



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

89773

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

T.XI, № 4(42), 2021

DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021



НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

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

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

Рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №893 від 04.07.2013 р. видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт.

Згідно Наказу Міністерства освіти і науки України від 15.01.2018 р. за №32, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 06.01.2018 р. за № 148/31600, науковим фаховим виданням, включеним до Переліку наукових фахових видань України на день набрання чинності цим наказом, присвоєно категорію "В" строком на два роки.

Відповідно до Порядку формування Переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України, зареєстрованого в Мін'юсті України 06 лютого 2018 року за № 148/21600, згідно Наказу МОН України від 17.03.2020 р. № 409, видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, Категорія «Б».

Журнал включений у каталоги та наукометричні бази: Національна бібліотека ім. В.І. Вернадського (National Library of Ukraine), «Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа URAN (Open Journal Systems)», "Українські наукові журнали", "Международная редакция", CrossRef, WorldCat, eLIBRARY, Google Академія, Science library index, Directory of Research Journals Indexing, SmartPress, VuzLib, OpenAIRE, Index Copernicus, BASE, CiteFactor.

НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА
медицинский научно-практический журнал

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
medical scientific journal

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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Бойчук Тарас Миколайович – д.мед.н., професор, Голова Вченої Ради Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», Заслужений лікар України, спеціальність «Неонатологія» (м. Київ, Україна)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Заступники головного редактора:

Годованець Юлія Дмитрівна – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Неонатологія" (м. Чернівці, Україна)

Юзько Олександр Михайлович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Чернівці, Україна)

Горбатьок Ольга Михайлівна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри дитячої хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Київ, Україна)

Наукові консультанти:

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

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

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

Похилько В.І. - д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», спеціальність "Дитяча анестезіологія" (м. Полтава, Україна)

Нечитайло Ю.М. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Педіатрія" (м. Чернівці, Україна)

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

Наукові редактори розділів журналу:

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

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

неонатальна хірургія – Лосєв О.О., д.мед.н., професор (м. Одеса, Україна)

педіатрія – Сорокман Т.В., д.мед.н., професор (м. Чернівці, Україна)

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

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

Відповідальний редактор журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина"

Бабінцева А.Г. - д.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

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

Годованець О.С. - к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)
Воробйова О.В. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпро, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Кісельова М.М. (м. Львів, Україна)
Нікуліна Л.І. (м. Київ, Україна)
Шунько Є.Є. (м. Київ, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

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

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

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

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

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Борисова Т.П. (м. Дніпро, Україна)
Бойченко А.Д. (м. Харків, Україна)
Боконбаєва С.Д. (м. Бишкек, Киргизія)
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Іванько О.Г. (м. Запоріжжя, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кіані М. (м. Машхад, Іран)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Починюк Т.В. (м. Київ, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Яценко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету
Протокол №4 від 25 листопада 2021 року*

НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ

Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРПОУ 02010971

Керівник відділу - Волошенюк Ірина Олексіївна

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

e-mail: print@bsmu.edu.ua

ВИДАВЕЦЬ

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

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

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор видавництва - Кушнір Віталій Миколайович

Контактні телефони: +380673270800

e-mail: v.kushnir1111@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

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

Контактний телефон: +38(050)6189959

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

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

(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проект «Наукова періодика України,
в рамках некомерційного проекту PublicKnowledge Project, web-сайт OpenJournalSystems (OJS).

Електронна версія журналу представлена:

Національна бібліотека ім. В.І.Вернадського (м Київ, Україна), Наукова періодика України, №347,
web-сайт: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/>

Буковинський державний медичний університет МОЗ України (м Чернівці, Україна),

web-сайт: http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific_mags_bsmu/neonatal

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

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються
в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій»

Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів

(International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): <http://www.icmje.org/>



ЗМІСТ**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

*В.О. Галаган, М.А. Циганкова, В.М. Бадюк, О.Р. Оліфір,
Н.А. Пожар, В.В. Куракова, В.С. Черевашко, О.В. Жураховська*
ПРЕ- ТА ПОСТНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА
СИНДРОМУ ДАУНА.....5

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

*В.І. Похилько, О.М. Ковальова, Ю.І. Чернявська,
Ю.Ю. Климчук, О.В. Яковенко*
ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ АДАПТАЦІЇ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ
ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....9

Ю.В. Сороколат, Т.М. Клименко, О.Ю. Карапетян, О.М. Калущька
СЦЕНАРІЙ ПЕРЕБІГУ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ВІДКРИТОЮ
АРТЕРІАЛЬНОЮ ПРОТОВОКОЮ В КАТАМНЕЗІ
ДО 3-Х РОКІВ.....15

А.Г. Бабінцева, Ю.Д. Годованець, О.В. Макарова
ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ МАЛОНОВОГО АЛЬДЕГІДУ СЕЧІ ЯК
МАРКЕРА РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРО-
ДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....21

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

А.А. Боршуняк, О.А. Андрієць, А.В. Андрієць, А.В. Семеняк
ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ
ФОРМУВАННІ ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ
НА ТЛІ ОЖИРІННЯ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ.....28

Н.В. Гринько, І.Г. Герасим'юк, Б.М. Сумарюк
МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНИЙ СУПРОВІД ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ
ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ НА ОСТАННЬОМУ ТРИМЕСТРІ
ВАГІТНОСТІ ТА ПІСЛЯ ПОЛОГІВ.....34

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ

М.Ю. Веселий, С.В. Веселий
РАННЯ РЕАБІЛІТАЦІЯ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ ЯЄЧКА
У ДІТЕЙ З ЙОГО ГОСТРИМ ПЕРЕКРУТОМ.....40

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

Т.К. Знаменська, О.В. Воробіова
ЧИ Є МАЙБУТНЄ У ПРОБІОТИКІВ В НЕОНАТОЛОГІЇ?
(АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДАНИХ, ЧАСТИНА 3).....45

А.О. Меньшикова, Д.О. Добрянський
ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ У НЕМОВЛЯТ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ
ДИСПЛАЗІЄЮ: ПРИЧИНИ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ53

Н.В. Орлова, О.О. Ріга
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД ДІАГНОСТИКИ І ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОГО БОЛЮ У ДІТЕЙ З ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....60

І.О. Анікін, В.І. Снісар
БЕЗПЕКА ТА ЯКІСТЬ ВНУТРІШНЬОВЕННИХ ЛІПІДІВ ДЛЯ
НОВОНАРОДЖЕНИХ: ВПЛИВ НА КРИТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ
ТА МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ (ЧАСТИНА II).....68

**СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
НОВОНАРОДЖЕНИМ**

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ «ІНВАЗІЙНИЙ КАНДИДОЗ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ».....75

**РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В
ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ**

*Т.К. Знаменська, О.В. Воробіова, О.М. Бакаєва, С.Я. Старенька,
К.А. Федчук, Т.В. Голота, В.Д. Самініна*
СУЧАСНИЙ ПІДХІД ТА КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ДІАГНОСТИКИ
ПРИРОДЖЕНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ.....88

CONTENTS**CURRENT ISSUES
OF MEDICAL CARE**

*V.O. Galagan, M.A. Tsigankova, V.M. Badyuk, O.R. Olifir, N.A. Fire,
V.V. Kurakova, V.S. Cherevashko, O.V. Zhurakhovskaya*
PRE- AND POSTNATAL DIAGNOSIS
OF DOWN SYNDROME.....5

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

*V.I. Pokhylko, O.M. Kovalova, Y.I. Cherniavska,
Y.Y. Klymchuk, O.V. Yakovenko*
FEATURES OF CARDIOVASCULAR ADAPTATION
IN NEWBORNS BORN FROM MOTHERS WITH
METABOLIC SYNDROME.....9

Yu.V. Sorokolat, T.M. Klivenko, O.Yu. Karapetian, O.M. Kalutska
SCENARIOS OF THE COURSE OF BRONCHOPULMONARY
DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS
WITH PATENT DUCTUS ARTERIOSUS
IN FOLLOW-UP TO 3 YEARS.....15

A.G. Babintseva, Yu.D. Hodovanets, O.V. Makarova
DIAGNOSTIC VALUE OF MALONIC ALDEHYDE IN URINE
AS A MARKER OF RENAL DYSFUNCTION IN FULL-TERM
NEONATES WITH PERINATAL PATHOLOGY21

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

A. A. Borshuliak, O. A. Andriets, A. V. Andriets, A. V. Semeniak
CHARACTERISTICS OF METABOLIC PROCESSES IN THE
FORMATION OF MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS IN
ADOLESCENT GIRLS WITH OBESITY.....28

N.V. Hrynko, I.H. Herasymiuk, B.M. Sumariuk
MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL SUPPORT OF WOMEN WITH
THE THREAT OF PRETERM BIRTH IN THE LAST TRIMESTER
OF PREGNANCY AND AFTER DELIVERY.....34

NEONATAL SURGERY

M.Yu. Veselyi, S.V. Veselyi
EARLY REHABILITATION OF CRITICAL TESTICULAR
ISCHEMIA WITH ACUTE TORSION IN CHILDREN.....40

ANALYTICAL REVIEWS

T. K. Znamenska, O.V. Vorobiova
DO PROBIOTICS HAVE A FUTURE IN NEONATOLOGY?
(ANALYSIS OF THE LATEST DATA. PART 3).....45

A.O. Menshykova, D.O. Dobryansky
PULMONARY HYPERTENSION IN INFANTS WITH BRONCHO-
PULMONARY DYSPLASIA: CAUSES, DIAGNOSIS, TREATMENT.....53

