIS USE
FOR PASSIVE IMMUNIZATION
OF PREMATURE INFANTS
IN SUMY REGION**

G.V. Bogdanova, L.A. Yusyuk, Y.V. Tresnytska

**Sumy Oblast Children's Hospital
(Sumy, Ukraine)**

Summary. Data of efficacy and safety of Synagis (palivizumab) used for passive immunization in 15 premature babies (9 boys and 6 girls), who were born in the term of gestation 25-31 week with weight 640–1600 g. in Sumy region are presented. Synagis was injected in infants at age from 2 weeks to 11 months. Among the immunized babies there were no acute infections of lower respiratory tracts in RSV season. Early adverse reactions on immunization were not observed in any child; during a month follow up nobody of parents noticed adverse effects. Palivizumab showed high efficacy and safety for RSV passive immunoprophylaxis in infants with high risk of severe RSV disease. Palivizumab decreases morbidity and mortality in high risk children, it is should be included in the protocols of MoH.

Keywords: respiratory syncytial virus, respiratory infections, bronchiolitis, prevention, diagnosis, treatment, prognosis, preterm infants, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary function.

УДК: 616-053.31-003.96-085.371

О.О.Лошак**, Л.В.Язикова**,
О.О.Язиков**, Т.В.Петрицюк**

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОБІОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЯК ЗАСІБ АДАПТАЦІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД ЖІНОК З БАКТЕРІАЛЬНО-ВІРУСНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ

ДУ «Інститут педіатрії акушерства та гінекології
НАМН України» (м.Київ, Україна)*,
Ужгородський Національний Університет
(м.Ужгород, Україна)**

Ключові слова: новонароджений, алергія, дисбіоз, пробіотик, мікст-інфекції.

Резюме. В статті представлені результати дослідження ефективності призначення пробіотика ЛактомунTM вагітним з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями та їх новонародженим дітям з метою профілактики дисбіозу кишечника у немовлят. Доведено його високу ефективність під час вагітності, про що свідчить зниження частоти передчасних пологів, передчасного розриву навколоплідних оболонок, розвитку хоріоамніоніту та внутрішньо-утробного інфікування у новонароджених. Профілактичне призначення пробіотика ЛактомунTM новонародженим від матерів із бактеріально-вірусними мікст-інфекціями сприяє оптимальному становленню мікробіоценозу, запобігає розвитку дисбіозу, інфекційних ускладнень та зменшує ризик виникнення атопій у дітей раннього віку.

Вступ

Вивчення мікробної ендоекології людини стає дедалі більш актуальним напрямком медичної галузі. Такий інтерес до дослідження мікробіоценозу обумовлений тим, що вплив багатьох факторів навколишнього середовища призводить до зміни в системі взаємовідносин між організмом «господаря» та його мікробіотою, що, в свою чергу, може слугувати пусковим механізмом до розвитку різноманітних патологічних процесів [1].

Історія вивчення даного питання налічує понад 100 років. Ще в квітні 1873 року на засіданні Французької медичної академії Луї Пастер вперше ствердив, що між захворюванням та наявністю мікроорганізмів у людському організмі існує тісний взаємозв'язок. У другій половині XIX та на початку XX століття завдяки науковим досягненням Пастера, Коха, Ерліха та інших мікробіологів було встановлено, що багато захворювань, що мають здатність легко поширюватись, викликаються певними мікроорганізмами – збудниками інфекцій. В 1907 році російський вчений І.І.Мечніков висунув гіпотезу, що причиною виникнення певних хвороб є загальна дія на клітини та тканини людського організму різноманітних токсинів та метаболітів, що продукуються мікроорганізмами. Відомий мікробіолог заявляв, що бактерії, які заселяють шкіру, слизові, насамперед шлунково-кишко-

вий тракт, виділяють корисні та шкідливі речовини, які, діючи на наш організм, можуть викликати захворювання, або забезпечити організму чудове самопочуття.

Надзвичайно глибоким для усвідомлення значення мікробіоти у розвитку патологічних станів макроорганізму є висловлювання професора Ашота Хачатаряна: «Ми подібні до дерева, тільки корені його знаходяться всередині організму, в кишечнику. Від того, які «добрива» туди потрапляють, і залежить, яким буде весь організм, все дерево – зеленим, квітучим, чи хворим, з пожовклим тьмяним листям. Ні одному садівнику не приходить в голову реанімувати загибле листя, він спочатку підживлює ґрунт. Лікарі ж часто намагаються лікувати «листя», а не «кореневу» причину захворювання».

Термін «дисбактеріоз» був впроваджений в наукову літературу в 1916 році німецьким лікарем А.Нісселе для визначення змін мікрофлори в організмі під впливом різноманітних факторів.

Даний термін у наш час не використовується, оскільки вважається застарілим, та таким, що не відображає глибину патологічних змін мікробіоти людини [8]. Тому все частіше у повсякденній лікарській практиці застосовується термін «дисбіоз» – клініко-лабораторний синдром, пов'язаний зі змінами кількісного та/або якісного складу мікрофлори кишків-

ника з подальшим розвитком метаболічних та імунологічних порушень з можливим розвитком шлунково-кишкових розладів [6]. Це стан мікробної екологічної системи, коли спостерігається одночасне порушення функцій та механізмів взаємодії її ключових компонентів: макроорганізму та індигенної мікробіоти, асоційованої зі слизовими оболонками порожнинних органів та шкірними покривами [8].

Протягом останніх років спостерігається неухильний ріст дисбіозів кишківника, що обумовлено підсиленням негативної дії хімічних факторів, погіршенням екологічної ситуації, підвищенням радіаційного фону, збільшенням стресових впливів, масовим, безконтрольним застосуванням антибіотиків та хімотерапевтичних препаратів, а також неповноцінним харчуванням.

З дисбіозом пов'язують розвиток багатьох патологічних станів та захворювань: хвороб органів травлення, гнійно-запальних захворювань, імунологічних та алергічних захворювань, хвороб, пов'язаних з порушеннями метаболізму. Саме тому дедалі більшу увагу вчені приділяють становленню нормальної мікробіоти у період новонародженості, адже за умови нормального первинного формування мікробної екологічної системи, вона є досить стабільною та стійкою до дії багатьох факторів впродовж всього життя [5].

Становлення мікробіоценозу у немовлят починається після розриву навколоплодових оболонок та при проходженні через родові шляхи матері, де організм дитини колонізується мікрофлорою матері, передусім, лактобацилами піхви. Далі в процесі формування біоценозу новонароджений колонізується лакто- і біфідобактеріями та умовно-патогенною мікрофлорою матері, інших членів родини, навколишнього середовища, медичного персоналу [2]. Первинна бактеріальна колонізація є фізіологічним процесом та має безпосередній зв'язок з джерелами нормальної мікрофлори. Основним таким джерелом повинна бути мати дитини, мікробіота якої споріднена до організму новонародженого в антигенному відношенні, контролюється імунною системою і забезпечує колонізаційну резистентність проти патогенної мікрофлори [7].

Останнім часом зросла кількість вагітних з групи перинатального ризику (хронічні інфекційно-запальні процеси, антибіотикотерапія під час вагітності, урогенітальні інфекції (в тому числі мікст-інфекції), загрози переривання вагітності, звичне невиношування, безсимптомна бактеріурія, тощо), у яких від-

мічається порушення мікробіоценозу вагіни. Бактеріальний вагіноз не має яскраво вираженої клінічної картини і у 50% жінок протікає безсимптомно. Піхвові виділення, які є основним клінічним проявом захворювання, характерні для десятків інших патологічних процесів. За даними деяких авторів, бактеріальний вагіноз виявляється у 21-33% жінок дітородного віку, у 10-30% вагітних, у 24-40% жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, у 35% пацієнток із запальними захворюваннями органів малого тазу [4]. Бактеріальний вагіноз та бактеріально-вірусні мікст-інфекції завжди асоціюються з дисбіозом кишківника. Порушення мікроекологічної системи у вагітної та роділлі призводить до порушення становлення мікробіоти у новонародженого. Саме цей факт диктує актуальність питання корекції дисбіотичних розладів під час вагітності [3].

Одна з перших наукових праць з вивчення клінічного ефекту корекції дисбіозу довела, що призначення пробіотиків вагітним та новонародженим суттєво знижує ризик ранніх atopічних захворювань у дітей 1-го року життя [9].

Метою роботи було вивчення ефективності застосування пробіотика Лактомун™ вагітним з бактеріальним вагінозом та мікст-інфекціями та їх новонародженим дітям з метою профілактики дисбіозу кишечника у немовлят.

Матеріали та методи дослідження

Проводилось бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження піхвового вмісту у вагітних, клінічного стану новонароджених та мікробіоценозу їх кишківника, імунологічні дослідження.

Обстежено 146 вагітних із бактеріальним вагінозом та мікст-інфекціями. Вік жінок складав від 18 до 35 років, термін гестації - 34-36 тижнів.

Проводили мікроскопію вагінальних мазків та бактеріологічне дослідження.

Аналізувався перебіг пологів та післяпологового періоду, оцінювався стан новонароджених. У віці 1 місяця всім немовлятам проводилось визначення секреторного імуноглобуліну А у слині та бактеріологічні дослідження випорожнень (дослідження sIgA проводили методом імуноферментного аналізу у медичній лабораторії «Діла»).

З метою оцінки запропонованого методу корекції дисбіотичних порушень всіх вагітних було розподілено на 3 групи. До I групи уві-

йшли 50 вагітних, яким призначався Лактомун™ протягом 4 тижнів до пологів. II група включала 50 вагітних, що аналогічно I групі отримували Лактомун™, а їх новонародженим призначався Лактомун™ на протязі 2 тижнів після пологів. Контрольну групу склали 46 вагітних, яким не проводилась профілактична про біотична корекція.

Ефективність лікування оцінювали на основі клініко-бактеріологічного обстеження.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми (Excel Microsoft Office). У роботі був прийнятий ме-

тод достовірності $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Бактеріологічний аналіз показав у вагітних всіх груп наявність лактобактерій у піхвових виділеннях у концентрації 10^4 і менше КУО/мл. Найчастіше виділялись *E. Colli* (у 22%), *G. vaginalis* (у 19%), *Staph. epidermidis* (у 10%), та мікст-форми (у 49%).

При аналізі перебігу пологів виявлено, що у вагітних з I та II групи, яким призначався Лактомун™ вірогідно рідше мали місце передчасні пологи (у 4% та 6% випадків відповідно), тоді як у пацієток контрольної групи

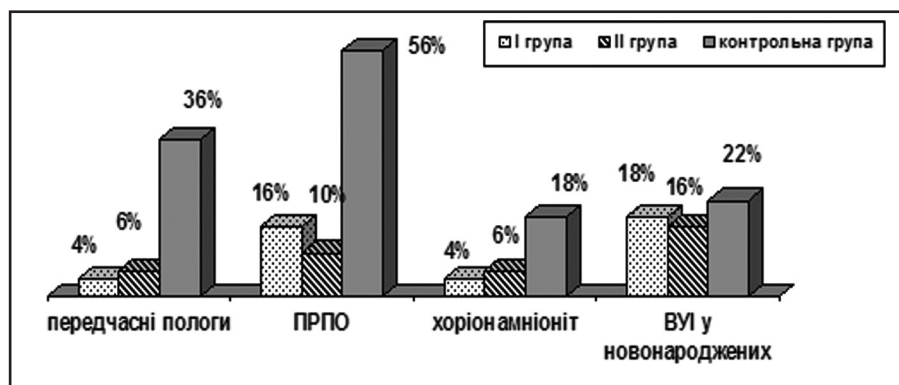


Рис 1. Перебіг пологів у обстежених жінок

вони відмічались у 36%.

У 56% жінок контрольної групи спостерігався передчасний розрив плідних оболонок (проти 16% у I групі та 10% у II групі).

Отримані дані підтверджують патогенетичний механізм передчасних пологів при бактеріальному вагінозі та мікст-інфекціях, який полягає в тому, що багато БВ-асоційованих мікроорганізмів виробляють різні протеази, які можуть руйнувати певні типи колагену, який складає каркас сполучної тканини і визначає

міцність і еластичність плідних оболонок. Серед протеаз необхідно відзначити муциназу і Ig A-протеазу, які гідролізують відповідно цервікальний слиз і Ig A слизових оболонок - головних елементів захисту нижнього відділу статевих шляхів.

Із інфекціями статевих органів пов'язаний розвиток хоріоамніоніту. Його частота у I групі становила 4%, у II групі - 6%, а в контрольній - 18%, що відповідає даним літератури [4].

Хоріоамніоніт зустрічався значно часті-

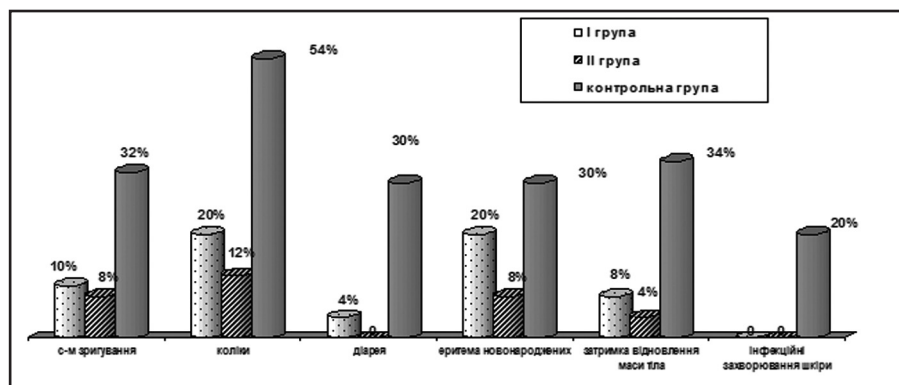


Рис 2. Перебіг раннього періоду адаптації у обстежених новонароджених

ше у породіль, які не отримували корекцію дисбіозу, що підвищувало ризик виникнення післяродових гнійно-септичних ускладнень.

Передчасний розрив навколоплідних оболонок і висока концентрація бактерій у піхві при бактеріальному вагінозі та мікст-інфекціях у жінок зумовлює зростання ризику інфікування плода. Як показали наші дослідження, внутрішньоутробне інфікування значно рідше зустрічалось у немовлят, матері яких отримували Лактомун™ перед пологами (18% та 16% у I та II групах проти 22,0% у контрольній групі).

З метою оцінки запропонованого методу корекції дисбіозу проводився аналіз перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації.

В контрольній групі немовлят, матері яких не отримували пробіотик значно частіше діагностувався синдром зригування (32,0%), еритема новонароджених (30,0%) та інфекційні захворювання шкіри (20,0%), у більшості випадків мали місце коліки (54,0%) та діарея (30,0%), що відповідно, призводило до затримки у відновленні маси тіла (яка спостерігалась у 34,0% відсотків новонароджених).

Усі згадані дезадаптаційні симптоми спостерігались вірогідно рідше у I та II групах дітей.

У віці 1 місяць усім дітям були проведені бактеріологічні дослідження стільця (рис.3).

В результаті цих досліджень було встановлено, що частота виявлення біфідобактерій у

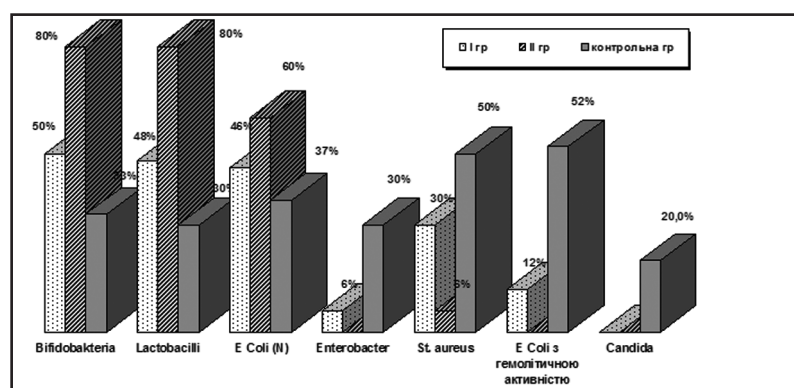


Рис 3. Склад мікробіоти у дітей у віці 1 місяць

кількості більше 107 КОЕ/г становила 50,0% у дітей I групи, 80% - другої групи та 33% у малюків контрольної групи. Аналогічно й нормальна кількість лактобацил (більше 107 КОЕ/г) спостерігалась частіше у групі дітей, матері яких отримували Лактомун™ перед пологами, особливо у II групі (з профілактичним призначенням пробіотику новонародженим). Повноцінна у ферментативному відношенні кишкова паличка частіше виділялась у I та II групі.

Виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів найрідше зустрічалось у групі дітей, матері яких отримали пробіотик перед пологами та у періоді новонародженості малюкам був призначений Лактомун™ (p<0,05).

Біфідобактерії беруть активну участь у фор-

муванні імунологічної реактивності шляхом стимуляції лімфоїдного апарату, синтезу імуноглобулінів, сприяючи збільшенню рівня пропердину та комплементу. У випадках порушення мікроекології, при недостатності біфідобактерій відбувається підвищення проникності епітеліального бар'єру кишечника для харчових молекул та знижується рівень секреторного IgA, що в свою чергу сприяє виникненню atopії. Доведено зв'язок між складом мікрофлори та зрілістю імунної відповіді у дітей, оскільки її реалізація обумовлена впливом мікробіоти на диференціювання Т-лімфоцитів у Пейєрових пляшках. У свою чергу, призначення пробіотиків призводить до переключення Th2 на Th1-імунну відповідь, що викликає підсилення протиінфекційного іму-

Таблиця 1

Імунологічні показники у обстежених дітей

Показник	Норма	I група	II група	Контрольна група
sIgA, г/л	0,4-0,6	0,22±0,03*	0,45±0,06*#	0,01±0,002

Примітки: * - різниця достовірна відносно показника контрольної групи (p<0,05);
- різниця достовірна відносно показника новонароджених I групи (p<0,05).

нітету та сприяє профілактиці atopії (табл. 1).

У результаті наших досліджень виявлено достовірно вищий рівень sIgA у дітей I групи по відношенню до контрольної, та найвищий рівень sIgA у II групі малюків (табл. 1).