N. Orlova, O. Riga
MODERN VIEW OF DIAGNOSIS AND APPROACHES TO THE
TREATMENT OF CHRONIC PAIN IN CHILDREN WITH PARALYTIC
SYNDROMES (LITERATURE REVIEW).....60

I. Anikin, V. Snisar
SAFETY AND QUALITY OF INTRAVENOUS LIPIDS FOR
NEWBORNS: EFFECTS ON CRITICAL DISEASES AND METABOLIC
DISORDERS (PART II).....68

**MEDICAL CARE STANDARDS
NEWBORNS**

STANDARD OF MEDICAL CARE "INVASIVE CANDIDOSIS IN
NEWBORN CHILDREN".....75

**RECOMMENDATIONS FOR THE
IMPLEMENTATION OF NEONATOLOGY**

*T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova, O.M. Bakaeva, S.Ya. Starenka,
K.A. Fedchuk, T.V. Holota, V.D. Saminina*
MODERN APPROACH AND CLINICAL EXPERIENCE OF
DIAGNOSIS OF CONGENITAL TOXOPLASMOSIS.....88

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>К.Т. Беріун, О.С. Рубіна, О.М. Горбатюк, О.А. Моравська, Т.В. Машніцька, Н.М. Любаренко, К.І. Сліпчук, Р.О. Гомон</i> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ.....	96
<i>О.І. Панченко, Г.А. Павлович, М.М. Галич, В.Л. Боднарчук</i> ПРОЯВИ ГОСТРОГО АПЕНДИЦИТУ У ДИТИНИ З МУЛЬТИСИСТЕМНИМ ЗАПАЛЬНИМ СИНДРОМОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З SARS-COV-2: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК.....	102

ЗВІТИ ПРО ВИКОНАННЯ ГРАНТОВИХ ТА СТИПЕНДІАЛЬНИХ ПРОГРАМ

<i>А.Г. Бабінцева</i> ІНФОРМАЦІЯ ПРО СТАЖУВАННЯ ДОЦЕНТА КАФЕДРИ ПЕДІАТРІЇ, НЕОНАТОЛОГІЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ Д.МЕД.Н., ДОЦЕНТА БАБІНЦЕВОЇ АНАСТАСІЇ ГЕНАДІЇВНИ У ВІДДІЛЕННІ ПЕДІАТРИЧНОЇ ТА НЕОНАТАЛЬНОЇ НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ ЛІКАРНІ А. БЕКЛЕРЕ, УНІВЕРСИТЕТ ПАРИЖ-САКЛЕ (PEDIATRICS AND NEONATAL CRITICAL CARE, HÔPITAL ANTOINE BÉCLÈRE, PARIS-SACLAY UNIVERSITÉ) У М. ПАРИЖ (ФРАНЦІЯ).....	107
<i>В. Гулик</i> ІНФОРМАЦІЯ ПРО СТАЖУВАННЯ ЛІКАРЯ АНЕСТЕЗІОЛОГА ДИТЯЧИЙ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ З ВІЌЗНОЮ НЕОНАТАЛЬНОЮ БРИГАДОЮ КНП «ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ОБЛАСНА ДИТЯЧА ЛІКАРНЯ» ВІКТОРІЇ ГУЛИК У КЛІНІЦІ «ПОМНИК CENTRUM ZDROWIA DZIECKA» (М. ВАРШАВА, ПОЛЬЩА) НА БАЗІ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ І ПАТОЛОГІЇ.....	109

НОВИНИ ПАЦІЄНТСЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЙ

<i>О. Баясна</i> ZERO SEPARATION/НИ ВІДОКРЕМЛЕННЮ! РАЗОМ ДЛЯ КРАЩОГО ДОГЛЯДУ! ДОГЛЯД, СПРЯМОВАНИЙ НА ДИТИНУ ТА СІМ'Ю, ПІД ЧАС COVID-19 – РЕЗУЛЬТАТИ ГЛОБАЛЬНОГО ОПИТУВАННЯ ДОСВІДУ БАТЬКІВ.....	112
--	-----

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА».....	114
---	-----

CASES FROM PRACTICE

<i>K.T. Bertsun, O.A. Rubina, O.M. Gorbatyuk, O.A. Moravska, T.V. Mashnitska, N.M. Lybarenko, K.I. Slipchuk, R.O. Homon</i> CLINICAL CASE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN A NEWBORN.....	96
<i>O.I. Panchenko, H.A. Pavlyshyn, M.M. Halych, V.L. Bodnarchuk</i> MANIFESTATIONS OF ACUTE APPENDICITIS IN A CHILD WITH MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH SARS-COV-2: A CLINICAL CASE.....	102

REPORTS ON THE IMPLEMENTATION OF GRANT AND SCHOLARSHIP PROGRAMS

<i>A.G. Babintseva</i> INFORMATION ABOUT THE INTERNSHIP OF THE ASSOCIATE PROFESSOR OF THE DEPARTMENT OF PEDIATRICS, NEONATOLOGY AND PERINATAL MEDICINE OF BUKOVYNIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY, MD, ASSOCIATE PROFESSOR ANASTASIA GENNADYEVNA BABINTSEVA IN THE DEPARTMENT OF PEDIATRICS AND NEONATAL AMBULANCE HOSPITAL A. BECKLERE, UNIVERSITY OF PARIS-SACLÉ (PEDIATRICS AND NEONATAL CRITICAL CARE, HÔPITAL ANTOINE BÉCLÈRE, PARIS-SACLAY UNIVERSITÉ) IN PARIS (FRANCE).....	107
<i>V. Gulik</i> INTERNSHIP INFORMATION PEDIATRIC ANESTHESIOLOGIST OF THE PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT AND ANESTHESIOLOGY WITH THE VISITING NEONATAL TEAM OF IVANO-FRANKIVSK REGIONAL CHILDREN'S HOSPITAL VICTORIA GULIK IN THE CLINIC "POMNIK CENTRUM ZDROWIA DZIECKA" (WARSAW, POLAND) ON THE BASIS OF THE DEPARTMENT OF NEONATAL INTENSIVE CARE AND PATHOLOGY.....	109

NEWS OF PATIENT ORGANIZATIONS

<i>O. Balyasna</i> ZERO SEPARATION! TOGETHER FOR BETTER CARE! CHILD AND FAMILY CARE DURING COVID-19 IS THE RESULT OF A GLOBAL SURVEY OF PARENTS' EXPERIENCES.....	112
--	-----

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL «NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE».....	114
---	-----

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ / CURRENT ISSUES OF MEDICAL CARE

УДК: 575.19
DOI:10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.1

ПРЕ- ТА ПОСТНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА
СИНДРОМУ ДАУНА

*В.О. Галаган, М.А. Циганкова,
В.М. Бадюк, О.Р. Оліфір, Н.А. Пожар,
В.В. Куракова, В.С. Черевашко,
О.В. Жураховська*

Національна дитяча спеціалізована лікарня
«ОХМАТДИТ»,
Спеціалізований Медико-генетичний центр
(м. Київ, Україна)

Резюме

В статті представлений аналіз випадків живонародження та переривання вагітностей із підтвердженим синдромом Дауна (СД) у м. Київ за 2018-2020 рр. За даний період у місті Київ народилося 86 дітей із СД, що відповідає середньому показнику частоти 8,6 на 10000 живонароджених. Частота народження дітей із СД знизилася з 10,4 за 2018 р. до 6,5 за 2020 р. на 10000 живонароджених. Частка пробандів чоловічої статті становить 59 %, а жіночої – 41 %. Вчасне виявлення СД серед живонароджених дозволяє проводити хірургічну корекцію при наявності вроджених вад розвитку та зменшує рівень смертності у ранньому дитячому віці.

Діагностика синдрому Дауна на пренатальному етапі дозволяє вирішувати питання про переривання вагітності за бажанням жінки. Аналіз випадків переривання вагітності за період 2018-2020 рр. свідчить про тенденцію збільшення кількості перерваних вагітностей. Показник переривання вагітностей із СД у м. Київ становив 40 % у 2018 р., у 2019 – 52 %, а у 2020 р. – 67 %. та досягнув позначки західноєвропейського. Високий показник перерваних вагітностей корелює зі зниженням випадків народження дітей із СД за даний період. Дані свідчать про збільшення проінформованості населення щодо спадкової патології, збільшення звернень до лікаря-генетика та підвищення ефективності пренатальної діагностики.

За період 2018-2020 рр. відмічається зростання показників охоплення населення медико-генетичним консультуванням та інвазивних втручань з метою встановлення каріотипу плода у жінок, які увійшли до групи ризику за результатами комбінованого пренатального скринінгу або мали діагностовані вроджені вади, або ультразвукові маркери хромосомної патології у плода на УЗД. Встановлено, що дана патологія зустрічається у матерів будь-якого віку, а не лише у жінок старших за 35 років, що вказує на доцільність масового використання методів пренатальної діагностики у всіх вікових групах.

Представлені статистичні дані можуть бути корисними у вирішенні питань щодо реалізації програми пренатального тестування та раціональному розподілі фінансових ресурсів у сфері пренатальної діагностики. Перспективою подальших досліджень є проведення аналізу випадків живонародження та переривання вагітностей із підтвердженим СД на загальнодержавному рівні.

Ключові слова: синдром Дауна; пренатальна діагностика; медико-генетичне консультування; каріотип.

Вступ

Синдром Дауна (СД) – генетичне захворювання, викликане наявністю всієї або частини додаткової хромосоми 21. Клінічна картина СД у дітей включає характерні лицеві дизморфії, затримку психо-мовного розвитку, когнітивну недостатність різного ступеня вираження, затримку росту. Окрім цього, у пацієнтів із даним синдромом найбільш частою з вроджених вад розвитку є вади серця, шлунково-кишкового тракту, а також, високий ризик виникнення гематологічних, ендокринних та неврологічних захворювань протягом життя [1].

На світовому рівні були проведені чисельні дослідження частоти СД у популяціях різних країн. На основі результатів бази даних EUROCAT частота СД за період 2018-2019 рр. у країнах Європейського союзу в середньому становила 25 на 10000, з них: серед живонароджених – 9,26, мертвонароджених – 0,52, перерваних вагітностей – 29,9 на 10000 [4]. Дані центру медичної статистики МОЗ України повідомляють, що за період 2018-2020 рр. було діагностовано 772 випадків СД (8,5 на 10000)

в Україні, з них серед мертвонароджених – 3 випадки (0,1 на 10000) [5].

Діагностика СД все частіше переходить від постнатального до встановлення пренатального діагнозу. Методи пренатальної діагностики, включаючи неінвазивні та інвазивні, дозволяють визначити групу високого ризику та підтвердити діагноз з подальшим вирішенням питання щодо пролонгування вагітності з урахуванням рішення сім'ї. Так, за даними іноземних джерел переривання вагітності у США зросло до 30 % серед пренатально виявлених випадків. У 2010 р. це призвело до зниження чисельності СД у популяції до 19% [2]. В Україні частка перерваних вагітностей у 2015 р. становила 5 % [3].

В Україні за останні роки є недостатньо інформації щодо кількості перерваних вагітностей з підтвердженим у пренатальному періоді СД. Це створює певні обмеження в аналізі ефективності пренатальної діагностики та визначенні її впливу на динаміку показників синдрому Дауна у популяції. Така статистика може бути корисною у ви-

рішенні програми пренатального тестування та раціональному розподілі фінансових ресурсів у даній галузі.

Мета дослідження

У даній статті ми наводимо статистичні дані випадків живонародження, мертвонародження та перерваних вагітностей із СД у м. Києві за період 2018-2020 рр. з аналізом ефективності пренатальної діагностики.

Завдання роботи:

- аналіз клініко-лабораторних даних пре- та постнатального періоду випадків із СД;
- аналіз випадків живонародження, мертвонародження та переривання вагітностей із СД у м. Київ;
- проведення кореляції між випадками СД на пренатальному етапі та кількості народжених з даною патологією у м. Києві за період 2018-2020 рр.

Матеріал та методи дослідження

Робота виконана на базі СМГЦ НДСЛ «ОХМАТ-ДИТ» МОЗ України. За період 2018-2020 рр. проведено медико-генетичне консультування (МГК) 86 сім'ям, у яких народилась дитина із синдромом Дауна (м. Київ).

Методи дослідження: клініко-генеалогічний; пренатальна інвазивна діагностика (біопсія хоріону, біопсія плаценти, амніоцентез), інструментальні методи (УЗД, ехокардіографія), цитогенетичний метод за стандартною методикою (G-метод диференційного фарбування хромосом).

Результати дослідження та їх обговорення

За період 2018-2020 рр. у м. Київ народилося 86 дітей із СД, що відповідає показнику частоти 8,6 на 10000 живонароджених. З урахуванням випадків СД, які були перервані під час вагітності, показник частоти становив би 18,5 на 10000 живонароджених. За даними центру медичної статистики МОЗ України не зафіксовано жодного випадку мертвонародження із СД у м. Київ за період 2018-2020 рр. [5].

Аналіз випадків переривання вагітності за період 2018-2020 рр. свідчить про тенденцію збільшення кількості перерваних вагітностей. Так, у 2018 р. показник переривання вагітності становив 40 %, у 2019 р. – 52 %, а у 2020 р. – 67 %. Показник переривання вагітностей із СД у м. Київ за 2020 р. перевищив західноєвропейський, який за період 2011-2015 рр. становив 62 % [3]. Такі дані корелюють зі зниженням випадків народження дітей із СД за період 2018-2020 рр. (табл. 1, рис. 1).

Таблиця 1

Характеристика показників частоти СД серед живонароджених дітей у м. Київ, 2018-2020 рр.

Роки	Загальна к-ть серед живонароджених та перерваних	Живонароджених дітей (к-ть)	Частота серед живонароджених на 10 000	Перерваних вагітностей (к-ть)
2018	60	36	10,4	24
2019	61	29	8,9	32
2020	63	21	6,5	42

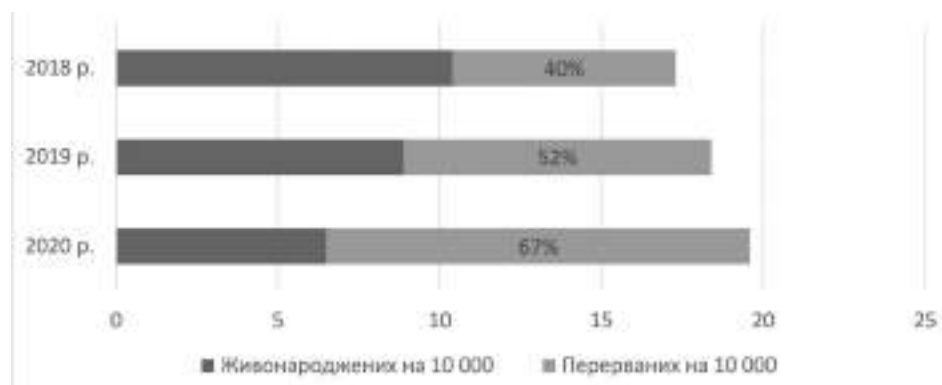


Рис. 1. Частота живонароджених дітей та перерваних вагітностей із СД на 10000 у м. Київ за 2019-2020 рр.

Проведено оцінку питомої ваги СД серед іншої хромосомної патології при проведенні МГК за 2018-

2020 рр. Частка синдрому Дауна серед хромосомної патології мала тенденцію до зниження (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика питомої ваги СД серед живонароджених дітей серед іншої хромосомної патології за 2018-2020 рр.

Роки	Питома вага, %
2018	87
2019	76
2020	69

Аналіз цитогенетичних варіантів дітей із СД у м. Києві за 2018-2020 рр. показав, що більшу частину займають варіанти повної трисомії хромосоми 21 (96 %); робертсонівська транслокація склала 4 %; мозаїчні форми були відсутні.

Проаналізовано вікову структуру батьків дітей із

СД. Дослідженням встановлено, що дана патологія зустрічається у матерів будь-якого віку, а не лише у жінок старших за 35 років, що зумовлено більш частим використанням пренатального тестування у даній віковій групі (табл. 3).

Таблиця 3

Вікова структура батьків дітей з СД за 2018-2020 рр.

ВІК МАТЕРІ, РОКИ	Частка, %	Вік батька, роки	Частка, %
до 18	1	до 40	69
18-35	53	СТАРШЕ 40	31
СТАРШЕ 35	46	-	-

Батькам пробанда з СД рекомендовано проведення каріотипування для виключення збалансованих хромосомних перебудов та розрахунку генетичного ризику.

У ході дослідження вважали за доцільне провести аналіз розподілу пробандів за статтю. Отримані дані свідчать, що більшість діагностованих постнатально випадків трисомії хромосоми 21 мають чо-

ловічу стать – 59 %, що співзвучно з даними інших авторів.

Показники охоплення МГК вагітних, які народили дітей з СД у терміні гестації до 22 тижня за період дослідження свідчать, що кількість проведених генетичних консультувань на ранніх термінах вагітності зросла (табл. 4).

Таблиця 4

Показник охоплення МГК вагітних, які народили дітей з СД, за 2018-2020 рр.

Роки	Пройшли МГК до 22 тижня гестації (%)
2018	48
2019	63
2020	77

Проведено оцінку даних щодо скерування вагітних м. Київ з випадками СД на інвазивну пренатальну діагностику, які увійшли до групи ризику за результатами комбінованого пренатального скринінгу або мали діагностовані вроджені вади або ультразвукові маркери хромосомної патології у плода на УЗД. За період дослідження кількість направлень та проведень інвазивних втручань з метою встановлення каріотипу плода зросла з 45 % у 2018 р. до 67 % у 2020 р. За вказаний період не було випадків народження дітей із СД, що був діагностований до 22 тижнів гестації (відмова від переривання та свідоме народження).

Серед основних причин ранньої смертності у дитячому віці у пацієнтів із СД є вроджені вади серця (55 % від загальної кількості вад). За нашими даними, у структурі вад серцево-судинної системи у пробандів домінуючі позиції займали дефект міжпередсердної перегородки (39 %), стеноз легеневої артерії (14 %), коарктація аорти (14 %). Хірургічна корекція дозволяє зменшити рівень смертності дітей від ВВС

у ранньому віці.

Висновки

Результати дослідження демонструють зменшення випадків народження дітей із СД у м. Київ за 2018-2020 рр., що пов'язано зі збільшенням кількості випадків переривання вагітності при підтвердженні даного синдрому пренатально. Дані свідчать про збільшення поінформованості населення щодо вродженої та спадкової патології, частоти звернень до лікаря-генетика та підвищення ефективності пренатальної діагностики.