Спостереження показали, що atopічні захворювання зустрічались у 12% дітей I групи, у 6% малюків II групи та у 20% немовлят контрольної групи (рис. 4).

Слід зазначити, що побічних дій пробіотику Лактомун™ у вагітних та новонароджених

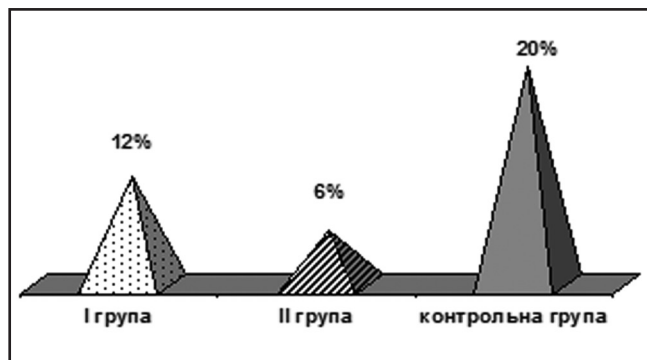


Рис 4. Частота atopій у обстежених дітей

Література

1. Булатова Е.М. Значение кишечной микрофлоры и пробиотиков для формирования иммунного ответа и здоровья ребенка / Е.М. Булатова, Н.М. Богданова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. - №6. - С.37-42.
2. Коржинський Ю.С. Вплив внутрішньоутробного інфікування на формування кишкової мікрофлори новонароджених дітей / Ю.С. Коржинський, Л.М. Куновська, О.С. Мальків // Здоров'я України – 2008. - №18/1 – с.60-61.
3. Лакуста Н.М. Терапія бактеріального вагінозу у вагітних / Н.М. Лакуста, А.В. Семеняк, Л.В. Бегаль // Буковинський медичний вісник – 2008. – том 12 № 2 – с.3-4.
4. Спиридонова Н.В. Дифференційований підхід к терапії пациенток с бактеріальним вагінозом / Н.В. Спиридонова, Е.А. Махлина, М.В. Буданова, Е.В. Меладзе // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2010. – Т.9, №2 – с.21-24.
5. Шадрін О. Г. Особливості біоценозу кишечника та його корекція у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, С. В. Дюкарева, Н.Ф. Чернеча // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1(30). – С. 235–237.
6. Шевяков М.А. Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы // Лечащий врач. – 2007. - №6 – С.92-95.
7. Шунько Є.Є. Сучасні підходи до профілактики та лікування бактеріальних інфекцій у новонароджених / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова, О.О.Костюк, О.Т. Лакша // Методичні рекомендації. – Київ, 2008 рік.
8. Яновский Д.С. Место дисбиоза в патологии человека / Д.С. Яновский, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2010. - №1(29). – С.154-167.
9. Kalliomaki M. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial / M. Kalliomaki et. al. //Lancet. 2001; 357: 1076–1079.

не відмічалось.

Висновки

- Призначення пробіотику Лактомун™ протягом 4 тижнів до пологів жінкам із діагностованим бактеріальним вагінозом та мікст інфекціями значно знижує частоту передчасних пологів, передчасного розриву навколоплідних оболонок, розвиток хоріоамніоніту та внутрішньоутробного інфікування у новонароджених.

- Профілактичне призначення пробіотику Лактомун™ новонародженим від матерів з ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом сприяє оптимальному становленню мікробіоценозу, запобігає розвитку дисбіозу, інфекційних ускладнень та зменшує ризик виникнення atopій у дітей раннього віку.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
КАК СПОСОБ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ
ОТ ЖЕНЩИН С БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫМИ
МИКСТ ИНФЕКЦИЯМИ**

*О.О.Лошак***, *Л.В.Языкова***, *О.О.Языков***,
*Т.В.Петрицюк***

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»*
Ужгородский Национальный университет
(г.Ужгород, Украина)

Резюме. В статье представлены результаты исследования эффективности назначения пробиотика Лактомун™ беременным с бактериально-вирусными микст-инфекциями, а также их новорожденным детям с целью профилактики дисбиоза кишечника у младенцев. Доказано его высокую эффективность во время беременности, о чем свидетельствует снижение частоты преждевременных родов, преждевременного разрыва околоплодных оболочек, развития хориоамнионита и внутриутробного инфицирования новорожденных. Профилактическое назначение пробиотика новорожденным от матерей с бактериально-вирусными микст-инфекциями способствует оптимальному становлению микробиоценоза, препятствует развитию дисбиоза, инфекционных осложнений и снижает риск возникновения атопий у детей раннего возраста.

Ключевые слова: новорожденный, аллергия, дисбиоз, пробиотик, микст-инфекции.

**THE EFFICACY OF PROBIOTIC THERAPY AS
A WAY OF ADAPTATION OF NEWBORNS FROM
WOMEN OF BACTERIAL AND VIRAL
MIXT-INFECTION**

*O.O. Loshak***, *L.V. Yazikova***, *O.O. Yazikov***,
*T.V. Petritsuyk***

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology of NAMS of Ukraine»*
Uzhgorod National University
(Uzhgorod, Ukraine)**

Summary. In article results of research of efficacy of appointment of a probiotics of Laktomun™ in pregnant women with mikst-infections and to their newborn children for the purpose of preventive maintenance disbiosis intestines at babies are presented. Its high efficiency during pregnancy is proved; decrease in frequency of premature birth, premature rupture fetal membrans, development chorionamnionitis and a pre-natal infection of newborns testifies about it. Preventive appointment of probiotics to newborns from mothers with bacterial vagina inflammation promotes optimum formation of a microbiocenosis, interferes with development disbiosis, infectious complications and reduces risk of allergy in children of early age.

Keywords: the newborn, an allergy, disbiosis, probiotics, mixt-infections.

ДИСКУСІЙНИЙ КЛУБ

УДК: 616-053.37:618.46.618.36.616-035.2

О.О. РізаХарківський національний медичний
університет МОЗ України
(м.Харків, Україна)**ВІДКРИТІ ПИТАННЯ КАТАМНЕСТИЧНОГО
СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА НОВОНАРОДЖЕ-
НИМИ ГРУП РИЗИКУ. ЧАСТИНА I****Ключові слова:** новонароджені груп ризику,
катамнестичне спостереження.**Резюме.** *Короткострокові результати виживання або відсутність порушень здоров'я в ранньому дитинстві не є достатніми для оцінки та прогнозування стану новонароджених груп ризику. Довгострокове подальше спостереження покращить розуміння зв'язку між факторами ризику, типами лікування та розвитком дитини. Ідентифіковані різноманітні фактори ризику для несприятливих результатів розвитку у новонароджених, які повинні бути обговорені з батьками та задокументовані. Система катамнестичного спостереження за новонародженими груп ризику вимагає тісної командної роботи фахівців, членів родини, передбачає створення єдиної національної бази даних.*

Аналіз практик перинатального догляду довів, що короткострокові результати виживання або відсутність порушень в неонатальному періоді у немовлят не є достатніми для оцінки ефективності та безпеки лікування [1]. Більш того, сучасні методи лікування та виходжування новонароджених ставлять питання довгострокового подальшого спостереження за дітьми, яке покращить розуміння зв'язку між факторами ризику, типами лікування та довгостроковими наслідками [2, 3].

На теперішній час у суспільстві покращується обізнаність про важливість вивчення та моніторингу довгострокових результатів у визначенні оптимальності втручань, рекомендованого подальшого лікування, а не тільки виживання або короткострокові медичні результати при виходжуванні новонароджених груп ризику [4]. В багатьох медичних закладах країни, що надають медичну допомогу новонародженим, поступово впроваджується так званий «розвитковий догляд», який базується на мінімізації стресового впливу середовища та активного втручання медичних працівників та членів родини у розвиток дитини, особливо в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених. Низка систематичних оглядів показали варіабельні короткострокові покращення розвиткового догляду у дітей на першому році життя [5, 6]. Але дотепер існує більш широке визнання потенційного розриву між перинатальними наслідками та довгостроковими результатами, бракує інформації, підкріпленої доказами, стосовно ускладнень

у новонароджених групи ризику та більшості лікувань, застосованих у неонатальному періоді [7, 8]. Так, у США, незважаючи на значну частоту виживання передчасно народжених дітей ще з 1990-х років, частота інвалідизуючих станів залишається на рівні 50% внаслідок затримки моторних, когнітивних та поведінкових розладів (9,10), а у 5-15% дітей призводить до розвитку дитячого церебрального паралічу [11, 12]. На сторінках Кохранівської бази даних представлено огляд, який порівнює віддалені наслідки у новонароджених груп ризику по затримці розвитку при застосуванні різних тактик, а саме, стандартної системи катамнестичного догляду (follow-up) та системи раннього втручання. Накопичені на сьогодні дані свідчать, що програми раннього втручання мають позитивний вплив на когнітивний та моторний розвиток передчасно народжених дітей у переддошкільному віці [13].

Досвід розвитку системи катамнестичного спостереження з інтеграцією у послугу раннього втручання та дворічний катамнез за 93-а дітьми з ЕММТ та ДММТ при народженні, представлений нашими колегами з Республіки Молдова, довів, що у 21,5% дітей виявлені неврологічні порушення - від мінімальних до грубих. Затримка розвитку характеризувалася порушеннями становлення мови (21,4%), когнітивного розвитку (14,9%) та розвитку моторних функцій (13,9%) [14].

Раннє втручання в процеси розвитку дитини має за мету покращення всіх функціо-

нальних наслідків у дітей. Завдяки комплексу біологічних, медичних та середовищних складових, які впливають на розвиток дитини, раннє втручання може включати комплекс різних компонентів, сервісів та дисциплін [15]. Раннє втручання – це система міждисциплінарної сімейно-центрованої комплексної допомоги родині з дитиною раннього віку (від народження до 3 років) з порушеннями здоров'я та розвитку, яка передбачає абілітаційну та реабілітаційну роботу, спрямовану на розвиток дитини та нормалізацію та підвищення якості життя родини. Дана система послуг має виражену профілактичну спрямованість щодо попередження прогресування порушень у дітей, інвалідизації та інституалізації, сприяє розвитку дитини, допомагає дитині та батькам адаптуватися до життя в суспільстві. су біологічних, медичних та середовищних складових, які впливають на розвиток дитини, раннє втручання може включати комплекс

Чим відрізняється раннє втручання від інших реабілітаційних систем? По-перше, це надання комплексної допомоги дитині за участю команди спеціалістів (педіатра, невролога, психолога, логопеда, фізичного реабілітолога), яка надається починаючи з народження, по-друге, система спрямована на батьків та передбачає безперервний психологічний супровід у зв'язку зі стресом, спричиненим народженням «особливої» дитини, по-третє, послуга має бути розміщеною в громаді та наближеною до родин та дітей з метою забезпечення її доступності. Раннє втручання також передбачає надання допомоги дітям незалежно від діагнозу та дітям груп ризику в тісному партнерстві між фахівцями та батьками з метою здійснення програми, спрямованої на розвиток дитини «сім разів на тиждень та триста шістьдесят днів на рік» [16, 17, 18].

Дана стаття представляється в розділ «Дискусійний клуб» з метою оцінити процеси катamnестичного спостереження за новонародженими груп ризику та заохотити фахівців прийняти участь в обговоренні, створенні та удосконаленні системи катamnестичного спостереження за новонародженими групи ризику в Україні. Отже, завданнями катamnестичного спостереження за новонародженими груп ризику затримки розвитку є декілька основних складових, обговорення яких ми передбачаємо в подальшому на сторінках видання:

1. Моніторинг соматичних порушень (слухових, зорових, дихальної системи, органів травлення).

2. Раннє виявлення можливих порушень розвитку (рухова спроможність, слух, зір, сон та пильнування, увага, мова) у дітей та запровадження раннього втручання, лікування, консультацій.

3. Інформування батьків про потребу розвитку дитини та їх активне залучення до процесів розвитку.

4. Оцінювання об'єму, абілітаційних та реабілітаційних можливостей залежно від ризику розвитку неврологічних ускладнень та інтеграцію катamnестичного спостереження з послугою раннього втручання.

Отже, як показали чисельні наукові та клінічні дослідження, підвищення кількості дітей, які народилися передчасно і/або хворими, після виписки з перинатальних центрів формують групу ризику з розвитку хронічних та інвалідизуючих захворювань, а також порушень соціальної адаптації, які потребують широкого спектру безперервної спеціалізованої допомоги після виписки з відділення інтенсивної терапії новонароджених [9, 10, 19, 20, 21]. Тобто, на теперішній час вже виділена цільова група дітей, яким має бути визначено раннє відхилення від норми у рості, розвитку та поведінці і яким повинно бути призначено відповідне реабілітаційне лікування [22]. Дана цільова група дітей має назву «групи ризику розвитку моторних та нейро-психічних порушень». Ідентифікація немовлят груп ризику має бути визначена перед випискою з пологового відділення (табл.1).

Новонароджені низького ризику повинні знаходитися під спостереженням лікарів первинної ланки медичної допомоги. Новонароджені групи ризику можуть на перший погляд здаватися здоровими, тому на них можуть не звернути достатню увагу при звичайному регулярному огляді. Необхідним є як активне спостереження плода у випадку порушеного гестаційного періоду у матері, перед пологами, так і під час подальшого спостереження новонародженого на предмет раннього виявлення порушень показників нервово-психічного розвитку [1]. Своєчасне обстеження та оцінювання мають бути запропонованими батькам навіть до того, як симптоми та ознаки порушень почнуть з'являтися у дитини. Тому документація, яка надається медичним працівникам первинної медичної допомоги (виписний епікриз) має містити пренатальні, перинатальні фактори, перебіг неонатальної хвороби, гестацію, масу тіла при народженні, масу тіла під час виписки та обвід голови під

час виписки, метод та особливості вигодування, діагноз (перелік медичних проблем), медикаменти та направлення до інших відділень;

вказані дні, коли дитина отримувала кисневу підтримку та перебувала на парентеральному вигодуванні; дані та результати загального та

Таблиця 1

Групи ризику розвитку моторного та нервово-психічних порушень

Високий ризик:

1. Немовлята з масою <1000г при народженні або гестацією <28 тижнів.
2. Немовлята із ЗВУР II-III ст.
3. Головні захворювання - хронічне захворювання легень, внутрішньошлуночковий крововилив та перивентрикулярна лейкомаляція.
4. Перинатальна асфіксія – оцінка за шкалою Апгар 3 або менше балів на 5 хвилині та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія тяжкого ступеню.
5. Хірургічні стани такі, як діафрагмальна грижа, трахеоезофагеальна фістула тощо.
6. Штучне дихання довше 24 годин.
7. Стійка тривала гіпоглікемія та гіпокальцемія.
8. Судоми новонароджених.
9. Менінгіт.
10. Шок, що вимагає інотропної/ васопресорної підтримки.
11. Діти, народжені у ВІЛ-інфікованих матерів.
12. Синдром фето-фетальної трансфузії.
13. Неонатальна білірубінова енцефалопатія.
14. Вади розвитку, сумісні з життям, що підлягають корекції.
15. Уроджені порушення обміну речовин/ інші генетичні порушення.
16. Аномальні показники під час неврологічного обстеження дитини під час виписки.

Помірний ризик:

1. Немовлята з масою 1000 - 1500 г або гестацією < 33 тижнів.
2. Близнюки/Трійня.
3. Помірна неонатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія.
4. Гіпоглікемія.
5. Неонатальний сепсис.
6. Гіпербілірубінемія та необхідність у обмінному переливанні крові.
7. Внутрішньошлуночковий крововилив більше 2 ст.
8. Субоптимальне домашнє оточення.

Низький ризик:

1. Недоношені з масою тіла 1500 г – 2500г.
2. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія легкого ступеню.
3. Транзиторна гіпоглікемія.
4. Потенційний сепсис.
5. Жовтяниця новонароджених, що потребує фототерапії.
6. Внутрішньошлуночковий крововилив 1 ст.

біохімічного аналізу крові в динаміці, результати перевірки обміну речовин; результати обстеження новонародженого на ретинопатію, оцінка слуху, результати нейросонографії, статус імунізації та оцінку статусу родини..

Отже, рекомендовано визначати наступні групи факторів:

А. Біологічні фактори ризику: недоношеність, низька маса при народженні, асфіксія, шок, потреба у використанні апарата штучного дихання, захворювання печінки, сепсис, жовтяниця, некротичний ентероколіт, вад розвитку та генетичні захворювання.

В. Втручання – наприклад, постнатальні стероїди/ гіпокарбія тощо.

С. Соціо-економічні фактори.

Значення соціально-економічних факто-

рів відносно ризику виникнення порушень моторного та нервово-психічного розвитку у дітей показано у низці досліджень, які підтвердили більш значні академічні проблеми, більш низький коефіцієнт розумового розвитку, зниження мовних навичок, недостатність дрібної моторики, більш сильнішу агресію й глибшу депресію та інші психічні відхилення, а також, погані відносини з рідними в соціумі та недостатній соціальний розвиток [23,24]. Запропонована шкала, яка включає перелік певних перинатальних факторів та соціальних умов для формування груп ризику дітей з імовірністю розвитку затримки нервово-психічного розвитку (табл.2) [23].