Перспективою подальших досліджень є проведення аналізу випадків живонародження та переривання вагітностей із підтвердженням СД на загальнодержавному рівні.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література

1. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL); 2021[updated 2021 Aug 11; cited 2021 Oct 8]. Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>
2. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with Down syndrome in the United States. *Am J Med Genet A.* 2015;167(4):756-67. doi: 10.1002/ajmg.a.37001
3. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(3):402-10. doi: 10.1038/s41431-020-00748-y
4. Prevalence charts and tables [Internet]. European Commission. 2019[update 2021 May 28; cited 2021 Sep 8]. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
5. Статистичні дані системи МОЗ [Інтернет]. Центр медичної статистики МОЗ України. [цитовано 2021 Вер 30]. Доступно: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ДАУНА

*В.О. Галаган, М.А. Цыганкова, В.М. Бадюк,
О.Р. Олифир, Н.А. Пожар,
В.В. Куракова, В.С. Черевашко, О.В. Жураховская*

Национальная детская специализированная
больница (НДСЛ) «ОХМАТДИТ»,
Специализированный Медико-генетический центр
(г. Киев, Украина)

Резюме. В статье представлен анализ случаев живорождения и прерывания беременностей с подтвержденным синдромом Дауна (СД) в г. Киеве за 2018-2020 гг. За данный период в

г. Киеве родилось 86 детей с СД, что соответствует среднему показателю частоты 8,6 на 10000 живорожденных. Частота рождения детей с СД снизилась с 10,4 за 2018 г. до 6,5 за 2020 г. на 10000 живорожденных. Доля пробандов мужского пола составляет 59 %, а женского – 41 %. Своевременное выявление СД среди живорожденных позволяет проводить хирургическую коррекцию при наличии врожденных пороков развития и уменьшить уровень смертности в раннем детском возрасте.

Диагностика СД на пренатальном этапе позволяет решать вопрос о прерывании беременности по желанию женщины. Анализ случаев прерывания беременности за период 2018-2020 гг. свидетельствует о тенденции увеличения количества прерванных беременностей. Показатель прерывания беременностей с СД в г. Киеве составлял 40 % в 2018 г., в 2019 – 52 %, а в 2020 г. – 67 %. и достиг отметки западноевропейского. Высокий показатель прерванных беременностей коррелирует со снижением случаев рождения детей с СД за данный период. Данные свидетельствуют об увеличении осведомленности населения о наследственной патологии, увеличение обращений к врачу-генетику и повышения эффективности пренатальной диагностики.

За период 2018-2020 гг. отмечается рост показателей охвата медико-генетического консультирования и инвазивных вмешательств с целью установления кариотипа плода у женщин, вошедших в группу риска по результатам комбинированного пренатального скрининга или наличия диагностированных врожденных пороков или ультразвуковых маркеров хромосомной патологии у плода на УЗИ. Установлено, что данная патология встречается у матерей всех возрастов, а не только у женщин старше 35 лет, что указывает на целесообразность более широкого использования методов пренатальной диагностики во всех возрастных группах.

Представленные статистические данные могут быть полезны в решении вопросов внедрения программы пренатального тестирования и рационального распределения финансовых ресурсов в сфере пренатальной диагностики. Перспективой дальнейших исследований является проведение анализа случаев живорождения и прерывания беременностей с подтвержденным СД на общегосударственном уровне.

Ключевые слова: синдром Дауна; пренатальная диагностика; медико-генетическое консультирование; кариотип.

Контактна інформація:

Галаган Віра Олексіївна – доктор медичних наук, професор, завідувача спеціалізованим медико-генетичним центром НДСЛ «ОХМАТДИТ» м. Київ, Україна
e-mail: galaganva@ukr.net

© В.О. Галаган, М.А. Цыганкова,
В.М. Бадюк, О.Р. Олифир, Н.А. Пожар,
В.В. Куракова, В.С. Черевашко,
О.В. Жураховська, 2021

PRE- AND POSTNATAL DIAGNOSIS OF DOWN SYNDROME

*V.O. Galagan, M.A. Tsigankova, V.M. Badyuk,
O.R. Olifir, N.A. Fire, V.V. Kurakova,
V.S. Cherevashko, O.V. Zhurakhovskaya*

National Children's Specialized Hospital (NCSH)
"OKHMATDIT",
Specialized Medical Genetics Center
(Kyiv, Ukraine)

Summary. The article presents an analysis of live births and abortions with confirmed Down syndrome (DS) in Kyiv in 2018-2020. During this period, 86 children with DS were born in Kyiv, which corresponds to an average frequency of 8.6 per 10,000 live births. The frequency of births of children with DS decreased from 10.4 in 2018 to 6.5 in 2020 per 10,000 live births. The percentage of male probands is 59 %, and female – 41 %. Timely diagnosis of DS in live births allows for surgical correction in the presence of congenital malformations and reduce mortality in early childhood.

Diagnosis of DS at the prenatal stage allows doctors to make decision on abortion at the request of the woman. The analysis of cases of abortions for the period 2018-2020 shows a tendency to increase the number of aborted pregnancies. The rate of abortions with DS in Kyiv was 40 % in 2018, in 2019 – 52 %, and in 2020 – 67 %. and reached the mark of Western Europe. The high rate of aborted pregnancies correlates with a decrease in the number of births of children with DS during this period. The data show an increase in public awareness of hereditary pathology, an increase in referrals to a geneticist and an increase in the effectiveness of prenatal diagnosis.

During the period: 2018-2020, there is an increase in medical coverage; genetic counseling; and invasive interventions to establish the karyotype in high risk women who were included in the high risk group for a result of combined prenatal screening or had been diagnosed with birth defects or have ultrasound markers of chromosomal pathology. It is established that this pathology occurs in mothers of any age, not only in women over 35 years, which indicates the feasibility of mass use of prenatal diagnosis in all age groups.

The presented statistical data makes the case to use prenatal testing and how to rationally distribution financial resources. The prospect of further research is to analyze cases of live births and abortions with confirmed DS at the national level.

Key words: Down Syndrome; Prenatal Diagnosis; Medical and Genetic Counseling; Karyotype.

Contact Information:

Vira Galagan - Doctor of Medicine, Professor
Chief of the Specialized Medical Genetics
Center, National Children's Specialized
Hospital "OKHMATDYT", Kyiv, Ukraine
e-mail: galaganva@ukr.net

© V.O. Galagan, M.A. Tsigankova,
V.M. Badyuk, O.R. Olifir, N.A. Pozhar,
V.V. Kurakova, V.S. Cherevashko,
O.V. Zhurakhovskaya, 2021

Надійшло до редакції 27.09.2021 р.
Підписано до друку 10.11.2021 р.

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

УДК 61.1-053.31-02:616-008.9-055.26
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.2

ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ
АДАПТАЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ,
ЯКІ НАРОДИЛИСЬ ВІД МАТЕРІВ
З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

**В.І. Похилько, О.М. Ковальова,
Ю.І. Чернявська, Ю.Ю. Климчук,
О.В. Яковенко**

Полтавський державний медичний університет
(м. Полтава, Україна)

Резюме

Вступ. Надмірна вага та ожиріння, прояви метаболічного синдрому під час вагітності, а також їх наслідки є величезними викликами громадському здоров'ю. Вплив метаболічного синдрому у матері на стан новонародженої дитини є недостатньо вивченим.

Мета дослідження. Встановити особливості серцево-судинної адаптації передчасно народжених дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом, та ідентифікувати метаболічні материнські та дитячі фактори ризику, які найбільше асоціюються з підвищенням артеріального тиску та кардіопатією.

Матеріал і методи дослідження. Проведене когортне проспективне дослідження, що включало 97 передчасно народжених дітей, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. Було сформовано 2 групи: в основну групу увійшли передчасно народжені діти, які народились від матерів з метаболічним синдромом ($n = 40$), а в групу порівняння – передчасно народжені діти, які народились від матерів, які не мали метаболічного синдрому ($n = 57$).

Результати дослідження. У немовлят, які народились від матерів з метаболічним синдромом артеріальний тиск був достовірно вищим за норму відповідно до гестаційного віку дитини ($45,5 \pm 0,13$ проти $42,56 \pm 0,13$ мм рт.ст., $p < 0,001$). Підвищений артеріальний тиск у немовлят достовірно асоціювався з порушенням ліпідного обміну у матері (ВШ 30,9) та артеріальною гіпертензією (ВШ 4,8). Дослідженням виявлено достовірний позитивний зв'язок між рівнем артеріального тиску та наявністю у дитини надмірної ваги (Coef. 0,168), а достовірний негативний зв'язок – з рівнем глюкози у сироватці крові (Coef. -0,037). Було встановлено, що кардіоміопатія зустрічається достовірно частіше у дітей основної групи ($p = 0,010$), з її розвитком асоціюється наявність діабету у матері (ВШ 7,57). Чим більше компонентів метаболічного синдрому є у жінки, тим більше шансів у дитини мати кардіоміопатію. На ризик розвитку кардіоміопатії достовірно впливає низка факторів ризику з боку новонародженого.

Висновки. Підвищений артеріальний тиск у передчасно народжених немовлят достовірно асоціюється з комплексом складових метаболічного синдрому у матері (артеріальною гіпертензією та/або прееклампсією, ожирінням, діабетом та порушенням ліпідного обміну у матері (ВШ 14,71, $p < 0,001$)). Продемонстровано роль порушень вуглеводного обміну у дитини в розвитку підвищеного артеріального тиску. Доведено, що розвиток кардіопатії у новонароджених асоціюється з факторами ризику як з боку дитини, так і материнськими, що свідчить про комплексний вплив метаболічних чинників на адаптацію серцево-судинної системи.