Важливо не лише задокументувати фактори ризику у виписаному епікрізі, але й по-

відомити про них батьків. Консультації перед випискою відіграють важливу роль в організації догляду за такими дітьми вдома. Батькам потрібно дати поради щодо регуляції температури (належний одяг, шапочка, шкарпетки, комбінезон «кенгуру» для матерів та ін.),

годування (тип та кількість молока, метод його введення та ін.), профілактики інфекцій (миття рук, уникання візитів сторонніх осіб та ін.), відвідування в рамках програми спостереження (де та коли), ознак небезпеки для дитини (виявлення та куди повідомляти, якщо

Таблиця 2

Фактори ризику затримки нервово-психічного розвитку у дітей

Найменший ризик	Помірний ризик	Високий ризик
Пренатальні фактори ризику	Аномальний ріст плоду	Патологічний стан плоду
>37 тижнів	33 – 36 тижнів	< 33 тижнів
>2500 грам	1500 – 2500 грам	<1500 грам
Запланована вагітність	Субоптимальна перинатальна допомога	Неоптимальна перинатальна допомога
Завершений курс антенатальних стероїдів	Незавершений курс антенатальних стероїдів	Без антенатальних стероїдів
Немає потреби в первинній реанімації новонародженого	Необхідність в реанімації при народженні	< 3 балів за шкалою Апгар на 5 хвилині
Штучне дихання не потрібне	Штучне дихання без ускладнень	Штучне дихання більше 7 днів, гіпокарбія, пневмоторакс, апное
Відсутність шоку	Шок	Шок, який не піддається лікуванню, гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока
Транзиторна гіпоглікемія	Гіпоглікемія > 3 днів	Судоми внаслідок гіпоглікемії
Ризик розвитку сепсису	Сепсис	Менінгіт
Жовтяниця новонароджених, що потребує фототерапії	Жовтяниця, що потребує замінного переливання крові	Ядерна жовтяниця
Перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених	Некротичний ентероколіт та відкрита артеріальна протока (які потребують хірургічного втручання)	Хронічне захворювання печінки
Передчасний внутрішньошлунковий крововилив 1 або 2 ст., жодних аномалій не виявляється на 40 тижні	Внутрішньошлунковий крововилив (ВШК) >2 ст.	Вентрикуломегалія та/ або кістозна форма перивентрикулярної лейкомаляції (у 40 тижнів), гідроцефалія
Нормальні результати неврологічного дослідження під час виписки	Тяжка енцефалопатія з будь-якої причини	Аномальні результати неврологічного дослідження під час виписки
Добре домашнє оточення + оптимальне подальше спостереження	Субоптимальне домашнє оточення (низький соціально-економічний рівень сім'ї)	Недостатня турбота батьків про затримку нервово-психічного розвитку дитини; асоціальні родини

вони присутні), вакцинації (графік, наступні відвідування, та ін.), особливих потреб (наприклад, наступні відвідування в рамках програми обстеження щодо наявності ретинопатії недоношених) [23, 24].

Створена база даних дітей груп ризику допомагає організувати попереджуваче консультування батьків. Це яскраво продемонстровано досвідом наших колег з Республіки Молдова [14]. В Україні на сьогодні немає систематизованої бази даних, яка б містила інформацію щодо новонароджених груп ризику. Існуюча Національна База Даних має тільки дані про рівень захворюваності та виживан-

ня новонароджених. Необхідним є створення однорідної структури подальшого спостереження за дітьми, що допоможе не тільки покращити догляд за новонародженими групи ризику, але й дозволить створити відповідну базу даних, яка допоможе керівникам спрямувати на національному та регіональному рівні всі необхідні ресурси для попередження розвитку ранньої дитячої інвалідності.

Ці бази даних також зроблять можливим ефективно попереджувальне скерування батьків, яке базується на фактичному місцевому плані дій, що є спробою покращити дотримання програм послідовного спостереження.

Отже, батьки обов'язково мають бути своєчасно проінформовані стосовно факторів ризику порушень розвитку нервової системи у дітей та необхідності подальшого етапного спостереження. Структурована програма безперервного етапного спостереження сприятиме покращенню впровадження ініціатив відповідної багато-

профільної міждисциплінарної допомоги.

Багатопрофільна програма безперервного етапного спостереження повинна включати оцінювання фізичного та нервово-психічного розвитку дитини, яка виконуються командою, до якої входять наступні спеціалісти: неонатолог/педіатр (координатор); педіатр, відповідаль-

Таблиця 3

Медичний персонал, задіяний у програмі спостереження дитини та індивідуальна роль кожного фахівця (не обов'язково в штаті катamnестичного спостереження)

Педіатр/неонатолог	Виконують вузлову функцію команди. Визначають розвиток та обстежує на наявність відставання у розвитку в дитини. Лікують інтеркурентні захворювання.
Дитячий психолог	Виконує формальне обстеження розвитку дитини. Проводить скринінг щодо наявності поведінкових проблем та їх втручання. Продовжує супровід родини.
Дитячий невролог	Неврологічне спостереження. Довгострокове лікування неврологічних захворювань.
Офтальмолог	Спостереження щодо ретинопатії недоношених, обстеження/лікування. Оцінювання гостроти зору та скринінг на наявність проблем, таких як косоокість, ністагм, рефракторні помилки.
Оториноларинголог (медична сестра, неонатолог)	Обстеження слуху (слуховий викликаний потенціал, отоакустична емісія та ін.). Лікування слухових порушень, якщо вони були знайдені.
Дієтолог	Поради щодо особливостей вигодовування дитини, введення прикорму тощо. Лікування новонароджених, які мають недостатню прибавку маси тіла, та дітей з особливими потребами (порушення метаболізму, генні та хромосомні аномалії)
Медичні соціальні працівники	Вирішують соціальні питання сім'ї для покращення показників спостереження
Фізичний терапевт	Оцінювання та градація м'язового тону та сили. Планування індивідуальної тренувальної програми для кожного новонародженого, який має порушення м'язового тону. Навчання батьків для продовження запропонованих тренувальних вправ удома.
Логопед/ окупаційний терапевт	Реабілітація новонароджених з порушеною/обмеженою дієздатністю (оро-м'язова стимуляція, порушення мілкої моторики тощо).

ний за розвиток; лікарі - офтальмолог, отоларинголог, аудіолог, фізіотерапевт/окупаційний терапевт, дитячий невролог, дитячий психолог, ортопед і та ін. [1, 4, 23, 24]. Роль та завдання кожного члена команди наведена у табл. 3.

Необхідно зробити спробу поєднати подальше спостереження за розвитком дитини з візитом до медичної установи з метою імунізації та регулярної перевірки. Соціальний працівник/ дільнична медсестра повинні приєднатись до багатопрофільної команди, аби полегшувати комунікацію з батьками та покращувати впевненість пацієнта. Дата подальших візитів/ мета/ місце наступного візиту для оцінювання розвитку дитини мають бути розтлумачені та задокументовані. Слід забезпечити тривалість догляду та комуніка-

цію з батьками. Лікар, що надаватиме первинну допомогу, має бути призначеним до виписки. Його слід ретельно проінформувати стосовно факторів ризику та плану подальшого спостереження дитини. Адреса, телефонні номери та адреси електронної пошти батьків слід фіксувати та оновлювати. Батьки та лікарі, що надають первинну допомогу, повинні мати контактні телефонні номери для уточнень у разі непередбаченого випадку. Усі медичні установи, що піклуються про хворих новонароджених (групи ризику порушень нервово-психічного розвитку) повинні мати єдину програму подальшого спостереження, яка базується на існуючих доказах та робити зусилля з метою сприяння покращенню дотримання діючих програм. Отже виникає пи-

тання «що саме потрібно робити з метою вдосконалення катамнестичного спостереження за дітьми груп ризику?». На наш погляд, кроками щодо удосконалення системи катамнестичного нагляду повинні бути:

1. Уніфікована медична документація (виписка з карти розвитку/медичної карти хвороби) з визначенням заходів, що були проведені дитині, її групи ризику. Створення медичного документу для батьків щодо дати подальших візитів/ мети/ місця наступного візиту для оцінювання розвитку розвитку фізичних та нервово-психічних розладів у дитини.

2. Створення єдиної Національної бази даних новонароджених та налагодження системи комунікацій між сімейним лікарем (дільничною медичною сестрою), лікарями інших спеціальностей та батьками.

3. Створення для батьків буклетів, що інформують про розвиток дитини та необхідність раннього активного втручання та реабілітації новонароджених груп ризику.

4. Впровадження програми підготовки

спеціалістів – педіатра з розвитку, окупаційного терапевта, фізичного терапевта тощо для створення в країні єдиної системи катамнестичного спостереження та реабілітації дітей з перинатальною патологією.

5. Підготовка та затвердження єдиного документу щодо визначення немовлят груп ризику та критеріїв включення дітей в послугу безперервного подальшого спостереження та реабілітації, а також, функціональні обов'язки спеціалістів, які працюватимуть в команді катамнестичного спостереження.

6. Підготовка та затвердження відповідного протоколу щодо індивідуальних програм спостереження та реабілітації дітей з перинатальною патологією в анамнезі, який базується на даних доказової медицини.

7. Підготовка уніфікованих буклетів консультування батьків відносно організації катамнестичного спостереження та ранньої реабілітації дітей груп ризику порушень фізичного та нервово-психічного розвитку внаслідок перинатальної патології.

Література

1. Sherman M. Follow-up of the NICU Patient / Sherman Michael P, Rosenkrantz Ted // [Електронний ресурс]/Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/1833812-overview>

2. Saigal S. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood/ Saigal S, Doyle LW// Lancet. – 2008.- №371(9608).-P.261-269.

3. Hack M. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants/ Hack M, Flannery DJ, Schluchter M [et al] // N. Engl. J. Med. – 2002. - №346 (3). – P.149-157.

4. Vohr Betty. Follow-up care of high-risk infants /Betty Vohr, Linda L. Wright, Maureen Hack [et al] // Pediatrics. -2004. - № 5.- P.1377 -1397.

5. Als H. The role of relationship-based developmentally supportive newborn intensive care in strengthening outcome of preterm infants/ Als H, Gilkerson L.//Seminars in Perinatology. -1997. – Vol. 21(№3). – P. 178-189.

6. Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants/ Symington A, Pinelli J.//Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2003. - Issue 3 [Електронний ресурс], режим доступу: <http://summaries.cochrane.org>

7. Jacobs SE. The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program is not supported by meta-analyses of the data/ Jacobs SE, Sokol J, Ohlsson A.// Journal of Pediatrics. – 2002. – Vol. 140 (№6). – P. 699-706.

8. Vanderveen JA. Early interventions involving parents to improve neurodevelopmental outcomes of premature infants: a meta-analysis/ Vanderveen JA, Bassler D, Robertson CM, Kirpalani H.// Journal of Perinatology. – 2009. –Vol. 29 (№5). –P. 343-351.

9. Bhutta AT. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis/ Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH [et al]//JAMA. – 2002. –Vol.288 (№6). P.728-737.

10. Doyle LW. The Victorian Infant Collaborative Study Group. Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birthweight infants in Victoria over two decades: I. Effectiveness./ Doyle LW// Pediatrics. – 2004. –Vol.113(3). –P. 505-509.

11. Tin W. Changing prognosis for babies of less than 28 weeks' gestation in the north of England between 1983 and 1994. Northern Neonatal Network/ Tin W, Wariyar U, Hey E.// British Medical Journal. – 1997. Vol. 314(7074). P.107-111.

12. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998/ Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA.//Pediatrics. – 2005. –Vol.116(3). -P.635-643.

13. Spittle Alicia. Early developmental intervention programmes post-hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants/ Alicia Spittle1, Jane Orton, Peter Anderson [et al. Editorial Group]// Cochrane Neonatal Group [Електронний ресурс], режим доступу: <http://summaries.cochrane.org>

14. Development of the Follow-up System and First Results of Two Years Follow-up of ELBW and VLBW Babies in Republic Moldova/ P.Stratulat, A. Curteanu, L. Pinzari, L.Chifeac, M.Stratulat//Международный ме-

дицинский журнал педиатрии, акушерства и гинекологии.-2012. -№2 (том2). - С.9-16.

15. Berger S. Caring for the graduate from the neonatal intensive care unit. At home, in the office, and in the community/ Berger S, Holt-Turner I, Cupoli JM. *Pediatric Clinics of North America* 1998.-Vol. 45(3). – P.701-12.

16. Раннє втручання. Моделі соціальних послуг та документація. /Д.Р. Ахмеджанова, В.С. Довбня, Л.П. Дума [та ін.] -К., ЛДЛ. – 2007. – 159 с.

17. Кукуруза Г.В. Показники оцінки ефективності програм раннього втручання для дітей з порушенням психомоторного розвитку/ Г.В.Кукуруза //Медицина психологія. - 2012, №2. - С.47-49.

18. Кукуруза А.В. Раннее вмешательство как система психологического сопровождения семей, воспитывающих детей с нарушениями психомоторного развития /А.В.Кукуруза//Медицина психологія . -2012. - №3. – С.32-35.

19. Pedersen SJ. Early motor development of premature infants with birthweight less than 2000 grams/ Pedersen SJ, Sommerfelt K, Markestad T.//*Acta Paediatrica*. – 2000. – Vol.89 (12). – P. 1456-1461.

20. Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely/ GP Aylward// *J. Dev. Behav. Pediatr.* – 2005. – Vol.26(6). P. 427-440.

21. Saigal S. School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts/ Saigal S, den Ouden L, Wolke D [et al] / *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 112(4). P.943-950.

22. Follow-up of High Risk Neonates/ Pradeep Kumar, M.Jeeva Sankar, Savita Sapra, Ramesh Agarwal, Ashok [Електронний ресурс]//Режим доступу:www.newbornwhocc.org

23. Follow-up of High Risk Newborns/ Anand Pandit; Kanya Mukhopadhyay, Pradeep Suryawarshi [et al] [Електронний ресурс]// Режим доступу: www.nnfpublication.org

24. Bradley Robert H. Socioeconomic status and child development/ Robert H. Bradley, Robert F. Corwyn// *Annual Review of Psychology*. – 2002. –Vol.53. – P. 371-399.

**ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ
КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ
ЗА НОВОРОЖДЕННЫМИ ГРУПП РИСКА
(ЧАСТЬ 1)**

Е.А. Рига

**Харьковский национальный медицинский
университет МЗ Украины
(г.Харьков, Украина)**

Резюме. Краткосрочные результаты выживания или отсутствие нарушений здоровья в раннем детстве не достаточны для оценки и прогнозирования состояния здоровья новорожденных групп перинатального риска. Долгосрочное катамнестическое наблюдение улучшит понимание связей между факторами риска, типами лечения и развитием ребенка. Идентифицированы различные факторы риска для неблагоприятных результатов развития у новорождённых, которые должны быть обговорены с родителями и задокументированы. Система катамнестического наблюдения за новорождёнными групп риска требует тесной командной работы специалистов с участием членов семьи, предусматривает создание единой национальной базы данных.

Ключевые слова: новорождённые групп риска, катамнестическое наблюдение

**OPEN ISSUES
OF FOLLOW-UP
OF RISK GROUP NEONATES
(PART 1)**

O.O. Riga

**Kharkiv National
Medical University
(Kharkov, Ukraine)**

Summary. The short-term results of surviving or the absence of health problems in early childhood are not sufficiently for assessment and prognosis of group risk neonates. The long-term follow-up system may improve the understanding of relationship risk factors, treatment types and child development. The different risk factors for unfavorable results of infant's development were recognized. They must be discussed by parents and documented. The group risk neonate's follow-up system requires connectional team work of specialists, family members and anticipate of creation of unified national database.

Keywords: risk group neonates, follow-up.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

УДК: 616-053.32:658.512:615.7

Н. В. Котова

Одеський національний медичний університет
(м. Одеса, Україна)

ПЕРЕЛІК ПОСЛУГ НЕОНАТАЛЬНОЇ
ДОПОМОГИ НА II–III РІВНІ ДІТЯМ,
НАРОДЖЕНИМ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ
МАТЕРЯМИ

Ключові слова: діти, народжені ВІЛ-інфікованими матерями, неонатальна допомога.

Резюме. У статті представлено перелік послуг неонатальної допомоги дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями: післяконтактна АРВ-профілактика новонародженій дитині, безпечне вигодовування дитини, діагностика антенатального інфікування ВІЛ, консультування матерів з питань прихильності до прийому АРВ-препаратів, медичного ведення дитини до уточнення ВІЛ-статусу. Пропонуються алгоритми консультування ВІЛ-інфікованих матерів неонатологами згідно із розробленим переліком послуг.

Вступ

Метою стратегії ЮНЕЙДС «Прагнення до нуля» є зниження рівня перинатальної передачі ВІЛ до 2015 року до 0%. В Україні за перше десятиріччя XXI сторіччя ризик перинатальної передачі ВІЛ знизився з 27,8% до 4,7%. Подальше зниження перинатальної трансмісії ВІЛ вимагає зусиль не тільки спеціалістів з ВІЛ-інфекції, але й медичних працівників усіх рівнів медичної допомоги. У зв'язку із збільшенням числа ВІЛ-інфікованих вагітних зростає абсолютна кількість дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, у тому числі, з ВІЛ-інфекцією. Усе більша кількість лікарів різних спеціальностей стикається з проблемою надання допомоги цим дітям [1, 2].

Розвиток епідемії ВІЛ-інфекції в XXI столітті, її фемінізація призвели до того, що дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, і дітей з ВІЛ-інфекцією стає значно більше в усіх регіонах України. ВІЛ-інфекція і зниження імунітету у матерів, шкідливі звички, поширені серед ВІЛ-інфікованих жінок, негативно впливають на стан здоров'я їх дітей, як інфікованих, так і не інфікованих ВІЛ. Без специфічного лікування більше 50% дітей з ВІЛ-інфекцією вмирають до досягнення дворічного віку внаслідок опортуністичних інфекцій та інтрукурентних захворювань, таких як пневмонія, діарея, порушення харчування. Тому згідно із сучасними рекомендаціями, що ґрунтуються на засадах доказової медицини, починати антиретровірусну терапію (АРТ) у всіх ВІЛ-інфікованих дітей доцільно як можна раніше, після отримання першого позитивного результату тесту на наявність генетичного матеріалу ВІЛ методом полімеразної ланцюго-

вої реакції (ПЛР) [3,4]. За таких умов зростає роль неонатологічної служби не тільки з питань профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, але і у напрямку своєчасної діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, їх ефективного медичного ведення, спрямованого на збереження здоров'я і життя.

Мета роботи

На підставі аналізу джерел літератури і власного досвіду обґрунтувати, які види неонатальної допомоги сприяють зниженню рівня перинатальної передачі ВІЛ, виявленню дітей з ризиком швидкого прогресування ВІЛ-інфекції та смерті в перші місяці життя; збереженню здоров'я дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, а також представити перелік послуг неонатальної допомоги дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, та запропонувати алгоритми консультування ВІЛ-інфікованої матері в пологовому відділенні (будинку), згідно з переліком інформаційно-консультативних послуг.

Перелік створено за принципами концепції «пакета послуг», що передбачає визначення примірного переліку визначених втручань (послуг) відповідної якості, які є необхідними, ефективними та доступними для всього населення, розроблено за принципом наказу МОЗ України «Про затвердження та впровадження Примірного переліку послуг перинатальної допомоги на всіх етапах її надання» від 13.04.2011 № 204 [5].

Матеріали і методи дослідження

Розробка переліку послуг неонатальної допомоги на II–III рівні дітям ґрунтується на

результатах аналізу джерел літератури та тривалого медичного спостереження за дітьми, народженими ВІЛ-інфікованими матерями і ВІЛ-інфікованими дітьми в Одеському обласному і міському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом та Одеської обласної дитячої клінічної лікарні. Під час медичного нагляду за дітьми вивчалися фактори ризику передачі ВІЛ від матері до дитини, причини захворюваності та смертності дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, та ВІЛ-інфікованих дітей, причини неефективності АРТ і низької прихильності до тривалого лікування [6, 7]. При аналізі джерел літератури враховувалися ефективність і доказовість рекомендацій.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно із рекомендаціями ВООЗ (2012 р.), дані, що доводять ефективність спеціальних методів первинної обробки новонароджених, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, відсутні. Догляд за новонародженими здійснюють за стандартною методикою. Першою, найбільш важливою послугою, що спрямована на збереження здоров'я дітей, є післяконтактна антиретровірусна (АРВ) профілактика, яку слід починати проводити новонародженій дитині якомога раніше, обов'язково в перші 4 години життя (табл. 1, пункт 1) (1А) [3].

Діючи рекомендації з післяконтактної АРВ-профілактики новонародженим в Україні передбачають призначення новонародженій дитині:

- якщо мати отримувала АРВ-профілактику або АРТ щонайменше 4 тижні – зидовудину і ламівудину на 7 днів та невірапіну одноразово;
- якщо мати не отримувала АРТ, або АРВ-профілактику, або отримувала її менше 4 тижнів – зидовудину і ламівудину на 28 днів, а невірапіну одноразово.

Згідно з новими рекомендаціями ВООЗ (2012), які будуть впроваджуватися в Україні у найближчий час, післяконтактну АРВ-профілактику 1 або 3 АРВ-препаратами слід призначати усім новонародженим дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, на 28 днів (вибір препаратів залежить від схеми, яку отримувала мати) [3, 8]. Така рекомендація буде вимагати від неонатологів нової послуги – консультування матері з питань прихильності до АРВ-профілактики вдома та забезпечення матері АРВ-препаратами на 28 діб вдома (табл. 1, п. 2).

Поняття «прихильність до лікування або АРВ-профілактики» в контексті ВІЛ-інфекції включає суворе дотримання режиму прийому

всіх АРВ-препаратів: у повній призначеній дозі; в точно визначений час, без пропусків і запізнень; із дотриманням рекомендацій щодо прийому їжі та інших препаратів; з правильним зберіганням ліків. Прихильність до прийому АРВ-препаратів є основою успішності, як профілактики, так і лікування ВІЛ-інфекції, тому що є головним фактором, що визначає ступінь пригнічення вірусу у відповідь на дію препаратів [3, 4]. Низька прихильність до прийому АРВ-препаратів призводить до коливань концентрації ліків у крові та, як результат, до вірусологічної невдачі специфічної профілактики / лікування. Ризик вірусологічної невдачі зростає пропорційно збільшенню пропущених доз АРВ-препаратів. Для отримання максимального ефекту від лікування / профілактики потрібно приймати правильним чином не менше 95 % призначених доз АРВ-препаратів. Прихильність менше 80 % вважається незадовільною і швидко призводить до вірусологічної невдачі специфічного лікування / профілактики [9].

Науковими дослідженнями з високим рівнем доказовості виявлені стратегії, спрямовані на максимальну прихильність до прийому АРВ-препаратів: порядок лікування повинен бути обговорений до початку прийому АРВ-препаратів (1С); для формування і підтримки високого рівня прихильності до прийому АРВ-препаратів дуже важливо, щоб між медичними працівниками та пацієнтом (батьками дитини) були встановлені довірчі відносини (1В) [4].

Пропонується наступний алгоритм консультування ВІЛ-інфікованої матері щодо прихильності до тривалого профілактичного прийому АРВ-препаратів дитиною:

- 1) інформувати про шляхи передачі ВІЛ від матері до дитини та про зниження ризику передачі ВІЛ під дією АРВ-препаратів;
- 2) розповісти про механізм дії АРВ-препаратів та про ключову роль прихильності до лікування у пригніченні реплікації ВІЛ;
- 3) розповісти, як приймати кожен препарат, надати письмові рекомендації, скільки яких препаратів давати і в який час;
- 4) навчити матір відміряти кожен АРВ-препарат і навчити давати дитині ліки;
- 5) обговорити можливі перешкоди виконанню призначень і порадити, як їх усунути;
- 6) порадити технічні засоби, які допомагають не пропустити прийом ліків, надати інформацію про групи взаємодопомоги ВІЛ-інфікованих жінок.

Виключно грудне, а також змішане вигодовування без застосування АРТ у матері пов'язані з істотним ризиком післяпологовий

передачі ВІЛ. Штучне вигодовування адаптованими сумішами повною мірою виключає ризик передачі ВІЛ від матері до дитини після народження [3]. В Україні штучне вигодовування дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, доступно, забезпечується безкоштовно для сім'ї, як правило, може бути безпечним для дитини. Проте в окремих випадках штучне вигодовування може бути неприйнятним для матері (наприклад з релігійних переконань), у цьому випадку матері слід призначити АРТ на весь період грудного вигодовування, що значно знизить ризик післяпологового інфікування дитини ВІЛ. Консультування матері з питань вибору виду вигодовування дитини та забезпечення безпечного для дитини виду вигодовування – третя неонатальна послуга (табл. 1, п. 3).

Пропонується наступний алгоритм консультування ВІЛ-інфікованої матері з питань безпечного годування дитини:

1) інформувати про шляхи передачі ВІЛ та ризик інфікування дитини при грудному вигодовуванні;

2) роз'яснити переваги та недоліки штучного вигодовування адаптованими сумішами та грудного вигодовування з одночасними прийомом АРТ, починаючи з більш прийняттого для матері;

3) обговорити з матір'ю її особисту / сімейну ситуацію і можливості годувати дитину штучно;

4) допомогти матері зробити усвідомлений вибір виду вигодовування дитини, виходячи з її персональної ситуації та наявності умов для штучного вигодовування;

5) надати письмові рекомендації, як годувати дитину;

6) продемонструвати на практиці й навчити матір, як годувати дитину;

7) інформувати матір про порядок безкоштовного отримання молочної суміші або АРВ-препаратів.

Якщо мати прийняла рішення годувати дитину штучно, необхідно забезпечити цей вид вигодовування у пологовому відділенні (будинку) (табл. 1, п. 4).

Передача ВІЛ дитині може відбутися антенатально або у пологах. За умови зниження перинатальної трансмісії ВІЛ в результаті впровадження АРВ-профілактики матері та розродження ВІЛ-інфікованих жінок шляхом кесарського розтину частка дітей з антенатальним інфікуванням збільшується до 80–90% [10, 11]. Антенатальне інфікування ВІЛ та високе вірусне навантаження на першому місяці життя – доведені фактори ризику швидкого

прогресування ВІЛ-інфекції та високого ризику смерті в перші місяці життя дитини (1В) [3, 4]. Виявлення дітей з антенатальним інфікуванням ВІЛ дозволяє рано почати АРТ. Доведено, що ранній початок АРТ зберігає дитині здоров'я і життя (1А) [3, 4]. Тестування крові дитини на ДНК ВІЛ методом ПЛР (у цільній крові або у сухій краплі крові) у віці 48 годин для виявлення антенатального інфікування ВІЛ рекомендовано ВООЗ і включено у Національний уніфікований клінічний протокол з діагностики та лікування ВІЛ-інфекції у дітей, але поки не впроваджено в Україні. Для підвищення доступності цього дослідження у всіх пологових відділеннях (будинках) країни необхідно впровадити методику відбору крові методом сухої краплі, тому що тільки цей метод може забезпечити транспортування зразків до централізованої лабораторії [12]. Будь-яке тестування на ВІЛ повинно супроводжуватися дотестовим консультуванням (табл. 1, п. 5).

Пропонується наступний алгоритм дотестового консультування при тестуванні дитини для виявлення антенатального інфікування ВІЛ:

1) розповісти матері про ризик передачі ВІЛ дитині під час вагітності та в пологах, інформувати матір про мету тестування дитини і метод, яким воно проводиться;

2) інформувати про добровільність і безкоштовність тестування, про конфіденційність даних про його проведення і про його результат;

3) інформувати про можливі результати тестування і наслідки (позитивний результат – негайно почнуть АРТ дитині та ще раз відберуть зразок крові на аналіз, негативний результат – відберуть другий зразок крові на аналіз і продовжать нагляд за дитиною);

4) інформувати про порядок отримання результату тесту на ВІЛ: де, хто, коли повідомить результат; мотивувати мати своєчасно звернутися за результатом;

5) надати матері психологічну підтримку та отримати її письмову інформовану згоду на тестування дитини на ВІЛ методом ПЛР.

Є стандартні послуги неонатальної допомоги, які мають особливості або частіше необхідні дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями (табл. 1, п. 6). Діти, народжені ВІЛ-інфікованими матерями, не повинні вакцинуватися проти туберкульозу до виключення діагнозу ВІЛ-інфекції на підставі 2 негативних результатів ПЛР, отриманих у віці після 1 місяця і після 3 місяців [3]. У дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, вище ризик синдрому раптової смерті немовлят, що

Таблиця 1

Перелік послуг неонатальної допомоги на II–III рівні дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями

Послуга	Опис послуги	Практичні та технічні навички	Необхідне обладнання	Знання
1. Медичний нагляд за новонародженою дитиною: проведення післяконтактної АРВ-профілактики	1. Призначення дитині, народженій ВІЛ-серопозитивною матір'ю, АРВ-препаратів. 2. Забезпечення прийому АРВ-препаратів у пологовому відділенні (будинку). 3. Забезпечення матері АРВ-препаратами на весь період АРВ-профілактики вдома.	1. Співпраця з територіальним центром профілактики та боротьби зі СНІДом щодо забезпечення дитини АРВ-препаратами. 2. Призначення необхідної АРВ-профілактики. 3. Робота з середнім медичним персоналом щодо виконання призначень.	1. АРВ-препарати: зидовудин, ламівудин, невірапін	1. Знати діючі накази МОЗ України, уніфікований та локальний клінічний протокол щодо профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.
2. Профілактична та інформаційно-просвітницька робота з матір'ю з питань прихильності до АРВ-профілактики вдома.	1. Консультування матері щодо прихильності до АРВ-профілактики. 2. Навчання матері відміряти необхідну кількість АРВ-препаратів. 3. Навчання матері давати дитині АРВ-препарати вдома.	1. Навички ефективного спілкування та консультування.	1. Алгоритм консультування матері щодо прихильності до АРВ-профілактики.	1. Знати діючі накази МОЗ України, уніфікований та локальний клінічний протокол щодо профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.
3. Профілактична та інформаційно-просвітницька робота з матір'ю з питань вибору виду вигодовування дитини та забезпечення безпечного для дитини виду вигодовування.	1. Консультування з питань безпечного вигодовування дитини. 2. Навчання матері безпечно годувати дитини (готувати адаптовану суміш). 3. Інформування матері, де можна отримати безкоштовно адаптовану суміш (у разі штучного вигодовування).	1. Навички ефективного спілкування та консультування. 2. Співпраця з територіальним центром профілактики та боротьби зі СНІДом.	1. Методичні та інформаційно-просвітницькі матеріали щодо безпечного вигодовування немовлят. 2. Алгоритм консультування матері з питань вигодовування дитини, народженої ВІЛ-інфікованою матір'ю.	1. Знати діючі накази МОЗ України щодо вигодовування немовлят, уніфікований та локальний клінічний протокол щодо профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.
4. Медичний нагляд за новонародженою дитиною: штучне вигодовування новонародженої дитини.	1. Призначення адаптованої молочної суміші новонародженій дитини. 2. Організація штучного вигодовування молочною сумішшю новонародженої дитини у пологовому відділенні (будинку).	1. Розрахунок адаптованої суміші. 2. Організація штучного вигодовування у пологовому відділенні (будинку). 3. Робота із середнім персоналом щодо здійснення безпечного штучного вигодовування дитини	1. Методичні матеріали з питань штучного вигодовування новонароджених. 2. Адапована молочна суміш. 3. Обладнання для приготування суміші і пристосування для штучного вигодовування новонародженої дитини.	1. Знати діючі накази МОЗ України, уніфікований та локальний клінічний протокол щодо профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.
5. Виявлення антенатального інфікування ВІЛ шляхом тестування крові на ДНК ВІЛ методом ПЛР (у цільній крові або у сухій каплі крові) у віці дитини 48 годин.	1. Дотестове консультування матері. 2. Отримання письмової інформованої усвідомленої згоди матері на тестування дитини на ВІЛ. 3. Відбір зразка крові для дослідження та забезпечення його транспортування до лабораторії.	1. Навички ефективного спілкування та консультування. 2. Співпраця з територіальним центром профілактики та боротьби зі СНІДом. 3. Робота з середнім медичним персоналом щодо безпечного відбору крові у дитини із ризиком ВІЛ-інфекції.	1. Алгоритм дотестового консультування. 2. Наявність витратних матеріалів для відбору крові для її дослідження на ДНК ВІЛ методом ПЛР.	1. Знати діючі накази МОЗ України щодо до тестового консультування при тестуванні на ВІЛ, уніфікований та локальний клінічний протокол щодо діагностики та лікування ВІЛ-інфекції у дітей.

Продовження таблиці 1

Перелік послуг неонатальної допомоги на II–III рівні дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями

Послуга	Опис послуги	Практичні та технічні навички	Необхідне обладнання	Знання
6. Стандартні послуги неонатальної допомоги, які мають особливості або частіше необхідні дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями.	1. Вакцинація. 2. Консультування з питань профілактики синдрому раптової смерті немовлят. 3. Діагностика та лікування НАС.	1. Навички ефективного спілкування та консультування. 2. Вміння виявляти і лікувати НАС.	1. Алгоритми консультування: - щодо особливостей вакцинації дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, до уточнення ВІЛ-статусу; - щодо профілактики синдрому раптової смерті немовлят 2. Шкала Фіннеган. 3. Препарати для лікування НАС.	1. Знати діючі накази МОЗ України щодо вакцинації, медичної допомоги новонародженим, уніфікований та локальний клінічний протокол щодо профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.
6. Профілактична та інформаційно-просвітницька робота с матір'ю з питань подальшого медичного ведення дитини.	1. Консультування з питань: - порядку подальшого медичного нагляду за дитиною; - ранньої діагностики ВІЛ-інфекції; - профілактики пневмоцистної пневмонії; - з питань особливостей догляду за дитиною.	1. Навички ефективного спілкування та консультування.	1. Алгоритми консультування з питань: - порядку медичного нагляду за дитиною; - ранньої діагностики ВІЛ-інфекції; - профілактики пневмоцистної пневмонії - з питань особливостей догляду за дитиною.	1. Знати діючі накази МОЗ України, уніфікований та локальний клінічний протокол щодо профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, уніфікований та локальний клінічний протокол щодо діагностики та лікування ВІЛ-інфекції у дітей.

ймовірно зумовлено поширеністю тютюнопаління серед ВІЛ-інфікованих осіб, іншими шкідливими звичками у батьків. Близько 4,7 % ВІЛ-інфікованих матерів в Україні є активними споживачами ін'єкційних наркотиків, що значно вище, ніж у загальній популяції вагітних. Тому усіх дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, слід оцінювати за шкалою Фіннеган і при розвитку неонатального абстинентного синдрому (НАС) проводити підтримуючу і, за потреби, медикаментозну терапію НАС [12].

Профілактичні та інформаційно-просвітницькі послуги неонатальної допомоги відіграють дуже важливу роль у мотивуванні матерів співпрацювати з медичними працівниками, своєчасно отримувати спеціалізовані послуги, що дуже важливо для здоров'я їх дітей (табл. 1, п. 7). Наприклад, доведено, що для збереження життя дитини інформація про позитивний результат тесту повинна надаватися лікарю та батькам не пізніше 4 тижнів після взяття зразка крові (1А) [3, 4].

Пропонується наступний алгоритм консультування ВІЛ-інфікованої матері щодо подальшого медичного ведення дитини:

1) інформувати про необхідність подвійного нагляду за дитиною – за місцем проживання та у спеціаліста територіального центру профілактики та боротьби зі СНІДом;

2) мотивувати на проведення ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дитини;

3) мотивувати на проведення профілактики пневмоцистної пневмонії.

Необхідно пояснити матері, що ретельний медичний нагляд є дуже важливим для збереження здоров'я дитини. Дільничний лікар-педіатр або сімейний лікар здійснює загальне медичне спостереження дитини, контролює його розвиток, лікує гострі захворювання, проводить вакцинацію. Лікар центру з профілактики та боротьби зі СНІДом вирішує питання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією (діагностика, профілактика, чи можна вакцинувати дитину). Слід настійно рекомендувати матері не приховувати від медичних працівників інформацію про те, що у дитини був перинатальний контакт з ВІЛ – ця інформація необхідна в інтересах збереження здоров'я дитини. Рання діагностика ВІЛ-інфекції у дитини методом ПЛР проводиться незалежно від того, проведено дослідження методом

ПЛР через 48 годин після народження дитини чи ні. Необхідно провести 2 дослідження на наявність генетичного матеріалу ВІЛ: перше – у віці 1–2 місяці; наступне (при негативному результаті попереднього тесту) – у віці 3–4 місяців; при отриманні позитивного результату тесту в будь-якому віці дитини наступний тест слід провести якомога швидше. Мати інформують, що її дитині з 4-6-тижневого віку до отримання 2 негативних результатів ПЛР на ДНК ВІЛ для профілактики пневмоцистної пневмонії необхідно давати тріметапрім / сульфаметоксазол (котрімоксазол, бісептол) у дозі 5/25 мг/кг в один або два прийоми на добу 3 рази на тиждень.