Ключові слова: метаболічний синдром; цукровий діабет; новонароджені; артеріальна гіпертензія; кардіопатія.

Вступ

Близько двох третин жінок репродуктивного віку зараз мають надмірну вагу або страждають від ожиріння у європейських країнах та США [1, 2]. В Україні поширеність метаболічного синдрому у жінок репродуктивного віку становить 6 – 35 % [3]. Надмірна вага та ожиріння, прояви метаболічного синдрому під час вагітності, а також їх наслідки є величезними викликами громадському здоров'ю. Збільшення поширеності ожиріння в світі призвело до прийняття декларації ВООЗ «Ожиріння є основною хворобою тисячоліття на рівні з ВІЛ та недоїданням» [4, 5].

Серед факторів, які негативно впливають на обмін речовин, призводять до його порушень і ожиріння, є генетичні, пренатальні, харчові, соматичні, психогенні та інші. Висококалорійна і жирна дієта під час вагітності сприяє гіпертонії та дисфункції ендотелію у ненародженої дитини

в дорослому віці [6]. Недостатнє або неповноцінне харчування вагітної, інфекції, паління, стреси, ендокринні розлади впливають на розвиток плода й викликають затримку росту і низьку масу тіла при народженні, з одного боку, та зміни метаболічного або фізіологічного профілю при відповідних захворюваннях, з іншого [7, 8]. Надлишкова вага при народженні пов'язана з підвищеним ризиком акушерських і неонатальних ускладнень, а також метаболічних і серцево-судинних розладів пізніше в житті [9]. Вплив метаболічного синдрому у матері на стан новонародженої дитини є недостатньо вивченим.

Мета дослідження - встановити особливості серцево-судинної адаптації передчасно народжених дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом, та ідентифікувати метаболічні материнські та дитячі фактори ризику, які най-

більше асоціюються із підвищенням артеріально-го тиску та кардіопатією.

Матеріал і методи дослідження

Проведене когортне проспективне дослідження, що включало 97 передчасно народжених дітей, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. Було сформовано 2 групи: в основну групу увійшли передчасно народжені діти, які народились від матерів з метаболічним синдромом (n= 40), а в групу порівняння – передчасно народжені діти, які народились від матерів, які не мали метаболічного синдрому (n= 57). Батьки всіх дітей дали добровільну згоду на участь у дослідженні. Рішенням комісії з біоетики № 198 від 21.10.2021 року матеріали наукової роботи відповідають Правилам гуманного ставлення до пацієнтів згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародним рекомендаціям Гельсінської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законом України, наказам МОЗ України та вимог Етичного кодексу лікаря України. Матеріали наукової роботи можуть бути опубліковані у відкритому друці.

Для ідентифікації факторів ризику, що достовірно асоціюються з розвитком порушень ліпідного обміну, гіпоглікемії, кардіопатії у передчасно народжених, спочатку був проведений простий логістичний регресійний аналіз. Після ідентифікації достовірних факторів ризику розроблялись прогностичні моделі за допомогою множинного логістичного аналізу за допомогою пакету прикладних програм STATA 14.0. Вивчення зв'язків між

лічильними перемінними визначали за допомогою множинного регресійного аналізу за Пуассоном.

Результати дослідження

Метаболічний синдром є комбінацією факторів серцево-судинного ризику, таких як ожиріння, гіперглікемія, дисліпідемія та гіпертонія, і пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Нещодавній метааналіз показав, що люди з метаболічним синдромом мали вдвічі вищий ризик серцево-судинних захворювань і в 1,5 рази ризик смерті від інших причин [10]. Ймовірно материнський метаболічний синдром має значний вплив на стан серцево-судинної системи у новонароджених. Дослідження системної гемодинаміки показало, що у немовлят, які народились від матерів з метаболічним синдромом артеріальний тиск був достовірно вищим за норму відповідно до гестаційного віку дитини (45,5±0,13 проти 42,56±0,13 мм рт.ст., p<0,001). Частка таких дітей в основній групі була достовірно вищою (17,5 проти 1,75 %, p=0,006).

Наступним кроком нашого дослідження стало з'ясування факторів, які найбільше асоціюються з підвищеним артеріальним тиском. Для цього ми використали множинний логістичний регресійний аналіз (табл. 1). Підвищений артеріальний тиск у немовлят достовірно асоціювався з порушенням ліпідного обміну у матері (ВШ 30,9) та артеріальною гіпертензією (ВШ 4,8). Саме наявність достовірного зв'язку з порушенням ліпідного обміну у матері свідчить про комплексний вплив окремих складових метаболічного синдрому на підвищення артеріального тиску у новонародженого.

Таблиця 1

Зв'язок між підвищеним артеріальним тиском дитини та компонентами метаболічного синдрому у матерів (за множинним логістичним регресійним аналізом)

Показники	ВШ	m	95% ДІ	p
Модель 1				
Порушення ліпідного обміну	30,97	31,61	4,19-228,3	p<0,001
Термін вагітності	0,71	0,109	0,53-0,96	0,030
Модель 2				
Діабет (цукровий діабет I типу + гестаційний діабет)	1,21	0,679	0,401-3,63	0,737
Термін вагітності	1,04	0,106	0,85-1,27	0,737
Модель 3				
Артеріальна гіпертензія та/або прееклампсія, (так, ні)	4,80	2,77	1,54-14,9	0,007
Термін вагітності	1,07	0,11	0,87-1,33	0,481
Модель 4				
Ожиріння, (так, ні)	1,74	0,99	0,57-5,35	0,329
Термін вагітності	1,07	0,111	0,87-1,31	0,504
Модель 5				
Артеріальна гіпертензія + ожиріння + діабет (так, ні)	2,81	1,57	0,93-8,4	0,065
Термін вагітності	1,05	0,11	0,85-1,34	0,622
Модель 6				
Артеріальна гіпертензія + ожиріння + діабет + порушення ліпідного обміну (так, ні)	14,71	9,51	4,14-52,22	p<0,001
Термін вагітності	0,94	0,11	0,73-1,21	0,666

Слід відмітити, що наявність у матері всіх складових метаболічного синдрому збільшує шанси дитини мати артеріальну гіпертензію майже в 15 разів.

Безперечно, цікавим було й з'ясування ролі ди-

тячих факторів ризику у виникненні артеріальної гіпертензії, насамперед, таких чинників, які характеризують ліпідний профіль дитини.

Дослідженням виявлено достовірний позитивний зв'язок між рівнем артеріального тиску та на-

явністю у дитини надмірної ваги (Coef. 0,168), а достовірний негативний зв'язок – з рівнем глюкози у сироватці крові (Coef. -0,037), що свідчить про значну роль порушень вуглеводного обміну у дитини в розвитку у неї підвищеного артеріального

тиску. Подальший аналіз за Пуассоном, після корекції на гестаційний вік дитини (табл. 2), засвідчив наявний достовірний зв'язок між артеріальним тиском новонародженого та вмістом загального холестерину, коефіцієнтом атерогенності.

Таблиця 2

Зв'язок між артеріальним тиском дитини та дитячими факторами ризику, що характеризують ліпідний профіль дитини

Показники	Coef.	m	95% ДІ	p
Модель 1				
Холестерин загальний, ммоль/л	0,073	0,025	0,022-0,123	0,005
Термін вагітності (тижн.)	-0,009	0,008	-0,02-0,01	0,732
Модель 2				
ЛПНГ, ммоль/л	0,031	0,03	-0,028-0,09	0,297
Термін вагітності (тижн.)	-0,002	0,008	-0,019-0,014	0,800
Модель 3				
ЛПВГ, ммоль/л	0,021	0,038	-0,54-0,09	0,575
Термін вагітності (тижн.)	-0,002	0,008	-0,01-0,014	0,785
Модель 4				
Тригліцериди, ммоль/л	0,018	0,03	-0,041-0,78	0,545
Термін вагітності (тижн.)	-0,004	0,0091	-0,021-0,013	0,653
Модель 5				
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.,	0,032	0,010	0,012-0,052	0,001
Термін вагітності (тижн.)	-0,0062	0,008	-0,023-0,011	0,481

Отже, середнє значення артеріального тиску у дітей, народжених від матерів з метаболічним синдромом є достовірно вищим за артеріальний тиск дітей народжених від матерів без метаболічного синдрому. Артеріальна гіпертензія асоціюється як з материнськими, так і дитячими метаболічними факторами ризику, проте вагоміша роль у цьому процесі належить материнським метаболічним факторам.

Також для вивчення особливостей кардіологічної адаптації передчасно народжених немовлят, як народились від матерів з метаболічним синдромом, проведено аналіз частоти розвитку кардіопатії у їх дітей. Існує чіткий патофізіологічний зв'язок між інсулінорезистентністю матері та порушенням розвитку і диференціації серцевого м'язу у плода [11]. Механізми виникнення кардіопатії, опосередковані гіперглікемією, включають численні шляхи розвитку [12]: охоплюють ліво-праве моделювання, зміни в міграції та формуванні клітин нервового гребеня [13], посилення апоптозу, а також зміни впливу оксиду азоту та порушення аутофагії [14].

Стан живлення плода під час вагітності впливає на ризик серцево-судинних захворювань у дорослому віці (гіпотеза Баркера) [15].