Пневмоцистна пневмонія – важка опортуністична інфекція, пік захворюваності якої у ВІЛ-інфікованих дітей приходиться на вік 3–6 місяців, а ризик смерті становить 50–70%. Мати інформують, де можна отримати препарат, і мотивують на виконання даної рекомендації. Особливості догляду за дитиною обумовлені тим, що вона, ймовірно, інфікована ВІЛ, а також наявністю ВІЛ-інфекції у матері / батька. Матері рекомендують ретельно захищати дитину від попадання в її організм хвороботворних мікроорганізмів, які можуть

викликати різні, у тому числі, опортуністичні інфекції. Якщо за дитиною доглядають ВІЛ-інфіковані особи, необхідно захищати дитину від потрапляння їх крові на пошкоджену шкіру і слизові оболонки дитини. Якщо в особі (інфікованої або не інфікованої ВІЛ), яка здійснює догляд за дитиною з ризиком інфікування ВІЛ, є рани на руках, їх необхідно заклеїти лейкопластиром, що не промокає.

Висновки

Для зниження ризику передачі ВІЛ від матері до дитини та підвищення якості медичної допомоги дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, необхідна низка неонатальних послуг, а саме: післяконтактна АРВ-профілактика новонародженої дитини, безпечне вигодовування дитини, діагностика антенатального інфікування ВІЛ.

Інформаційно-просвітницькі послуги неонатологів у вигляді алгоритмів консультування ВІЛ-інфікованих матерів з питань прихильності до прийому антиретровірусних препаратів дітьми, медичного ведення дітей до уточнення ВІЛ-статусу сприятимуть збереженню здоров'я та життя дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками.

Література

1. Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа, 2012. – Режим доступа: http://www.unaids.org/globalreport/Global_report_ru.htm
2. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 39. – Київ, 2012. – 27 с
3. HIV treatment and care for children Clinical Protocol for the WHO European Region (2012 revision) – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/168394/Paediatric-Protocol11-RU-2012-06-27.pdf
4. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, (Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council - OARAC) update the August 11, 2011 (<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv-guidelines/45/whats-new-in-the-guidelines>)
5. Наказ МОЗ України «Про затвердження та впровадження Примірною переліку послуг перинатальної допомоги на всіх етапах її надання» від 13.04.2011 № 204
6. Аряев Н.Л. Состояние здоровья детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, особенности их медицинского наблюдения в раннем возрасте /Н.Л. Аряев, Н.В. Котова// Журнал Академії медичних наук України. – 2007. – №1. – С. 241–258.
7. Котова Н.В. Аналіз випадків жорстокого поводження з ВІЛ-інфікованими дітьми та стратегія захисту їх прав /Н.В. Котова, Н.В. Грищенко// Перинатологія та педіатрія. – 2012. - №3. – С. 102–105.
8. «Про затвердження Клінічного протоколу з акушерської допомоги: Попередження передачі ВІЛ від матері до дитини». – Наказ МОЗ України від 14.12.2007 № 716. - К.: МОЗ України, 2007. – 32 с.
9. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000;133(1):21-30.
10. Risk Factors for In Utero and Intrapartum Transmission of HIV/ L. S. Magder, L. Mofenson, E. Mary et al. // - *J. AIDS.* – 2005. – N 38(1). – P. 87-95.
11. Котова Н.В. Діагностична цінність дослідження генетичного матеріалу ВІЛ методом полімеразної ланцюгової реакції у дітей народжених ВІН-інфікованими жінками / Н.В. Котова, О.О. Старець // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 6 (98). – С. 38–41.
12. Котова Н.В. Використання технології сухої краплі крові для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят в родопомічних закладах та на рівні первинної медико-санітарної допомоги /Н.В. Котова// Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. - № 1 (3). – С. 89 – 96.

**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛУГ НЕОНАТАЛЬНОЙ
ПОМОЩИ НА II–III УРОВНЕ ДЕТЯМ,
РОЖДЕННЫМ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ
МАТЕРЯМИ**

Н. В. Котова

**Одесский национальный медицинский
университет МЗ Украины
(г.Одесса, Украина)**

Резюме. В статье представлен перечень услуг неонатальной помощи детям, рождённым ВИЧ-инфицированными матерями: постконтактная АРВ-профилактика новорождённому, безопасное вскармливание ребёнка, диагностика антенатального инфицирования ВИЧ, консультирование матери по вопросам приверженности приему АРВ-препаратов, медицинскому ведению ребёнка до уточнения ВИЧ-статуса. Предлагаются алгоритмы консультирования ВИЧ-инфицированных матерей неонатологами согласно разработанному перечню услуг.

Ключевые слова: дети, рождённые ВИЧ-инфицированными матерями, неонатальная помощь.

**THE LIST OF NEONATAL CARE SERVICES
TO CHILDREN FROM
HIV-INFECTED
MOTHERS**

N.V. Kotova

**Odessa National Medical
University
(Odessa, Ukraine)**

Summary. The article presents a list of neonatal care services to children born to HIV-infected mothers: post-exposure antiretroviral prophylaxis in newborn, safe feeding, diagnosis of antenatal HIV-infection, counseling of HIV-infected mothers on adherence to receive antiretroviral drugs, the medical management of their children. We propose algorithms for counseling HIV-infected mothers by neonatologists according to the list of neonatal care services.

Keywords: children born to HIV-infected mothers, neonatal care.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК: 616.916.1-053.1-084

**Г.В.Ващилін, Л.А.Гагаловська,
М.М.Гнатів, Н.Г.Тандура,
Т.Д.Загорулько, Л.М.Зайцева,
Ж.І.Мартинюк, О.О.Костюк ***

Волинське обласне дитяче територіальне медичне
об'єднання (м.Луцьк, Україна)

*Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
кафедра неонатології (м.Київ, Україна)
Харьковская медицинская академия
последипломного образования**
(г.Харьков, Украина)

**ВРОДЖЕНА КРАСНУХА – ЗНАЙОМИЙ
НЕЗНАЙОМЕЦЬ
(ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ)**

Ключові слова: краснуха, РНК-вмісний вірус,
вагітність, тератогенний ефект, синдром
вродженої краснухи, специфічні антитіла IgG,
IgM, авідність, вакцинація.

Резюме. Краснуха – гостра контагіозна вірусна екзантема. Збудник – РНК- вмісний вірус, що має тератогенний ефект. У вагітних може протікати важко, легко і безсимптомно. Внутрішньоутробне зараження можливе при будь-якій формі перебігу краснухи у вагітної. Краснуша інфекція в перші 8 тижнів вагітності спричиняє інфікування плоду у 30-80% випадків. Зі збільшенням гестаційного віку ризик розвитку вродженої краснухи знижується. Серед вроджених вад розвитку (ВВР), що формуються в ранні терміни гестації, найчастішими є вроджена вада серця, органа зору, глухота. Профілактика синдрому вродженої краснухи можлива тільки за допомогою вакцинації.

Вступ

Краснуха (rubella) – гостре інфекційне захворювання, викликається РНК-вмісним вірусом сімейства *Togaviridae* (під *Rubivirus*) [2]. Джерелом інфекції є хворі, переважно діти шкільного віку від 7 до 14 років; основним шляхом передачі є повітряно-крапельний, можлива трансплацентарна передача інфекції.

В Україні спостерігається постійно високий рівень захворюваності на краснуху. Останніми роками щороку реєструється понад 15 тисяч випадків. Хворіють як діти, так і дорослі, але серед хворих 90% припадає на дітей [6]. Частота розвитку краснухи у дорослих не визначена. За даними досліджень серонегативний прошарок серед жінок репродуктивного віку в Україні становить близько 20-30 % і постійно збільшується, з огляду на часті відмови від профілактичних щеплень [5].

Система епідагляду за синдромом вродженої краснухи в Україні не налагоджена, захворюваність на даний синдром у світі становить 0,6-2,2 на 1000 живонароджених під час спалаху. За даними ВООЗ, щорічно у світі краснуха нівечить близько 300 000 тисяч дітей [6].

На висоті захворювання вірус визначається

у виділеннях з носоглотки, в крові, фекаліях та сечі. У носоглотці він персистує вже за 7 днів до появи висипань і протягом 7-8 днів після їх зникнення. Епідемічно небезпечними є хворі з субклінічними формами інфекції. Зараження вагітних відбувається через дихальні шляхи. Після початкового періоду розмноження у місці проникнення розвивається вірусемія. Віруси проникають з міжворсинчатих просторів у судинну систему плода з наступною дисемінацією в органах-мішенях, у тому числі і в плаценті. Вона служить джерелом вірусу у плода, при цьому, чим довше вірусемія у вагітної, тим є вищою ймовірність ураження плоду.

Віруси з током крові можуть досягати навколоплідних оболонок, адсорбуватись на них, інфікувати навколоплідні води, а згодом і плід. Інфікування навколоплідних вод може проходити з пологових шляхів при пошкодженні навколоплідних оболонок, низхідним шляхом через синцитій хоріону, з вогнищ інфекції в самій плаценті та з черевної порожнини через фаллопієві труби.

Плід може інфікуватися навколоплідними водами різними шляхами: при аспірації й за-

ковтуванні навколоплідних вод, через шкірні покрови та кон'юнктиву. Проникаючи в клітини ембріону, вірусна РНК замінює клітинну РНК, яка передає генетичну інформацію в апарат, який відтворює клітинний білок. Це призводить до збочення нормального клітинного обміну і синтезу білків, що і зумовлює загибель ембріону чи виникнення вад розвитку.

Краснуха у вагітних може протікати важко, легко й безсимптомно. На безсимптомний перебіг краснухи у вагітних припадає 1/3-1/2 частоти випадків. Інкубаційний період триває від 14 до 21 дня, в середньому 16-18 днів [5]. Вірус краснухи має тропність до ембріональної тканини. Основною проблемою є тератогенний вплив вірусу при захворюванні вагітної. Внутрішньоутробне зараження плоду можливе при будь-якій формі перебігу краснухи у жінки. Клінічна картина краснухи у вагітних не відрізняється від такої у дорослих. Характерними симптомами краснухи є висип, лімфаденопатія, артропатія. Висип має макулярний характер, поширений на обличчі, тулубі, кінцівках. Артралгія та артрит ускладнюють перебіг краснухи приблизно у 60% жінок. Рідко розвивається енцефаліт, тромбоцитопенія [5].

Визначальну роль для діагностики захворювання має серологічне підтвердження діагнозу за методом ІФА (виявлення специфічних антитіл IgG і IgM) також РГГА (нарастання титрів антитіл), виділення культури вірусу. За наявності симптомів захворювання у вагітної слід не пізніше 7 дня і повторно через 10-14 днів здійснити серологічне дослідження. Обов'язковим є дослідження 2 проб сироватки крові в динаміці з урахуванням всіх клінічних та анамнестичних даних [5]. Серонегативних жінок слід обстежувати щотижнево протягом 4 тижнів після контакту [2]. Діагноз краснухи у вагітної підтверджується за наявності IgM або підвищення рівня IgG у 4 рази.

Збільшити рівень достовірності серологічної діагностики за методом ІФА можна за допомогою тесту на визначення авідності IgG антитіл [4]. Авідністю антитіл називають міцність зв'язку між антитілом і антигеном. Якщо в досліджуваній сироватці крові при наявності або відсутності IgM знаходять IgG з низькою авідністю (менше 30%), то це свідчить про первинну (недавню) інфекцію. Наявність високоавідних антитіл IgG говорить про вторинну імунну відповідь у разі попадання збудника в організм або загострення захворювання [4].

При краснусі у вагітної жінки прогноз для плоду залежить від терміну гестації при захворюванні. У період максимальної інтенсивності вірусемії на 10-17 день після інфікування вірус проникає через плаценту і вражає тканини плоду. При інфікуванні жінки на першому тижні вагітності ураження плоду виникає у 75-80% випадків, на 2-4 тижні – у 61%, на 5-8 тижні – у 26-30%, на 9-12 тижні – у 8% випадків. При інфікуванні на 4-му місяці вагітності вади розвитку у плода формуються у 1,4-5,7 % випадків, на 5 місяці та пізніше – у 0,4-1,7 % випадків. Внутрішньоутробне інфікування також риздить до спонтанних абортів та мертвонародження (до 40% при зараженні в перші 8 тижнів) [6].

Вроджена краснуха (МКХ-10, P35.0) у новонароджених може мати різні форми від субклінічних до дуже важких з множинними ВВР, іноді несумісними з життям. Клінічні прояви вродженої краснухи розподіляють на 3 групи: транзиторні порушення, сформовані дефекти і віддалені наслідки.

Серед вроджених вад розвитку, що формуються в ранні терміни гестації, найчастішими є вади розвитку серця, органу зору (катаракта, мікрофтальмія) і слуху (одно – або двобічна нейросенсорна глухота). Втрата слуху один з найпоширеніших проявів вродженої краснухи (понад 80% випадків) [5]. Порушення слуху можуть виявлятися від 3 до 20 років. Проявами синдрому вродженої краснухи можуть бути також мікроцефалія, затримка психомоторного розвитку [1].

Транзиторні порушення є проявом активного перебігу важкої внутрішньоутробної інфекції, це – тромбоцитопенічна пурпура, гепатит, інтерстиціальна пневмонія, менінгоенцефаліт, міокардит, ураження кісток, гіпоплазія зубної емалі, затримка внутрішньоутробного розвитку [5]. Транзиторні порушення можуть поєднуватися з ВВР. До віддалених наслідків вродженої краснухи належать ендокринопатії – цукровий діабет типу I (інсулінозалежний), гіпотиреоз, тиреоїдит; аномалії зору (глаукома, ретинопатія); прогресуюча патологія ЦНС [5].

Клінічні прояви у новонароджених з вродженою краснухою [1,5]:

- ЗВУР/недоношеність 35 %
- Вроджені вади серця 26 %
- Патологія органу зору (хоріоретиніт, катаракта мікрофтальм) 18 %
- Дефекти ЦНС (мікроцефалія, гідроцефалія) 50 %
- Глухота 80 %

• Пурпура, жовтяниця, гепатоспленомегалія 31 %

Для підтвердження діагнозу вродженої краснухи у дитини застосовують вірусологічні та серологічні методи. Вірус виділяють з носової частини глотки, кон'юктиви, сечі, цереброспінальної рідини у більшості новонароджених. У деяких випадках виділення вірусу може тривати до 15-30 місяців життя. Серологічна діагностика полягає в дослідженні пуповинної крові й сироватки крові новонародженого. Діагноз вродженої краснухи підтверджує виявлення специфічних антитіл IgM протягом перших 1-3 місяців. Проте у новонароджених з первинною інфекцією антитіла класу M можуть не синтезуватись через:

1. Незрілість імунної системи
2. Блокування вірусного антигену материнськими антитілами
3. Інфікування на пізніх стадіях вагітності
4. Імунологічну толерантність [4]

Для діагностики вродженої краснухи також досліджують специфічні антитіла IgG. В нормі рівень материнських антитіл IgG знижується поступово впродовж першого року життя до повного зникнення. У дитини з вродженою краснухою, навпаки, спостерігається високий рівень IgG (обстеження рекомендують проводити у віці 3, 5-6 місяців і 1 року) [5].

Діагноз вродженої краснухи встановлюється при наявності симптомів захворювання у новонародженого та:

- виділення вірусу краснухи (з ротоглотки, сечі);
- визначення специфічного IgM або позитивної ПЛР у крові новонародженого;
- зберігання специфічних для краснухи титрів антитіл протягом тривалого часу (тобто відсутність падіння титрів) для плацентарно отриманого материнського IgG, якщо крім того існують вроджені дефекти [3].

На 48 сесії Європейського бюро ВООЗ в 1998 році краснуха була включена в число інфекцій, боротьба з якими буде визначатись метою програми «Здоров'я для всіх в ХХІ столітті»: зниження частоти синдрому вродженої краснухи до рівня 0,01/1000 живонароджених.

Вирішення проблеми даної інфекції можливе тільки за допомогою вакцинації. При цьому, як підкреслює ВООЗ, проведення вакцинації має сенс, якщо обома щепленнями буде охоплено не менше ніж 95% дітей [6]. Ефективність вакцинації складає 85-96% [2].

Клінічний випадок

Хлопчик народився від II вагітності та II пологів. Вік матері 24 роки. Професія – продавець. Епідеміологічний анамнез вагітної невідомий. Під час вагітності в першій половині відмічались незначні висипання на шкірі обличчя, тулуба, що було розцінено, як харчова алергія. При УЗД плоду в 21-22 тижні вагітності виявлена гідроцефалія, у терміні 25 тижнів при УЗД діагноз не підтверджено.

Дитина народилася в терміні гестації 37 тижнів з масою 2000 грамів (< 10 перцентилля), довжина 47 см (> 25 перцентилля), обвід голови – 28 см (< 10 перцентилля), (> P10-P75 – 30-35 см (в нормі)). Обвід голови в нормі для такої дитини також можна розрахувати за формулою: 47 см (довжина): $2 + 10 \pm 1,5$ см = $33,5 \pm 1,5$ см. При огляді дитини – голова мікроцефальної форми, переважає лицева частина черепа, чоло скошене, вушні раковини відстовбурчені, велике тім'ячко 0,3 x 0,3 см. На НСГ – УЗ-ознак патологічних змін не виявлено. Краніограма в 2 проекціях – без кістково-деструктивних змін, стрічкоподібне посилення тіней в проекції швів. ЕхоКГ – серце локується добре, розміщене правильно, міжшлуночкова перегородка візуалізується на всьому протязі, у міжпередсердній – відкрите овальне вікно. Скоротлива здатність міокарду достатня.

При серологічному дослідженні за методом ІФА на TORCH-інфекції (тест-система «Вектор-Бест»): специфічні IgG до цитомегаловірусу – 15,4 (N≤10), IgM – негативний, ранній білок – негативний; до токсоплазми IgG – 43,8 (N≤30) IgM – негативний; до краснухи IgG – 58 (N≤17), авідність 91%, IgM – негативний.

ІФА матері до цитомегаловірусу IgG – 16,3 (N≤10), IgM – негативний; до токсоплазми IgG – 59,1 (N≤30), IgM – негативний; до краснухи IgG 61,5 (N≤17), авідність 92%, IgM – негативний.

ПЛР (зішкріб, якісне визначення) до цитомегаловірусу – негативний, до токсоплазми – негативний, до вірусу краснухи не визначався – відсутні тест-системи.

Каріотип 46 ХУ, 3% хромосомна нестабільність, яка може бути розцінена як наслідок перенесеної внутрішньоутробної інфекції. Фенілаланін у сироватці матері в межах норми. Очне дно звичайного забарвлення, ДЗН сірого кольору з темно-сірим контуром, блідіші звичайного, контури розмиті, судини звичайного калібру. При перевірці слуху (використано джерело звуку - пищалка з частотою

6 000 Гц і інтенсивністю 70-80 Дб) виявлено ряд орієнтовних реакцій – кліпання повік, реакція здригання, пробудження. При проведенні серологічного дослідження методом ІФА дитині в 3, 5 місяців і 9 місяців високоавідні антитіла IgG утримувались збільшені більше як в 3 рази.

Висновки

1. Наявність високоавідних антитіл IgG до вірусу краснухи, у присутності IgM або без нього, свідчить про вторинну імунну відповідь у випадку реінфекції, або інфекції у раніше вакцинованих, яка можлива при недостатній напруженості імунітету.

2. Обстеження вагітних на краснуху проводиться за клінічними показами або епідо-

казами (наявність контакту вагітної з хворим на краснуху). Визначення низькоавідних антитіл IgG є діагностичним маркером первинної інфекції у вагітної. Якщо інфекція виявлена в перші 16 тижнів вагітності, рекомендовано переривання вагітності.

3. При плануванні вагітності, особливо жінкам, які мали мимовільні викидні в анамнезі, слід проводити обстеження на наявність антитіл до вірусу краснухи. Серонегативні жінки мають бути вакциновані від краснухи з наступною контрацепцією протягом 3 місяців.

4. Вагітність є абсолютним протипоказом для введення вакцини, оскільки використовується жива вакцина і можливий розвиток тератогенного ефекту.

Література

1. Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции: под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд.- М.: Медицина, 2000.
2. Перинатальные инфекции: под ред. Я.С.Сенчука, З.М.Дубоссарской.- М., 2005.
3. Посібник з неонатології: під ред. Дж. Клоерті, Ен. Стар.- К., 2002.
4. Авидность антител в диагностике инфекционных заболеваний. - Нижний Новгород: Научно-производственное объединение «Диагностические системы», 2004.
5. Неонатология: за ред. П.С.Мошича, О.Г.Суліми.- К.: Вища школа, 2004.
6. Вакцинація: методичні рекомендації УОЗ Волинської облдержадміністрації.- Луцьк, 2009.
7. Актуальні питання вакцинопрофілактики інфекційних хвороб у дітей.- Тернопіль: «Укрмедкнига», 2001.
8. Наказ № 906 27.12.2006 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції».

ВРОЖДЕННАЯ КРАСНУХА – ЗНАКОМЫЙ НЕЗНАКОМЕЦ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

*Г.В.Ващилин, Л.А.Гагаловская, М.М.Гнатив, Н.Г.Тандура, Т.Д.Загорулко, Л.М.Зайцева, Ж.И.Мартынюк, Е.А.Костюк**

Волыньское областное детское территориальное медицинское объединение
(г.Луцк, Украина)

Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л.Шупика,
кафедра неонатологии*
(г.Киев, Украина)

Резюме. Краснуха – острая контагиозная вирусная экзантема. Возбудитель – РНК- содержащий вирус, имеющий тератогенный эффект. У беременных может протекать тяжело, легко и бессимптомно. Внутриутробное заражение возможно при любой форме краснухи у беременных. Краснушная инфекция в первые 8 недель беременности вызывает инфицирование плода в 30-80 % случаев. С увеличением гестационного возраста риск развития врожденной краснухи уменьшается. Среди ВВР, возникающих в ранние сроки гестации, наиболее частыми являются врожденные пороки сердца, органа зрения, глухота. Профилактика синдрома врожденной краснухи возможна только путём вакцинации.

Ключевые слова: краснуха, РНК-содержащий вирус, беременность, тератогенный эффект, синдром врожденной краснухи, специфические антитела IgG, IgM, авидность, вакцинация.

CONGENITAL RUBELLA - A FAMILIAR STRANGER (CASE STUDY)

*G.V.Vaschilin, L.A.Gagalovska, M.M.Gnativ, N.G.Tandura, T.D.Zagorulko, L.M.Zaytseva, Zh.I.Martyniuk, E.A.Kostiuk**

Volyn Regional Children's Territorial Medical Association
(Lutsk, Ukraine)

National Medical Academy of Postgraduate Education,
in honor of P.L. Shupyk, Department of Neonatology *
(Kiev, Ukraine)

Summary. Rubella is an acute contagious viral exanthema. Its an agent RNA virus – has teratogenic effect. The disease may be severe, light and asymptomatic in pregnant women. Transplacental contamination is possible in any of the disease forms. Contamination during the first eight weeks of pregnancy leads to fetal infection in 30-80% of cases. With higher gestational age the risk of congenital rubella reduces. The major birth defects because of rubella are congenital heart defects, eye defects and deafness. Prevention of congenital rubella syndrome is possible only by vaccination.

Keywords: rubella RNA virus, pregnancy, teratogenic effects, congenital rubella syndrome, specific antibodies IgG, IgM, avidity, vaccination.

УДК:616.12-006.364.03

МНОЖИННІ РАБДОМІОМИ СЕРЦЯ
(ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ)*О.В. Власова, Л.В. Колюбакіна,
Н.М. Крецу*ВДНЗ «Буковинський державний
медичний університет» МОЗ України
(м. Чернівці, Україна)**Ключові слова:** доброякісні пухлини, рабдоміома, новонароджені, порушення ритму, діагностика.**Резюме.** У статті наведено клінічний випадок дитини з множинними рабдоміомами серця, що супроводжувалося порушенням ритму серця.

Рабдоміома - найбільш доброякісна первинна пухлина серця. Серед всіх пухлин серця діагностується, за даними літератури [1, 2], від 39,6% до 58,6% у віці від 1 місяця життя і до 18 років. Пухлина утворюється з ембріональних м'язових клітин в результаті ранніх порушень ембріогенезу. Такі утворення можуть спостерігатись у вигляді одного вузла або множинних утворень, які переважно локалізуються у шлуночках, рідше в передсердях. Залежно від локалізації патологія може мати злоякісний перебіг, який призводить до синдрому раптової смерті. Рабдоміома росте екстра- чи інтрамурально. При інтрамуральному рості виникають різноманітні порушення ритму серця та провідності. Внутрішньопорожнинне проростання може зумовлювати обструкцію вивідних шляхів серця [4]. Рабдоміома з високою частотою асоціює з туберозним склерозом (хвороба Бурневілья) і може бути першим проявом захворювання [3]. У дітей, які страждають на туберозний склероз, підвищений ризик судомних нападів, аутизму та розумової відсталості. Ураження шкіри при туберозному склерозі проявляється плямами гіпопігментації, ангіофіброзами в ділянці перенісся та на тулубі у вигляді щільних, шагреневих бляшок, які виступають над поверхнею шкіри. Ознаки підвищеного внутрішньочерепного тиску вказують на гігантськоклітинну астроцитому міжшлуночкового отвору. Ангіоміоліптоми та кісти нирок можуть визначатися у вигляді об'ємних утворень черевної порожнини або призводити до розвитку гіпертонії.

Особливості локалізації та росту пухлини обумовлюють широкий спектр клінічних проявів. Діагностика рабдоміоми серця базується на методах візуалізації міокарду — ехокардіографії (ЕхоКГ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) [1,2,3]. Хірургічне лікування показано, якщо пухлина викликає обструкцію вивідних шляхів шлуночків, або якщо вона

обумовлює тяжкі порушення ритму серця. У новонароджених може спостерігатися спонтанна регресія рабдоміоми. У разі відсутності обструкції вивідних шляхів шлуночків серця проводиться динамічне спостереження.

Враховуючи необхідність своєчасної діагностики даного захворювання та можливі несприятливі наслідки, для прикладу наводимо клінічний випадок із практики.

У відділення патології новонароджених Чернівецької ОДКЛ з пологового будинку переведена новонароджена дитина віком 6 днів з підозрою на вроджену ваду серця (ВВС). З анамнезу відомо, що дитина народилася від І доношеної вагітності, яка перебігала на фоні ВСД за гіпотонічним типом, синусової тахікардії, метаболічної нефропатії, ожиріння І ст. У зв'язку з підозрою на ВВС, на 37-38 тижні вагітності жінка направлена на консультацію до ІПАГ НАМН України у відділення ультразвукової та функціональної діагностики для проведення (ЕхоКГ) плоду. Заключення: вагітність 37-38 тижнів. Серцева аритмія плоду. Даних за наявність дистресу плода не виявлено. Даних за наявність гемодинамічно значимої ВВС немає. Не можна виключити рабдоміому (10,0 x 8,5 мм) в ділянці модераторного пучка.

Дитина народилася з масою тіла 3850 г, зріст – 54 см, окружність голови - 33 см, окружність грудної клітки - 35 см. Оцінка за шкалою Апгар - 8/8 балів. Стан дитини після народження задовільний. Для верифікації діагнозу дитина на 6 добу переведена у відділення патології новонароджених ОДКЛ.

При поступленні до ОДКЛ стан дитини розцінений як середнього ступеня важкості за рахунок порушення ритму серця. Дитина при огляді активна, крик голосний. Знаходиться на природньому вигодовуванні, смочке добре. Фізіологічні рефлексії періоду новонародженості викликаються, тonus м'язів задовільний. Велике тім'ячко на рівні кісток черепа,

не вибухає. Шкірні покриви чисті. Гемодинаміка стабільна. Пупковий залишок клемований, підсихає. Над легеньми вислуховується пуерильне дихання, хрипів не чути. Серцеві тони звучні, аритмічні (за типом екстрасистолії). Живіт м'який, доступний пальпації. Печінка, селезінка не збільшені. Фізіологічні відправлення без особливостей. Проведені параклінічні методи обстеження: Загальний аналіз крові: гемоглобін — 150 г/л, еритроцити -5,0 Т/л КП - 0,9, лейкоцити -11,7Г/л, паличкоядерні - 4 %, сегментоядерні - 44%, еозинофіли -10%, лімфоцити - 41%, моноцити - 1%, ШОЕ - 5 мм/год.

На нейросонографії виявлено потовщення стінок стріарних судин, що не дало можливості виключити наявність мінералізуючої стріарної ангіопатії.

При проведенні УЗД внутрішніх органів без патологічних змін не виявлено.

Згідно даних ЕхоКГ: виявлені ознаки множинних рабдоміом: у правому шлуночку фіксоване до верхівки візуалізується округле утворення з чіткими контурами 20,0 x 7,2 мм; біля стулок трикуспідального клапану - овальне утворення з чітким контуром 8,8 x 4,8 мм. Відкритий овальний отвір біля 1,5-2 мм. За даними ЕКГ відмічено, що ритм синусовий, нерегулярний. ЧСС-150-170 за хв. Часті суправентрикулярні екстрасистоли з періодами бі- та тригемінії. Дитина консультована вузькими спеціалістами. Виставлений клінічний діагноз: Множинні рабдоміоми правого шлуночка з порушенням серцевого ритму за типом суправентрикулярної екстрасистолії (фото1).

У відділенні дитина знаходилася під дина-

Література

1. Белозеров Ю.М. Детская кардиология / Ю.М. Белозеров — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 600 с.
2. Бордюгова О.В. Рабдомиома сердца у детей / Бордюгова О.В., Дубова Г.В., Бурка О.О. // Здоровье ребенка. -2012.-Т.37,№ 2. – С. 62-66.
3. Шарькин А.С. Нарушения сердечного ритма при рабдомиоме сердца у детей с туберозным склерозом / А.С. Шарькин, Е.В. Шильковская, Т.К. Навроцкая // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — Т. 52, № 3. — С. 48-52.
4. Kaushik S.K. Cardiac rhabdomyoma with LVOT obstruction and anorectal malformation in a neonate: A rare association / S.K. Kaushik, B. Kapil, A. Kaushik // Indian. Heart Journal. - Vol. 64, Is. 5. - P. 508-510.

МНОЖЕСТВЕННЫЕ РАБДОМИОМЫ СЕРДЦА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

О.В. Власова, Л.В. Колубакіна, Н.М. Крецу

ВГУЗ «Буковинский государственный
медицинский университет» МЗ Украины
(г.Черновцы, Украина)

Резюме. В статье представлен клинический случай ребёнка с множественными рабдомиомами сердца, которые сопровождались нарушениями ритма сердца.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли, рабдомиома, новорождённые, нарушения ритма, диагностика.



Фото1. Множинні рабдоміоми правого шлуночка серця.

мічним спостереженням, отримувала лікування: аспаркам, АТФ перорально, яке було узгоджено з НДІ ССХ ім. Амосова (м. Київ). Для адекватної корекції лікування рекомендована консультація аритмолога та кардіолога в НДІ ССХ ім. Амосова в м. Києві.

Стан дитини за час стаціонарного лікування залишався відносно стабільним, зберігалася порушення ритму без наростання явищ застійної серцевої недостатності. За наполяганням батьків дитина була виписана додому з подальшим амбулаторним лікуванням та спостереженням в НДІ ССХ ім. Амосова в м. Києві.

Висновок: Дитина з рабдоміомами серця потребує комплексного обстеження та спостереження, оскільки рабдомиома може бути першою ознакою наявності туберозного склерозу з наступним ураженням багатьох органів та систем.

MULTIPLE RHABDOMYOMAS OF THE HEART (CASE STUDY)

O.V. Vlasov, L.V. Kolyubakin, N.M. Cretu

Bukoviniane State Medical
University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. This article describes a clinical case of the child with multiple rhabdomyoma of heart, accompanied by cardiac arrhythmias.

Keywords: benign tumor, rhabdomyoma, newborns, rhythm disorders, diagnosis.

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА ЛІКАРІВ

УДК: 378.064.2

**Ю.В. Будаев, О.И. Годованец,
Е.Б. Ваколюк, С.В. Костенюк**ГУ «Буковинський державний
медичинський університет» МЗ України
(г. Чернівці, Україна)**ФОРМИРОВАНИЕ ДИАЛОГИЧЕСКОГО
ОБЩЕНИЯ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ
ПРОЦЕССЕ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ**

Ключевые слова: образовательный процесс, педагогическое мышление, диалоговое общение и коммуникативная компетенция.

Резюме. В статье представлены примеры коммуникативной компетенции в процессе обучения в высшей школе, важности диалогового взаимодействия для активизации мыслительной и творческой деятельности студентов и врачей интернов.

Врач должен знать медицину. Это аксиома. Но помимо знаний он должен обладать определёнными человеческими качествами. Наполеон I любил повторять: «Я не верю в медицину, но верю в своего врача Корвизара». Современные студенты и врачи интерны отлично ориентируются в мире коммуникаций, привыкли к новым способам поиска информации, умеют пользоваться самыми разными технологическими новинками, но зачастую выглядят незнающими, потому что он не в состоянии грамотно и структурированно изложить свои знания, аргументировано и убедительно защитить свою точку зрения.

В XVII столетии, встречаясь на консилиумах у постели больного, эскулапы ругались, показывали друг другу языки и нередко вступали в драку. Не случайно их «авторитет» в те времена увековечил Мольер. Тогда медицина была далека от науки: высунутый язык подменял научную аргументацию. Если культура диалога не сформирована, оппоненты начинают «перекрикивать» друг друга, обижаться и диалог превращается в несколько параллельных потоков информации и редко заканчивается конструктивно.

В современном мире все более остро ощущается дефицит живого диалога, который особенно необходим в образовательном процессе. Поэтому роль педагога в образовательном процессе и влияние его на формирование культуры студентов и врачей интернов как никогда высока. Требования к личности педагога, преподавателя, его нравственности выходят на качественно новый уровень. Минимальная, и вместе с тем максимальная цель педагога должна состоять в том, чтобы быть человечным и понимать, что нет такого студента/ интерна, которого не за что было бы ува-

жать. Поэтому, на наш взгляд, педагог, прежде всего, должен быть гуманитарием, несмотря на то, какую дисциплину он преподаёт. Гуманистически ориентированное педагогическое мышление в качестве наивысшей ценности общества выбирает человека, что определено и главным Законом нашей страны – Конституцией, где в ст. 3 сказано: «Человек, его жизнь и здоровье, честь и достоинство, неприкосновенность и безопасность признаются в Украине наивысшей социальной ценностью».

В современной философии и культуре главнейшей характеристикой гуманистического идеала является признание человеческой индивидуальности, а едва ли не единственной возможностью её проявления есть диалог. С точки зрения герменевтики образование должно учить понимать. И главным, к чему должен стремиться преподаватель - это к подготовке учащихся к восприятию и пониманию инаковости, пониманию «другого», отличного от себя, научить или хотя бы направить обучающихся к переживанию и сопереживанию [3]. Как отмечает Сулима И. И., чтобы человек сам состоялся, он «должен в равной мере творить, слушать, смотреть, читать и чувствовать созданное» [7].

Безусловно, образование строится на принципе диалога. Это диалог обучающего и обучаемого, и суть этого не только во взаимодействии преподавателя и студента, но также и взаимоотношений профессорско-профессионального состава, администрации, родителей и др., то есть это диалог культуры прошлой с сегодняшним студенчеством, которое в силу своего возраста и социального статуса ориентировано в будущее.

Как нами уже было указано выше, в процессе обучения наиболее значимым явля-

ется фактор «понимания», который связан самым непосредственным образом с диалогической спецификой, языковыми нормами, эмоциональностью речи и др. Кроме того, процесс понимания - это всегда столкновение и борьба противоречий. Следовательно, чем дружнее будут члены учебного коллектива и педагогического состава, тем легче будет достичь взаимопонимания, тем ближе станут индивидуальные смысловые контексты участников коммуникации, тем эффективнее будет сама коммуникация.

Понимание в образовательном процессе более значимо, чем знание. Задача выработки у студентов и интернов в процессе обучения знаний, умений и навыков имеет, безусловно, важное значение, однако все более очевидным является их несоответствие современным культурным и общественным условиям. Вот как высказываются по этому поводу в своей статье В. Нургалеев и Л. Барановская: «Наличие знаний не означает, что они будут автоматически применяться. Применение знаний - это творческая задача, которая решается каждый раз в неповторимых условиях».