Предметом дослідження були наступні стани: І43.1-2 - кардіоміопатія при метаболічних порушеннях, І42.7 – кардіоміопатія, зумовлена дією зовнішніх факторів та Р29 – серцево-судинні порушення, що виникли у перинатальному періоді. Дослідження показало, що кардіоміопатію діагностовано у 5 дітей (12,5 %), тоді як у дітей групи порівняння таких випадків не діагностовано $p=0,010$.

Було проаналізовано зв'язок між розвитком кардіоміопатії у передчасно народжених дітей та материнськими метаболічними чинниками (табл. 3). Дослідження показало, що з розвитком кардіоміопатії у дітей асоціюється наявність діабету у матері (ВШ 7,57), при цьому наявність у матері одночасно трьох компонентів метаболічного синдрому (артеріальна гіпертензія + ожиріння + діабет) збільшує шанси дитини мати даний стан до 12, а наявність 4 материнських метаболічних факторів ризику до – 26,3.

Таблиця 3

Зв'язки між наявністю кардіопатії у дитини та материнськими метаболічними чинниками (за регресійним логістичним аналізом)

показники	ВШ	m	95% ДІ	p
Артеріальна гіпертензія та/або прееклампсія, (так, ні)	3,41	2,88	0,64-17,86	0,147
Ожиріння (так, ні)	2,76	2,44	0,48-15,66	0,252
Порушення ліпідного обміну (так, ні)	5,62	6,24	0,63-49,61	0,120
Діабет	7,57	6,31	1,47-38,84	0,015
Артеріальна гіпертензія + ожиріння + діабет, (так, ні)	12,0	13,36	1,35-106,4	0,026
Артеріальна гіпертензія + ожиріння + діабет + порушення ліпідного обміну (так, ні)	26,3	29,5	2,91-238,05	0,004

Наступним кроком нашого дослідження стало з'ясування зв'язку між кардіопатією та дитячими метаболічними чинниками. За отриманими нами даними з розвитком кардіоміопатії у передчасно народжених дітей достовірно асоціюється такі метаболічні фактори ризику, як підвищений артеріальний тиск та рівень глюкози (ВШ 8,91 та ВШ 1,88).

Висновки

У немовлят, які народились від матерів з метаболічним синдромом, середнє значення середнього артеріального тиску був достовірно вищим від немовлят контрольної групи (45,5±0,13 проти 42,56±0,13 мм рт.ст., $p < 0,001$). Підвищений артеріальний тиск у передчасно народжених достовірно асоціюється з порушенням ліпідного обміну (ВШ 30,9, $p < 0,001$), артеріальною гіпертензією та/або прееклампсією (ВШ 4,8, $p = 0,007$), метаболічним синдромом (4 компоненти) (ВШ 14,71, $p < 0,001$). Продемонстровано роль порушень вуглеводного обміну у дитини в розвитку підвищеного артеріального тиску, зокрема виявлено достовірний позитивний зв'язок між артеріальним тиском та наявністю у дитини надмірної ваги (Coef. 0,168), а також достовірний негативний зв'язок між артеріальним тиском та рівнем глюкози (Coef. -0,037). В результаті множинного регресійного аналізу, після корекції на гестаційний вік, виявлено достовірний зв'язок між артеріальним тиском та вмістом холестерину загального (Coef. 0,073) і коефіцієнтом атерогенності (Coef. -0,073). Кардіопатія у передчасно народжених дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом зустрічалася частіше ($p = 0,010$), її розвиток асоціюється з на-

явністю діабету в матері (ВШ 7,57, $p = 0,015$), при цьому наявність у матері одночасно при трьох компонент метаболічного синдрому (артеріальної гіпертензії та/або прееклампсії, ожиріння, діабету) збільшує шанси дитини мати даний стан до 12 ($p = 0,026$), а наявність 4 материнських метаболічних факторів ризику (артеріальної гіпертензії та/або прееклампсії, ожиріння, діабету та порушення ліпідного обміну у матері) до - 26,3, ($p = 0,004$). З розвитком кардіопатії у передчасно народжених дітей достовірно асоціюється такі дитячі метаболічні фактори ризику як підвищений артеріальний тиск, рівень глюкози (відповідні ВШ 8,91, $p = 0,012$ та ВШ 1,88, $p = 0,037$), що свідчить про комплексний вплив метаболічних чинників на адаптацію серцево-судинної системи дитини.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення впливу метаболічного синдрому у матерів на серцево-судинну адаптацію новонароджених буде продовжено з урахуванням результатів холтеровського моніторингу, доплерографії та інших методів досліджень. Робота виконана в рамках НДР кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку», реєстраційний номер 0120U102856.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література

1. Devlieger R, Benhalima K, Damm P, Van Assche A, Mathieu C, Mahmood T, et al. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;201:203-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.005
2. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):491-7. doi: 10.1001/jama.2012.39
3. Mantakas A, Farrell T. The influence of increasing BMI in nulliparous women on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;153(1):43-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.06.021
4. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E, Ghirarduzzi A, Dentali F, Pesavento R, et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(9):1914-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02132.x
5. Белмер СВ. Частные вопросы пищевого программирования: фетальное программирование. *Вопросы детского питания.* 2016;14(1):26-31. doi: 10.20953/1727-5784-2016-1-26-31
6. Gaillard R, Steegers EA, Duijts L, Felix JF, Hofman A, Franco OH, et al. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension.* 2014;63(4):683-91. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02671
7. Pokhylko VI, Kovalova OM, Tsvirenko SM, Cherniavska YI, Soloiova HO, Yakovenko OV, et al. Electrocardiographic changes in newborns from mothers with metabolic syndrome. *Wiad Lek.* 2021;74(6):1349-54.
8. Oostvogels AJ, Stronks K, Roseboom TJ, van der Post JA, van Eijsden M, Vrijkotte TG. Maternal prepregnancy BMI, offspring's early postnatal growth, and metabolic profile at age 5-6 years: the ABCD Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3845-54. doi: 10.1210/jc.2014-1561
9. Vaquero Alvarez M, Aparicio-Martinez P, Fonseca Pozo FJ, Valle Alonso J, Blancas Sánchez IM, Romero-Saldaña M. A Sustainable Approach to the Metabolic Syndrome in Children and Its Economic Burden. *Int J Environ Res Public Health*[Internet]. 2020[cited 2021 Sep 5];17(6):1891. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/6/1891> doi: 10.3390/ijerph17061891
10. Hedermann G, Hedley PL, Thagaard IN, Krebs L, Ekelund CK, Sørensen TIA, et al. Maternal obesity and metabolic disorders associate with congenital heart defects in the offspring: A systematic review. *PLoS One*[Internet]. 2021[cited 2021 Sep 9];16(5):e0252343. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252343> doi: 10.1371/journal.pone.0252343
11. Helle E, Priest JR. Maternal Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Congenital Heart Disease in the Offspring. *J Am Heart Assoc*[Internet]. 2020[cited 2021 Sep 19];9(8):e011541. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.119.011541?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org doi: 10.1161/JAHA.119.011541
12. Wang XY, Li S, Wang G, Ma ZL, Chuai M, Cao L, et al. High glucose environment inhibits cranial neural crest survival by activating excessive autophagy in the chick embryo. *Sci Rep*[Internet]. 2015[cited 2021 Sep 29];5:18321. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep18321> doi: 10.1038/srep18321
13. Wang G, Huang WQ, Cui SD, Li S, Wang XY, Li Y, et al. Autophagy is involved in high glucose-induced heart tube malformation. *Cell Cycle.* 2015;14(5):772-83. doi: 10.1080/15384101.2014.1000170
14. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* 2001;4(2B):611-24. doi: 10.1079/phn2001145

ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ АДАПТАЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ, КОТОРЫЕ РОДИЛИСЬ ОТ МАТЕРЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В.И. Похилько, Е.М. Ковалёва, Ю.И. Чернявская, Ю.Ю. Климчук, О.В. Яковенко

Полтавский государственный
медицинский университет
(г. Полтава, Украина)

Резюме

Вступление. Избыточный вес и ожирение, проявления метаболического синдрома во время беременности, а также их последствия – огромные вызовы общественному здоровью. Влияние метаболического синдрома у матери на состояние новорожденного ребёнка недостаточно изучено.

Цель исследования - установить особенности сердечно-сосудистой адаптации преждевременно рождённых детей, родившихся от матерей с метаболическим синдромом, и идентифицировать метаболические материнские и детские факторы риска, наиболее ассоциирующиеся с повышением артериального давления и кардиопатией.

Материал и методы исследования. Проведено когортное проспективное исследование, включавшее 97 преждевременно рождённых детей, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии. Были сформированы 2 группы: в основную группу вошли преждевременно рождённые дети, родившиеся от матерей с метаболическим синдромом (n=40), а в группу сравнения – преждевременно рождённые дети, родившиеся от матерей, не имеющих метаболического синдрома (n=57).

Результаты исследования. У младенцев, родившихся от матерей с метаболическим синдромом, артериальное давление было достоверно выше нормы в соответствии с гестационным возрастом ребенка ($45,5 \pm 0,13$ против $42,56 \pm 0,13$ мм рт.ст., $p < 0,001$). Повышенное артериальное давление у младенцев достоверно ассоциировалось с нарушением липидного обмена у матери (ОШ 30,9) и артериальной гипертензией (ОШ 4,8). Исследованием выявлена достоверная положительная связь между уровнем артериального давления и наличием у ребенка избыточного веса (Coef. 0,168), а достоверная отрицательная связь – с уровнем глюкозы в сыворотке крови (Coef. -0,037). Было установлено, что кардиомиопатия встречается достоверно чаще у детей основной группы ($p = 0,010$), с её развитием ассоциируется диабет у матери (ОШ 7,57). Чем больше компонентов метаболического синдрома у женщины, тем больше шансов у ребёнка иметь кардиомиопатию. На риск развития кардиомиопатии оказывает достоверное влияние ряд факторов риска со стороны новорожденного.