Новая ситуация в образовательном мире, по мнению Л. П. Буевой, характеризуется двумя факторами – неопределенностью и ориентацией на будущее. Поэтому одна из главных задач общего и высшего образования - учить творчеству, формировать коммуникативную компетентность [5].

Коммуникативная компетентность совершенно необходима в процессе обучения и при построении общения в форме диалога. Ведь процесс обучения - это обоюдный обмен рациональной (учебной) информацией и эмоциональной (душевной) информацией. При этом, при обмене информацией, периодически происходит передача инициативы от обучающего к обучаемому, то есть от преподавателя к студенту, и наоборот. Таким образом, в данном случае диалог нельзя свести к формуле «вопрос-ответ», поскольку в беседах преподавателя со студентом/интерном на занятиях, конференциях, при проведении круглых столов ярко проявляется их отношение к обсуждаемым темам, идеям, поднимаемым проблемам, к миру и людям в целом. Правильное, коммуникативно грамотное построение диалога в полной мере способствует созданию такой атмосферы, которая позволит его участникам раскрыться, высказать собственную позицию, поможет, в обстановке доверия и откровенности, четко

формулировать и излагать свои мысли, что в свою очередь даст возможность преподавателю более эффективно решить образовательные и воспитательные задачи.

Каким же образом можно сделать общение преподавателя со студентом на занятиях в ВУЗе диалогическим? Вот что рекомендует Г. Чанышева: «Преподавателям необходимо, прежде всего, учитывать эмоциональное состояние обучаемых, опираться на положительное в них, обеспечивать каждому комфорт, создавать ситуацию успеха, проявлять живой интерес к взаимному обмену информацией» [8]. Далее в своей статье Г. Чанышева [8] формулирует основные правила, которые необходимы для правильной организации диалогового взаимодействия. К таковым относятся:

- Заданный вопрос должен сопровождаться паузой для формулирования ответа на него.
- Высказываемая студентом/интерном точка зрения или выражение отношения к обсуждаемой проблеме должны стимулироваться и поощряться преподавателем.
- Любое несогласие должно быть допустимой нормой, но при этом оно должно быть аргументированным.
- Коммуникативное пространство принадлежит всем участникам общения.
- Диалоговое общение строится по формуле «глаза в глаза».
- Обязанность преподавателя - мотивировать и стимулировать активность участников общения.

На наш взгляд, эти правила действительно способствуют созданию диалогового общения на занятиях, однако нам хотелось бы дополнить их еще одним: задаваемые вопросы должны быть корректно сформулированными и проблемными, что будет способствовать активизации мыслительной и творческой деятельности студентов/интернов, а не простому репродуктивному воспроизведению учебного материала.

В высшей школе интерес в общении стимулируется общими профессиональными интересами, особенно на профильных кафедрах. Применительно к преподаванию клинических дисциплин наиболее выгодными для обсуждения являются вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, выбора методов и средств лечения.

По умению четко и ясно излагать свои мысли, культуре речи, уместности высказываний, свободному владению устной и письменной речью,

вариантности интерпретации информации, пониманию контекста и подтекста высказываний, богатству лексики, эмоциональной окраски, мимики и жестуляции можно судить об общей культуре человека. Поэтому одна из главных задач общего и высшего образования - научить человека творчеству, сформировать

коммуникативную профессиональную компетенцию. Следует помнить, что истина рождается не в голове отдельного человека, она рождается между людьми, совместно ищущими её, в процессе их диалогического общения, как справедливо отмечено в своих публикациях М. М. Бахтиным [1].

Литература

1. Бахтин М.М. Эстетика словесного творчества / М. М. Бахтин. - Саранск, 1987.-234с.
2. Библер В.С. От наукоучения - к логике культуры: два философских введения в двадцать первый век / В. С. Библер.- М.: Политиздат, 1990.-413с.
3. Гадамер Х.Г. Истина и метод: основы философской герменевтики / Х.Г. Гадамер.- М., 1998.-475с.
4. Куница В.Н. Межличностное общение: учебное для вузов / В.Н. Куница, Н.В. Казаринова, В.М. Погольша. - СПб., 2001.-272с.
5. Нургалеев В. Диалог культур как основа современной педагогической парадигмы / В. Нургалеев, Л. Барановская // Высшее образование в России. - 2004. - № 12. - С.48-51.
6. Сенько Ю.В. Образование всегда накануне себя / Ю.В. Сенько // Педагогика. - 2004. - № 5. - С.22-29.
7. Сулима И. И. Философская герменевтика и образование / И. И. Сулима // Педагогика. - 1999. - № 1. - С.36-43.
8. Чанышева Г. О коммуникативной компетентности / Г. Чернышева // Высшее образование в России. - 2005. - С.148-151.

ФОРМУВАННЯ ДІАЛОГІЧНОГО СПІЛКУВАННЯ В ОСВІТНЬОМУ ПРОЦЕСІ ВИЩОЇ ШКОЛИ

Ю.В. Будаєв, О.І. Годованець, О.Б. Ваколюк, С.В. Костенюк

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

Резюме. У статті представлені приклади комунікативної компетенції в навчальному процесі у вищій школі та значення діалогової взаємодії для активізації розумової та творчої діяльності студентів та лікарів інтернів

Ключові слова: освітній процес, педагогічне мислення, діалогове спілкування, комунікативна компетенція.

FORMATION OF DIALOGIC COMMUNICATION IN THE EDUCATIONAL PROCESS OF HIGHER EDUCATION

Y.V. Budayev, O.I. Godovanets', O.B. Vakolyuk, S.V. Kostenyuk

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

Summary. The article presents the examples of communicative competence in the teaching in higher education, and the importance of dialogue in enhancing the intellectual and creative activity of students.

Keywords: educational process, pedagogical thinking, dialogic communication, communicative competence.

НОВИНИ НАУКОВОГО ЖИТТЯ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ
АСОЦІАЦІЯ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«ЯКІСТЬ І БЕЗПЕКА МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ:
ПИТАННЯ, РЕАЛЬНІСТЬ І СТРАТЕГІЯ РОЗВИТКУ»

7-8 листопада 2013 р.

м. Полтава

Інформаційне повідомлення №1



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМКИ РОБОТИ КОНФЕРЕНЦІЇ:

I. Структурно-організаційні підходи до забезпечення якості та безпеки медичної допомоги новонародженим:

- Досвід роботи новостворених перинатальних центрів III рівня.
- Структура, штати та організація роботи відділень інтенсивної терапії новонароджених перинатальних центрів III рівня.
- Організація перинатальних центрів II рівня.
- Центри катамнестичного спостереження: досвід роботи, проблеми.

II. Якість та безпека пацієнтів під час лікувально-діагностичного процесу:

- Етичні питання.
- Дихальна недостатність.
- Порушення гемодинаміки.
- Вроджені захворювання серця.
- Ранні та пізні інфекції, системне запалення та сепсис.
- Неврологічні критичні стани.
- Метаболізм та харчування.
- Ендокринологія.

- Реанімація та невідкладні стани.
- Віддалені наслідки лікування новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії
 - Фармакологія. Сестринський процес при наданні медичної допомоги новонародженим

III. Сучасні освітні медичні технології зі забезпечення якості та безпеки медичної допомоги новонародженим

- Організації наукових досліджень в неонатології.
- Телемедицина та інформаційні технології.
- Тренінгові центри.

ДОКУМЕНТИ, ЯКІ ПЛАНУЮТЬСЯ ДЛЯ РОЗГЛЯДУ ТА ПРИЙНЯТТЯ:

- Стандарти до дизайну відділень інтенсивної терапії новонароджених та постінтенсивного догляду.
- Положення про центр катамнестичного спостереження. Структура. Штати. Організація роботи. Моніторинг за хворими та передчасно народженими дітьми.
- Профілактика та лікування пізніх інфекцій.

- Протокол ентерального та парентерального харчування новонароджених.
- Протоколи лікування БЛД, анемії, дисбіозу, рахіту, профілактика РСВІ.

ФОРМИ УЧАСТІ У КОНФЕРЕНЦІЇ

- Участь у науковій програмі конференції.
- Публікація у вигляді наукових статей у фаховому медичному журналі.
- Виступи відповідно до представлених статей.
- Стендові доповіді.
- Для фірм, компаній і організацій - виставка сучасних засобів діагностики та лікування, зразків медичної та лабораторної техніки.

ПРАВИЛА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ

Матеріали у вигляді статті будуть опубліковані в журналі “Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина”.

Термін подачі матеріалів – до 30 червня 2013 р.

ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами обсягом 6-8 сторінок, оглядові – до 10-15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інших матеріалів (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 6,0 і вище. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Текст роботи друкується на паперовому носії формату А 4 у 2-х примірниках. Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

СТРУКТУРА СТАТТІ:

У заголовку зазначають: УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті, назву установи (кафедри, лабораторії), де виконана робота, місто, країну.

Резюме: обсягом не більше 250 слів, 1600 знаків (кожне) українською, російською та англійською мовами. Тексти резюме повинні бути автентичними.

Зразок оформлення резюме: УДК (UDC). Назва статті.

Автори – ініціали, прізвище. Назва закладу, де виконана робота, місто, країна. Мета (The aim of research). Методи дослідження (Methods). Результати (Results). Заключення (Conclusions). Адреса авторів, мобільний телефон, e-mail.

Ключові слова: українською, російською та англійською мовами.

Текст статті повинен мати такі розділи: при викладенні результатів оригінальних на-

укових 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 викладання 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. Аббревіатури повинні бути пояснені при першому використанні.

Таблиці, рисунки та фотографії подаються на окремих аркушах; їх місцезнаходження у статті повинно бути відмічено на полях; їх кількість повинна бути не більше трьох та відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується зверху справа; 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. В підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у одиницях СІ.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

Літературні посилання вказуються в тексті в квадратних дужках, номер публікації згідно списку літератури. Кількість цитованої літератури в оригінальних статтях не повинна перевищувати 10 джерел, в лекційних та оглядових – 50 джерел.

Список оформляється згідно вимог держ. стандарту, друкується на окремому аркуші через 1,5 інтервали в алфавітному порядку (спочатку вітчизняні, потім зарубіжні автори) або в порядку посилань у тексті. Роботи вітчизняних авторів, що надруковані в іноземній літературі, розміщуються серед іноземних джерел.

Неприпустимо надсилати до редакції роботи, які були вже надруковані або направлені для публікації.

До статті додаються: направлення за вста-

новленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірена круглою печаткою; експертний висновок про можливість публікації матеріалів у ЗМІ; висновок з біоетичної експертизи; дані про авторів: ПІБ, наукова ступінь, вчене звання, місце роботи, посада, контактний телефон, E-mail та адреса для листування; кольорове фото кожного автора розміром 3 x 4 на електронному носії.

Матеріали для публікації в журналі надсилати за адресою:

Д.м.н., професору Годованець Ю.Д.
Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2; м.Чернівці, 58002. Україна.

Листування з питань видавничої діяльності:

E-mail: godovanets.yul@yandex.ru

Контактні телефони:

+38(050)6189959; +38(063)3235718

Годованець Юлія Дмитрівна

Вартість публікації статей – 30 грн. за сторінку.

Реквізити оплати за публікацію:

ТОВ «РА «Дольче Віта» ЄДРПОУ 37905676,
№ свідоцтва платника ПДВ 200007843,
ПІН 379056726511

Розрахунковий рахунок: 26001060743841 в
КГРУ ПАТ «КБ «Приват Банк», МФО 321842
З вказанням у платіжному дорученні
«За розміщення статті в журналі - ПІБ
першого автора».

Організатори конференції:

Кафедра педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією «УМСА»,
Асоціація неонатологів України
Зав. кафедрою – д.мед.н. Похилько В.І.

Тел.: (0532) 52-01-39

E-mail: umsakafped@mail.ru

Просимо Вас на адресу оргкомітету надіслати до 15 вересня 2013 р. Вашу реєстраційну карту. Офіційне підтвердження про Вашу участь в роботі конференції, публікацію наукових матеріалів буде надіслано Вам до 15 жовтня 2013 р. в інформаційному повідомленні № 2.

РЕЄСТРАЦІЙНА КАРТА

(надсилається на адресу оргкомітету до 15 вересня 2013 року)

Особисті дані

Прізвище _____

Ім'я _____

По-батькові _____

Вчений ступінь _____

Вчене звання _____

Місце роботи _____

Структурний підрозділ _____

Домашня адреса _____

Телефон _____

E-mail _____

Бажаю прийняти участь в роботі конференції:

зі стендовою доповіддю;

з усною доповіддю;

в якості слухача.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я МОЛОДІ»
24 – 25 жовтня 2013 р.
м. Чернівці

Інформаційне повідомлення №1



Вельмишановні колеги!

У відповідності до затвердженого МОЗ України і НАМН України «Реєстру конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і пленумів», у Буковинському державному медичному університеті 24-25 жовтня 2013 р. відбудеться науково-практична конференція з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я молоді».

Запрошуємо взяти участь у роботі конференції акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, урологів, хірургів, педіатрів, сімейних лікарів та лікарів інших спеціальностей.

Конференція буде проходити у вигляді пленарних, секційних засідань, та сателітних симпозіумів.

Робоча мова конференції: українська, російська, англійська.

Програма конференції включає такі питання:

- Проблеми репродуктивного здоров'я
- Питання гінекології дитячого та підліткового віку
- Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя
- Діагностика та корекція ендокринних порушень при вагітності та гінекологічній патології
- Малоінвазивна хірургія в акушерсько-гінекологічній практиці
- Інфекції та антибактеріальна терапія в акушерстві та гінекології
- Патологія шийки матки

- Питання сексології та сексопатології
- Новітні технології у діагностиці та лікуванні акушерсько-гінекологічної патології
- Медицина плода
- Біоетичні проблеми акушерсько-гінекологічної науки, практики і освіти
- Питання перинатальної психології.

Інформація для учасників (доповідачів)

Матеріали доповідей, включених до програми конференції, будуть опубліковані в медичному науково-практичному журналі «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина».

Якщо Ви бажаєте опублікувати матеріали доповідей у журналі, необхідно надіслати до 10.06.2013 року текст статті й відомості про авторів відповідно до правил оформлення публікацій.

Оргкомітет залишає за собою право у відборі доповідей для включення в робочу програму конференції.

Заявки на участь (Реєстраційну картку)

просимо надсилати на адресу:

58001 м. Чернівці, пл. Театральна, 2.

Буковинський державний медичний університет. Кафедра акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології.

Зав.каф. проф. Андрієць О.А.

до 30 червня 2013 р., або на електронні адреси:

akusherstvo1@bsmu.edu.ua

oandriiets@gmail.com

РЕЄСТРАЦІЙНА КАРТКА

Прізвище _____
Ім'я _____
По-батькові _____
Науковий ст. _____
Вчене звання _____
Місце роботи _____
Посада _____
Спеціальність _____
Адреса:
Індекс _____
Країна _____
Місто _____
Вулиця _____
№ буд., кв. _____
Конт.тел.(код) _____
E-mail _____

Форма участі:

Усна доповідь
Назва доповіді: _____

Постерна доповідь
Назва доповіді: _____

Як слухач

Тільки публікація

Контактна інформація

Офіційна адреса оргкомітету:
58001, пл. Театральна, 2, м. Чернівці
Буковинський державний медичний університет
Кафедра акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології
Зав. кафедри, проф. Андрієць Оксана Анатоліївна
Кафедра акушерства і гінекології ФПО
Зав.кафедри проф. Юзько Олександр Михайлович

Контактні телефони:

(0372) 523449;
(0372) 523056 (тел./факс) – кафедра

(0372) 523056, (050)5116333 – проф. Андрієць Оксана Анатоліївна
(050)6752334 – проф. Юзько Олександр Михайлович
(050)5627338 – асист. Бакун Оксана Валеріанівна
(050)5743745 – асист. Приймак Світлана Григорівна
(050)6642132 – асист. Гресько Марина Дмитрівна
(050)6785708 – асист. Боднарюк Оксана Іванівна

Детальніша інформація буде розміщена на сайті кафедри:

<http://ag1.bsmu.edu.ua>

Електронна адреса оргкомітету:

akusherstvo1@bsmu.edu.ua

Місце проведення конференції:

м. Чернівці, палац «Академічний» БДМУ,
вул. Шиллера, 11.

Поселення:

- готель "Буковина" - м. Чернівці, вул. Головна, 141, тел. (0372)585-625,
- готельно-ресторанний комплекс "Георг Палац" - м. Чернівці, вул. І.Богуна, 24, тел. (0372) 576-116.

З повагою, оргкомітет

АРХІВ КОНФЕРЕНЦІЙ**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»
11 декабря 2012г. (г. Ереван, Республика Армения)****Состав делегации:**

Знаменская Т.К. Д.м.н., профессор, руководитель отделения неонатологии (Киев, «ГУ ИПАГ НАМН Украины»),

Веропотвелян Н. В. главный врач ОКУ («Межобластной Центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог»),

Зброжик Е.В. научный сотрудник отделения неонатологии (ГУ ИПАГ НАМН Украины),

Каграманян А. Л. аспирант (Киев, ГУ ИПАГ НАМН Украины).

Цель поездки:

1. Участие в научно-практической конференции, посвященной современным клиническим и экспериментальным достижениям, новейшим технологиям диагностики состояния плода, генетической пренатальной диагностики, ультрасонографии, доплерографии, а также современным проблемам охраны материнства и детства.

2. Доклады украинской делегации: - «Клиника, диагностика и лечение TORCH-инфекций у новорожденных», проф. Знаменская Т.К., «Психосоматические заболевания в неонатологии и педиатрии», Зброжик Е.В., «Современные возможности ультразвуковой пренатальной диагностики врожденных пороков в 11 - 14 недель беременности» Веропотвелян Н.П., «Современные подходы к лечению и диагностике гемолитической болезни у плода» Веропотвелян Н.П., «Цитогенетические, молекулярные и иммунологические причины ранних репродуктивных потерь» Веропотвелян Н.П.

3. Ознакомление с работой отделе-

ния интенсивной терапии и реанимации новорожденных Центра охраны матери и ребенка, г. Ереван.