Выводы. Повышенное АД у преждевременно рождённых младенцев достоверно ассоциируется с комплексом составляющих метаболического синдрома у матери (артериальной гипертензией и/или преэклампсией, ожирением, диабетом и нарушением липидного обмена у матери (ОШ 14,71, $p < 0,001$)). Продемонстрирована роль нарушений углеводного обмена у ребёнка в развитии повышенного АД. Доказано, что развитие кардиопатии у новорождённых ассоциируется с факторами риска как со стороны ребёнка, так и материнскими, что свидетельствует о комплексном влиянии метаболических факторов на адаптацию сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: метаболический синдром; сахарный диабет; новорождённые; артериальная гипертензия; кардиопатия.

FEATURES OF CARDIOVASCULAR ADAPTATION IN NEWBORNS BORN FROM MOTHERS WITH METABOLIC SYNDROME

V.I. Pokhylko, O.M. Kovalova, Y.I. Cherniavska, Y.Y. Klymchuk, O.V. Yakovenko

Poltava State
Medical University
(Poltava, Ukraine)

Summary

Introduction. Overweight and obesity, the manifestations of metabolic syndrome during pregnancy, and their consequences are huge public health challenges. The effect of a mother's metabolic syndrome on the condition of a newborn is insufficiently studied.

The aim is to establish the features of cardiovascular adaptation of premature infants born from mothers with metabolic syndrome, and to identify metabolic maternal and infant risk factors that are mostly associated with high blood pressure and cardiopathy.

Material and methods. A cohort prospective study was conducted, which included 97 premature newborns who were treated in the intensive care unit. Two groups were formed: the main group included premature infants born from mothers with metabolic syndrome (n = 40), and the comparison group included premature infants born from mothers without metabolic syndrome (n = 57).

Results. Infants born from mothers with metabolic syndrome had significantly higher blood pressure than normal according to the gestational age of a child (45.5 ± 0.13 vs. 42.56 ± 0.13 mm Hg, $p < 0.001$). High blood pressure in infants was significantly associated with maternal lipid metabolism disorders (OR 30.9) and hypertension (OR 4.8). The study found a significant positive relationship between blood pressure and overweight in an infant (Coef. 0.168), and a significant negative relationship with glucose level in blood serum (Coef. -0.037). It was found that cardiomyopathy is significantly more common in children of the main group ($p = 0.010$), its development is associated with the presence of diabetes in a mother (OR 7.57). The more components of the metabolic syndrome a woman has, the more likely a child is to have cardiomyopathy. The risk of developing cardiomyopathy is significantly influenced by a number of risk factors on the part of a newborn.

Conclusions: High blood pressure in premature infants is significantly associated with a complex of components of the metabolic syndrome in mothers (hypertension and / or preeclampsia, obesity, diabetes and disorders of lipid metabolism in a mother (OR 14.71, $p < 0.001$)). The role of carbohydrate metabolism disorders in a child in the development of high blood pressure has been demonstrated. It is proved that the development of cardiopathy in newborns is associated with risk factors from both a child and a mother, which indicates a complex effect of metabolic factors on the adaptation of the cardiovascular system.

Keywords: Metabolic Syndrome; Diabetes Mellitus; Newborns; Arterial Hypertension; Cardiopathy.

Контактна інформація:

Похилько Валерій Іванович – д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).

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

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-6284-2017>

Scopus (Author) ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=36621271200>

© В.І. Похилько, О.М. Ковальова,
Ю.І. Чернявська, Ю.Ю. Климчук,
О.В. Яковенко, 2021

Контактная информация:

Похилько Валерий Иванович – д.м.н., профессор, проректор по научно-педагогической и воспитательной работе, профессор кафедры педиатрии №1 с пропедевтикой и неонатологией Полтавского государственного университета (г. Полтава, Украина).

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

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-6284-2017>

Scopus (Author) ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=36621271200>

© V.I. Pokhylko, O.M. Kovalova,
Y.I. Cherniavska, Y.Y. Klymchuk,
O.V. Yakovenko, 2021

Contact Information:

Valeriy Pokhylko – MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department №1 with Propaedeutics and Neonatology, Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).

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

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

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-6284-2017>

Scopus (Author) ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=36621271200>

Надійшло до редакції 1.10.2021 р.
Підписано до друку 10.11.2021 р.

УДК: 616.235-007.1-06:616.12-007]-053.32-053.4
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.3

Ю.В. Сороколат¹, Т.М. Клименко¹,
О.Ю. Карапетян¹, О.М. Калуцька²

Харківська медична академія післядипломної освіти¹,
КНП «Міський перинатальний центр» ХМР²
(м. Харків, Україна)

СЦЕНАРІЇ ПЕРЕБІГУ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ВІДКРИТОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ПРОТОКОЮ В КАТАМНЕЗІ ДО 3-Х РОКІВ

Резюме. Бронхолегенева дисплазія є одним із найбільш поширених тривалих ускладнень, пов'язаних із передчасним народженням. Тяжкість перебігу БЛД асоціюється з незрілістю організму дитини, перинатальними інфекціями, відкритою артеріальною протокою. Метою дослідження було виявити особливості перебігу БЛД на 1-у році життя дитини і в катамнезі до 3-х років в залежності від стану артеріальної протоки.

Матеріали та методи. Проаналізовано спостереження 146 передчасно народжених дітей з БЛД, які були розділені на групи в залежності від стану артеріальної протоки: I-у групу склали 58 дітей з БЛД, у яких артеріальна протока закрилася мимовільно у ранньому неонатальному періоді; II-у групу – 60 дітей з гемодинамічно незначущою ВАП, яка зберігалася відкритою протягом 6–12 місяців; III-ю групу – 28 дітей з гемодинамічно значущою (ГЗ) ВАП, яка потребувала хірургічного закриття на етапі перебування дитини у перинатальному центрі.

Результати дослідження і їх обговорення. Серед дітей II групи було достовірно більше випадків тяжкого перебігу БЛД у порівнянні з I групою – 23,3% проти 8,6% ($p < 0,01$) і, відповідно, менше випадків середньотяжкого перебігу – 41,7% проти 58,6% ($p < 0,05$) на етапі лікування дітей у перинатальному центрі. У віці 3-х років здорових дітей, які перенесли БЛД, достовірно більше було у I групі порівняно з III групою – 62,5% проти 25,9% ($p < 0,01$), а тяжкий перебіг достовірно частіше спостерігався у II та III групах порівняно з I групою – 6,8% та 7,4% проти 0% ($p < 0,01$). Достовірних відмінностей тяжкості перебігу БЛД у віці 2-3 міс. і в катамнезі до 1 року від терміну хірургічного закриття ГЗ ВАП не виявлено.

Висновки. Основними особливостями патогенетичних патернів у передчасно народжених дітей з БЛД залежної від гемодинамічних порушень, що пов'язані з ВАП, є різні системоутворюючі ознаки кореляційних структур: тривалість кисневої терапії, термін гестації, маса тіла при народженні. Серед новонароджених із затримкою закриття артеріальної протоки чоловіча стать переважала і складала 58,3% ($p < 0,05$), а у випадку необхідності хірургічного закриття ГЗ ВАП – 71,4% ($p < 0,01$).

Наявність гемодинамічних порушень, пов'язаних з ВАП, асоціюється з більш тяжким перебігом БЛД у 3-річному віці порівняно з дітьми, у яких артеріальна протока закрилася самостійно у неонатальному періоді. Достовірних відмінностей тяжкості перебігу БЛД від терміну хірургічного закриття ГЗ ВАП не виявлено. У середньому хірургічне закриття ГЗ ВАП відбувалося на $21,5 \pm 1,6$ день життя.

Ключові слова: передчасно народжена дитина; бронхолегенева дисплазія; відкрита артеріальна протока.

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) є одним із найбільш поширених тривалих ускладнень, пов'язаних із передчасним народженням [1,2]. З розвитком методик виходжування підвищилося виживання передчасно народжених дітей з дуже малою та екстремально малою масою тіла. Тому, не дивлячись на постійне удосконалення засобів респіраторної підтримки, БЛД має досить значну поширеність [3]. Частота БЛД у дітей ≤ 28 тижнів гестації відносно стабільно зберігається на рівні близько 40%. У США реєструється 10–15 тис. нових випадків БЛД щорічно [4]. У Харківській області частота БЛД становить 25–36 випадків на рік [5]. БЛД не тільки суттєво впливає на стан здоров'я дітей раннього віку, а й сприяє ранньому формуванню хронічної патології легень [6,7]. Тяжкість перебігу БЛД асоціюється з незрілістю організму дитини, перинатальними інфекціями, відкритою артеріальною протокою (ВАП) та іншими агресивними факторами, що в тій чи іншій мірі призводять до порушення розвитку легеневої тканини [7]. Частота ВАП у передчасно народжених дітей залежить від терміну гестації (ТГ) і маси (М) тіла при народженні і становить 60–70% при ТГ < 32 тижнів, 40–55% при М $< 1000,0$ і близько 30% при М $< 1500,0$ [8].