4. Ознакомление с новыми технологиями и оборудованием УЗИ для перинатального скрининга.

5. Поиск клиник-партнеров для совместной работы в Национальном Проекте «Новая жизнь. Новое качество охраны материнства и детства».

Результаты поездки:

1. Участие в научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии», 11 декабря 2012 г.в. Ереване.

2. Конференция была посвящена современным проблемам охраны здоровья матери и ребенка, технологиям диагностики состояния плода, генетической пренатальной диагностике, ультрасонографии, доплерографии аномалий развития плода, актуальным вопросам охраны здоровья населения, принципам методологии доказательной медицины.

3. Проведены переговоры с директором «Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка» АОЗТ г. Ереван, о возможности научного и практического сотрудничества с Ассоциацией неонатологов Украины в рамках Национального Проекта «Новая жизнь. Новое качество охраны материнства и детства».

4. Заключено соглашение о сотрудничестве между учреждением «Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка» АОЗТ, г. Ереван, республика Армения и ГУ «ИПАГ НАМН Украины», г.Киев, Украина.



Президиум конференции: директор АОЗТ «Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка» д. мед.н., профессор Окоев Г.Г.; Президент Ассоциации неонатологов Украины д. мед.н., профессор Знаменская Т.К.; д. мед.н., профессор Папаташвили А.М.; к.м.н. Веропотвелян Н.П.



Приветственное слово д.м.н., профессора Знаменской Т.К.



Доклад д.м.н., профессора Знаменской Т.К. (Украина)



Доклад к. мед. н. Веропотвеляна Н.П. (Украина)



Доклад д. мед. н. Твалтвадзе Г.Г. (Грузия)



Участники научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (г.Ереван, Армения).



Закрытие научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (г.Ереван, Армения).



Отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных АОЗТ «Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка» (г.Ереван, Армения).

СТОРИНКИ З ІСТОРІЇ СПЕЦІАЛЬНОСТІ

СУЛІМА ОЛЕНА ГРИГОРІВНА
ДОКТОР МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОР,
ПОЧЕСНИЙ ПРЕЗИДЕНТ
АСОЦІАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ,
ГОЛОВНИЙ НЕОНАТОЛОГ
МОЗ УКРАЇНИ 1992- 2004 рр.

Доктор медичних наук, професор Олена Григорівна Суліма народилась 16 жовтня 1933 року в селі Ставищани Білогірського району Хмельницької області. У 1941 році закінчила I клас Ставищанської (тоді Унієвської) початкової школи. Під час німецької окупації нашого села в школу не ходила і закінчила її в 1947 році. В 1947- 1949 роках навчалась в Кащенецькій школі, яка знаходилась в 5 кілометрах від нашого села і закінчила її з похвальною грамотою. Оскільки в Кащенецькій школі було лише 7 класів, то після її закінчення поступила в найближчу (за 12 км) Білогірську середню школу, яку закінчила в 1953 році з золотою медаллю. В школі очолювала комсомольську організацію школи, входила до складу райкому комсомолу. В 1953 році поступила в Київський медичний інститут (в ті роки медалістів приймали без екзаменів, лише за співбесідою), на лікувальний факультет. В 1959 році закінчила Київський медичний інститут і була направлена на роботу в м. Леніногорськ, Усть-Каменогорської області Східного Казахстану. В 1959 році вийшла заміж за Суліму Івана Петровича, який був направлений працювати головним поліграфістом в Групу Радянських військ в Германії. В Леніногорську понад рік працювала акушер- гінекологом і в 1960 році переїхала (за визовом) до чоловіка, де працювала лікарем військової частини. З 1964 року - в м. Києві, де майже 2 роки працювала виїзним лікарем Київської міської станції швидкої допомоги, з 1966 по 1970 рік – анестезіологом торакального відділення лікарні «Мед містечко», науковим керівником якого був Амосов

М. М. та Авілова О. М. З 4.01. по 07. 67 року пройшла курси спеціалізації з анестезіології і на протязі року виконувала обов'язки завідуючого відділенням анестезіології-реаніматології лікарні «Мед містечко» м. Києва. В 1970 році була запрошена і пройшла по конкурсу молодшим науковим співробітником Київського НДІ ПАГ, в якому крім наукової роботи виконувала обов'язки анестезіолога-реаніматолога, проводила реанімацію новонароджених, впроваджувала пролонговану штучну вентиляцію легень у новонароджених (не дуже успішно, бо основними дихальними апаратами були «Віта» і «Млада»), дихання гелій-кисневою сумішшю при РДС, краніоцеребральну гіпотермію при асфіксії новонароджених. Дуже вдячна співробітникам інституту, що вони мені довіряли і дозволяли використовувати нові, мало апробовані методи реанімації новонароджених. У 1976 році захистила кандидатську дисертацію на тему «Влияние эфира, фторотана и гексенала на состояние плода и новорожденного при операции кесарева сечения» і в жовтні 1976 року була обрана на посаду старшого наукового співробітника.

З 26.09 1977 року зачислена асистентом кафедри неонатології (по реаніматології) Київського інституту удосконалення лікарів, а в 1980 році обрана за конкурсом доцентом цієї ж кафедри. У 1990 році захистила докторську дисертацію на тему «Клинико-метаболические аспекты парентерального питания новорожденных» і в 1992 році переведена на посаду професора цієї ж кафедри (як обрана за конкурсом), на якій працювала до 31.12.

2009 року. З 2010 року і по теперішній час – на пенсії. Маю біля 300 наукових робіт, у тому числі, 6 наукових посібників з актуальних питань неонатології.

З 1982 по 1990 рік, працюючи доцентом на кафедрі неонатології, виконувала обов'язки головного позаштатного неонатолога м. Києва. На початку 80-х років у м. Києві неонатологічна служба була у дуже важкому стані, особливо в пологових будинках міста. Штати неонатологів не були укомплектовані, цілодобового чергування не було навіть в потужних акушерських стаціонарах, реанімацію новонароджених у пологовій залі переважно проводили акушери-гінекологи. Первинна реанімація новонароджених тих років включала введення в пуповину 40% розчину глюкози та 10% розчину глюконата кальцію, що часто призводило до важких ускладнень (розвитку «кальцинозу новонароджених»).

Працюючи в тісній співдружності з головним педіатром м. Києва О.О.Дудіною, у першу чергу ми збільшили кількість неонатологів в пологових будинках за рахунок створення інтернатури з неонатології при міській охороні здоров'я та за допомогою підготовки київських неонатологів у клінічній ординатурі на кафедрі неонатології, що дало змогу забезпечити цілодобове чергування майже у всіх пологових будинках м. Києва, забезпечити медичну допомогу новонародженим неонатологами, які проходили підготовку на кафедрі неонатології. Значну увагу приділяли «школі неонатолога», на якій лікарі слухали лекції провідних спеціалістів, розбирали цікаві випадки з практики. У 1990 році, в зв'язку з підготовкою та захистом докторської дисертації, подала заяву про складання обов'язків головного позаштатного неонатолога м. Києва.

У січні 1992 року була запрошена виконувати обов'язки головного позаштатного (а пізніше і штатного) неонатолога МОЗ України. Як головний спеціаліст, у першу чергу, сприяла збільшенню кількості лікарів-неонатологів та медичних сестер в неонатологічних відділеннях, що було реалізовано в Наказі МОЗ України № 4 від 05.01.1996 року «Про організацію та забезпечення медичної допомоги новонародженим в Україні». За короткий період (1992- 1995 роки) була проведена докорінна перебудова організації медичної допомоги новонародженим, яка була затверджена цим наказом: було введено сумісне перебування матері та дитини в акушерських стаціонарах, впроваджені сучасні принципи грудного вигодову-

вання, створені відділення інтенсивної терапії новонароджених в акушерських стаціонарах і обласних дитячих лікарнях, почали працювати виїзні неонатологічні бригади невідкладної допомоги та інтенсивного лікування, розроблена й впроваджена нова система первинної реанімації новонароджених (ПРН), мікробного моніторингу та інше. В усіх регіонах України була введена посада обласного неонатолога, а в деяких областях (Львівська, Харківська тощо) вони були штатними спеціалістами.

Підготовка неонатологів забезпечувалась через інтернатуру та спеціалізацію, а також підвищення кваліфікації на кафедрах неонатології в Київській медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, в Харківській медичній академії післядипломної освіти, Дніпропетровській медичній академії та на факультетах удосконалення лікарів Львівського і Донецького медичних університетів.

Все це дозволило успішно розробити і впровадити в практику сучасні методи діагностики і лікування новонароджених. Була створена вітчизняна трьохетапна система реанімації та інтенсивної терапії новонароджених: первинна реанімація новонароджених у пологовій залі - відділення інтенсивної терапії новонароджених в акушерських стаціонарах - регіональні відділення інтенсивної терапії новонароджених в обласних дитячих лікарнях з виїзною неонатологічною бригадою. Розроблені та впроваджені в практику відділень новонароджених методи парентерального харчування, штучної вентиляції легень, використання екзогенного сурфактанту, сучасні методи детоксикації та інші.

З 1995 року розпочата підготовка, а в 1997 році реалізована міждержавна угода Швейцарія - Україна про фінансову допомогу в рамках проекту «Охорона здоров'я матерів і дітей (неонатологія) 1997 – 2000 роки», за якою в п'яти регіонах України були оснащені сучасним необхідним для надання медичної допомоги новонародженим обладнанням акушерські стаціонари, відділення новонароджених дитячих лікарень, виїзні неонатологічні бригади, проведено стажування лікарів, медичних сестер в провідних клініках Європи, семінари-тренінги сумісно з провідними вітчизняними і зарубіжними фахівцями з актуальних питань неонатології, перспективних методів організації медичної допомоги новонародженим. Важливим аспектом угоди було забезпечення якісного сервісного обслуговування обладнання, що використовується для діагностики, моніто-

рингу та лікування новонароджених.

Продовженням цієї Угоди був новий проект українсько-швейцарської програми «Покращення надання перинатальних послуг в Україні (2000 – 2004 роки)», за яким передбачено, окрім оснащення відділень новонароджених апаратурою, проведення семінарів-тренінгів «Штучна вентиляція легень», «Сучасні аспекти виходжування і лікування недоношених новонароджених» та інших провідними вітчизняними і зарубіжними спеціалістами.

Для впровадження нової програми ПРН, спільно з Американським міжнародним альянсом охорони здоров'я (АМАОЗ) впродовж 1997 – 2001 рр. створено 6 Учбово-методичних центрів з ПРН: у м. Києві (керівник – проф. Суліма О.Г.), м. Львові (керівник – проф. Добрянський Д.О.), м. Одесі (керівник – чл.-кор. АМН України Аряєв М.Л.), м. Харкові (керівник – проф. Лихачова А.С.), м. Донецьку (керівник – доц. Лінчевський Г.Л.), м. Дніпропетровську (керівник – проф. Тіщенко В.А.).

Співробітники центрів, працюючи на громадських засадах, за ці роки підготували 53 інструктора та понад 11000 операторів з ПРН. Сумісно з АМАОЗ перекладено і видано 2 наукових посібника з ПРН Американської Академії педіатрії та Американської Асоціації кардіологів, проведено 5 науково - практичних конференцій з питань реанімації та інтенсивної терапії новонароджених; провідні співробітники центрів приймали участь в міжнародних семінарах (Російська Федерація, Грузія, Азербайджан, США), присвячених проблемі ПРН. На основі проведеного в п'яти областях і в м. Києві пілотного проекту з ПРН наказом № 194 МОЗ України від 06.05.2003 року затверджена програма «Первинна реанімація новонароджених на 2003 – 2006 роки», за якою передбачено створення мережі навчально-методичних центрів для підготовки фахівців з ПРН в усіх регіонах України, впровадження в діяльність родопомічних закладів єдиної методики ПРН, оснащення акушерських стаціонарів обладнанням, необхідним для проведення ПРН.

За безпосередньої участі головного неонатолога МОЗ проф. Суліма О.Г. в 1999 році була створена Асоціація неонатологів Укра-

їни (АНУ), президентом якої вона обрана в 1999 році на I Конгресі неонатологів України і в 2002 році - на II Конгресі. Під егідою АНУ щорічно проводились конференції, семінари за участю неонатологів, генетиків, акушерів-гінекологів, дитячих анестезіологів, хірургів, неврологів, провідних учених України, Росії, Білорусії, США, Канади, ФРН, Польщі. Налагоджена співпраця з Асоціацією спеціалістів перинатальної медицини Російської Федерації.

В рамках співпраці з університетом Альберта (Канада) та університетом Айова (США) проведено цикли тематичного удосконалення «Актуальні питання неонатології» спільно викладачами-неонатологами цих університетів та співробітниками кафедри неонатології Київської медичної академії післядипломної освіти, курсантами яких були неонатологи всіх регіонів України.

З 2002 року Асоціація неонатологів України співпрацює з міжнародним фондом «Допомога дітям Чорнобиля». В рамках цієї співпраці проведено науково-практичні конференції за участю українських і американських учених «Респіраторна підтримка у новонароджених» у 2002 році та «Світовий та вітчизняний досвід допомоги дітям з вродженими вадами серця у ранньому віці» у 2004 році; переведено і видано «Посібник з неонатології» під редакцією Д. П. Клоерті.

Під редакцією П.С. Мошича, О.Г. Суліми у 2004 році видавництвом «Вища школа» видано перший вітчизняний науковий посібник «Неонатологія».

У жовтні 2003 року О.Г. Суліма нагороджена Почесною Грамотою Кабінету Міністрів України, у червні 2004 року - Почесною грамотою Верховної Ради України, 30.10.2008 року - орденом Української Православної Церкви «Святої Великомучениці Катерини» II ступеня, 03.03.2010 року - орденом Української Православної Церкви «Преподобного Агапіта Печерського» II ступеня. За багаторічну сумлінну працю д.м.н., професор О.Г.Суліма нагороджена Почесними Грамотами Міністерства охорони здоров'я України, Почесними Грамотами Головного управління охорони здоров'я м. Києва, Почесною відзнакою «Медицина Буковини».

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»

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
 - Клінічна фармакологія
 - Патофізіологія
 - Патоморфологія
 - Етіка, деонтологія, перинатальна психологія
- Клінічні лекції
- Оглядові статті
- Новини доказової медицини
- Дискусійний клуб
- Випадки з практики
- Рекомендації для впровадження у практику: методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються на наступне півріччя)
- Післядипломна освіта лікарів
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами обсягом 6–8 сторінок, оглядові – до 10-15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інших матеріалів (історичні нариси, ювілеї) – 2–3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 6,0 і вище. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Текст роботи друкується на паперовому носії формату А4 у 2-х примірниках. Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

- офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірена круглою печаткою;
- експертний висновок про можливість публікації матеріалів у ЗМІ;
- висновок з біоетичної експертизи;
- дані про авторів: ПІБ, наукова ступінь, вчене звання, місце роботи, посада, контактний телефон, E-mail та адреса для листування;
- кольорове фото кожного автора розміром 3 x 4 см на електронному носії.

Матеріал статті подається також на електронному носії на CDR диску за стандартом IBM в редакторі Word версії 6,0 і вище. Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронну версію на наявність комп'ютерних вірусів.

Структура статті

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятковий класифікатор), та ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті, назву установи (кафедри, лабораторії), де виконана робота, місто, країну.

2. Резюме: обсягом до 10-15 рядків (кожне) українською, російською та англійською мовами (назва статті, автори, назва закладу, місто, країна, резюме). Тексти резюме повинні бути автентичними.

3. Ключові слова: українською, російською та англійською мовами.

4. Текст статті повинен мати наступні розділи:

- при викладенні 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 викладання 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, рисунки та фотографії подаються на окремих аркушах; їх місцезнаходження у статті повинно бути відмічено на полях; їх кількість повинна бути мінімальною (не більше трьох) та відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується зверху справа; 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. В 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. Літературні посилання вказуються в тексті у квадратних дужках, номер публікації - згідно списку літератури. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Кількість цитованої літератури в оригінальних статтях не повинна перевищувати 10 літературних джерел, в лекційних та оглядових - 50 літературних джерел.

Список оформляється згідно вимог державного стандарту, друкується на окремому аркуші через 1,5 інтервали в алфавітному порядку (спочатку вітчизняні, потім зарубіжні автори) або в порядку посилань у тексті. Роботи вітчизняних авторів, що надруковані і іноземній літературі, розміщуються серед іноземних джерел.

7. Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично.

8. Неприпустимо надсилати до редакції роботи, які були вже надруковані або направлені для публікації і інші видання.

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, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання (можливо надсилання виправленої статті по E-mail). Повернення статті у більш пізні терміни змінює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам, примірник залишається в архіві редакції.

Після виходу журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник безкоштовно поштовим переводом.

Матеріали для публікації в журналі надсилати за адресою:

Д.м.н., професору Годованець Ю.Д.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Буковинський державний медичний університет

Театральна площа, 2; м. Чернівці, 58002. Україна

E-mail: godovanets.yul@yandex.ru; neonatology@bsmu.edu.ua

Контактні телефони: +38(050)6189959; +38(063)3235718 Годованець Юлія Дмитрівна

Редакція журналу

Адреса: м. Київ, вул. Нагорна 25-27, оф. 803. код ЄДРПОУ 37905676,

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ІПН 379056726511

Контактний телефон: +38 (044) 3313822

e-mail: neonatology@mail.ru

Розрахунковий рахунок: 26001060743841 в КГРУ ПАТ «КБ «Приват Банк», МФО 321842

Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.

Вартість передплати на 2013 рік – 220 грн. 00 коп.

Відповідальний редактор – О.С. Годованець
Технічний редактор випуску – А.Г. Бабінцева
Коректор – Т.С. Стахова
Редагування англійського тексту – Т.В. Куріліна
Дизайн та комп'ютерна верстка – Н.П. Кудін
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу
правовласників

Підписано до друку _____. Формат _____. Папір офсетний
Гарнітура TIMES NEW ROMAN. Друк офсетний.

Обл.-вид. арк. _____. Ум-друк. арк. _____
Тираж _____ пр. Зам _____
Віддруковано _____. Реєстр _____.

Видавництво «КЖД «Софія»
Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.