Гемодинамічні порушення, що пов'язані з ВАП, залежать від об'єму скиду крові зліва направо, який у передчасно народжених немовлят підвищується під час деяких лікувальних втручань [6,7]. Введення сурфактанту підвищує скид за рахунок зниження легеневого судинного супротиву під час розправлення легень. Надмірне введення рідини загрожує ускладненнями. Якщо ВАП має великий діаметр, мікроциркуляторне русло легень піддається дії підсиленого легеневого кровотоку під високим тиском. Різке збільшення скиду через ВАП може призвести до легеневої кровотечі, тому що при РДС онкотичний тиск плазми часто знижений, а проникненість капілярів підвищена і будь-яке збільшення тиску у легеновому мікроциркуляторному руслі призводить до виходу рідини до інтерстиціальної тканини легень та альвеол [6,7].

Мета дослідження – виявити особливості перебігу БЛД на першому році життя дитини і в катамнезі до 3-х років в залежності від стану артеріальної протоки.

Для досягнення мети дослідження були поставлені наступні задачі:

1. Визначити особливості патогенетичного паттерну розвитку БЛД у передчасно народжених

дітей при наявності гемодинамічних порушень, що пов'язані з ВАП в періоді новонародженості.

2. Виявити закономірності перебігу БЛД і формування хронічних захворювань легень у дітей до 3-х річного віку в залежності від стану артеріальної протоки.

Матеріали та методи

Проаналізовано результати лікування 146 передчасно народжених дітей (ТГ = 24 – 32 тижні) з БЛД у КНП «Міський перинатальний центр» ХМР (головний лікар – Коровай С.М.) та їх катамnestичного спостереження протягом 3-х років за даними дитячих та сімейних поліклінік м. Харкова.

Діти були поділені на групи в залежності від стану артеріальної протоки:

- I група – 58 дітей з БЛД, у яких артеріальна протока закрилася самостійно у ранньому неонатальному періоді;
- II група – 60 дітей з гемодинамічно незначущою ВАП, яка зберігалася відкритою протягом 6–12 місяців;
- III група – 28 дітей з гемодинамічно значущою ВАП, яка потребувала хірургічного закриття на етапі перебування дитини у перинатальному центрі і була виконана у відділенні інтенсивної терапії.

Ведення дітей, що брали участь у дослідженні, відповідало Європейським Стандартам виходження новонароджених, 2018 [9]. Рентгенографія ОГК проводилася за допомогою рентгенологічної діагностичної системи GMM з цифровим перетворювачем (Італія); нейросонографія, ехокардіографія та ультразвукове дослідження внутрішніх органів – портативним та стаціонарним апаратами

Siemens G – 40, P – 4 – 8 МГц (Німеччина) і Logic – Book XR, P – 4 – 8 МГц (США). Усі діти консультовані неврологом, кардіологом, генетиком, за показаннями – пульмонологом.

Рішенням комісії з біоетики №8 від 21.10.2021 року матеріали дослідження відповідають Токійській декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародним рекомендаціям Гельсінської декларації щодо прав людини, Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законам України, вимогам Етичного кодексу лікаря України.

Для статистичної обробки отриманих даних використані t-критерій Ст'юдента, кутовий критерій Фішера; для складання креляційних структур використаний кореляційний аналіз Спірмена з використанням програми STATISTICA 10. Достовірною вважалася значимість отриманих результатів при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Характеристика груп наведена у табл. 1. Групи були релевантними за масою тіла при народженні, оцінкою за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах життя, ступенем тяжкості РДС при народженні, тривалістю респіраторної підтримки та оксигенотерапії, тривалістю перебування в стаціонарі. Достовірні відмінності у групах виявлені за наступними показниками: перевага чоловічої статі спостерігалася серед дітей II групи 58,3% ($p < 0,05$) та III групи 71,4% ($p < 0,01$), у дітей III групи у порівнянні з II групою, достовірно менший термін гестації – 27,6 проти 28,8 тижнів ($p < 0,05$) і частота застосування сурфактантної терапії у II групі була достовірно більшою, ніж у II групі 88,3% проти 75,9% ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Характеристика груп порівняння

Показники	Група I (n=58)	Група II (n=60)	Група III (n=28)
Стать			
Чоловіча, абс., %	29 (50,0)	35 (58,3)*	20 (71,4)*
Жіноча, абс., %	29 (50,0)	25 (41,7)	8 (28,6)
Термін гестації, тижні, M ± m	28,4±0,4	28,8±0,3	27,6±0,4*
Маса тіла при народженні, г, M ± m	1210,8±65,5	1228,9±61,1	1048,9±48,6
Шлях родорозршення:			
Кесарів розтин, абс., %	39 (67,2)	44 (73,3)	13 (46,4)#, &
Через природні пологові шляхи, абс., %	19 (32,8)	16 (26,7)	15 (53,6)
Оценка за шкалою Апгар на 1', M ± m	3,3±0,1	3,7±0,1	3,0±0,3
Оценка за шкалою Апгар на 5', M ± m	5,4±0,1	5,5±0,1	5,0±0,3
Ступінь тяжкості РДС при народженні:			
1 ст., абс., %	6 (10,3)	3 (5,0)	3 (10,7)
2 ст., абс., %	18 (31,0)	16 (26,7)	7 (25,5)
3 ст., абс., %	34 (58,6)	41 (68,3)	18 (64,3)
Частота сурфактантної терапії, абс., %	44 (75,9)	53 (88,3)^	22 (78,6)
Тривалість ШВЛ, днів	29,1±2,6	25,6±2,6	34,0±2,9
Тривалість O2-терапії, днів	43,9±3,0	45,4±4,1	50,7±4,0
Кількість ліжок/днів, M ± m	70,5±3,7	67,0±4,4	79,7±4,7

* – $p < 0,05$ за однобічним t-критерієм Ст'юдента між II та III групами;

^ – $p < 0,05$ за уловим критерієм Фішера між I та II групами;

– $p < 0,05$ за уловим критерієм Фішера між I та III групами;

& – $p < 0,01$ за уловим критерієм Фішера між II та III групами;

• – $p < 0,01$ за уловим критерієм Фішера всередині III групи.

Термін хірургічного закриття ВАП для дітей III групи становив $21,5 \pm 1,6$ днів. Діагностика ВАП проводилася за допомогою ехокардіографічного дослідження з доплерівським картуванням (ДЕ-хоКГ). За допомогою ДЕхоКГ оцінювалася анатомічна структура серця для виключення вроджених вад серця, перш за все - із дуктус-залежним кровообігом. Оцінка гемодинамічної значущості (ГЗ) ВАП включала вимірювання розміру протоки, величини шунта та його вплив на гемодинаміку. Для визначення ГЗ ВАП ми використовуємо наступні ехокардіографічні індекси та критерії [10]:

1. Діаметр ВАП $> 2,0$ мм
2. Характеристика шунта через протоку: зростаючий або пульсуючий потік з $V_{max} < 2$ м/с і $V_{max}/V_{min} > 2$

3. Наявність ретроградного діастолічного потоку у постдуктальній аорті / мезентеріальній артерії
 4. Співвідношення $La/Ao > 2$
 5. Викид лівого шлуночка > 300 мл/кг/хв
 6. Співвідношення Е/А мітрального клапану > 1
- Діагноз ГЗ ВАП слід встановити за наявності та принаймні 3-х з вищенаведених ехокритеріїв.

Аналіз тяжкості перебігу БЛД на етапі лікування у перинатальному центрі показав, що у II групі було достовірно більше випадків тяжкого перебігу БЛД у порівнянні з I: 23,3% проти 8,6% ($p < 0,01$) і, відповідно, менше випадків середньотяжкого перебігу: 41,7% проти 58,6% ($p < 0,05$) (табл. 2). Таким чином, більш тяжкому перебігу БЛД може сприяти зміни гемодинаміки, що спричинені тривалим функціонуванням ВАП.

Таблиця 2

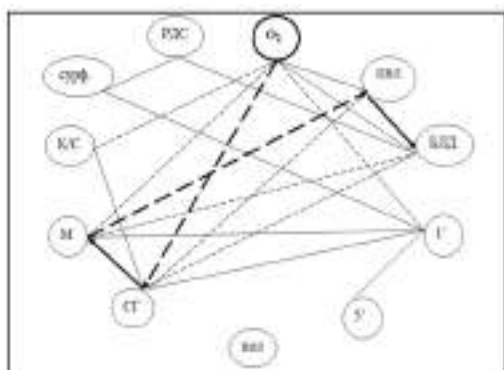
Характеристика ступеню тяжкості БЛД на етапі лікування у ХМПЦ у групах порівняння

Ступінь тяжкості БЛД	Група I (n=58)	ГРУПА II (n=60)	ГРУПА III (n=28)
Тяжка ступінь, абс., %	5 (8,6)	14 (23,3)*	5 (17,9)
Середньої тяжкості, абс., %	34 (58,6)	25 (41,7)*	16 (57,1)
Легкого ступеню, абс., %	19 (32,8)	21 (35,0)	7 (25,0)

• - $p < 0,01$ за однібічним критерієм Фішера між I и II групами

* - $p < 0,05$ за однібічним критерієм Фішера між I и II групами

Для проведення аналізу значення патогенетичних факторів тяжкості перебігу БЛД в залежності від стану артеріальної протоки для кожної з груп був проведений кореляційний аналіз та складені кореляційні структури, які представлені на рис. 1(А–В).

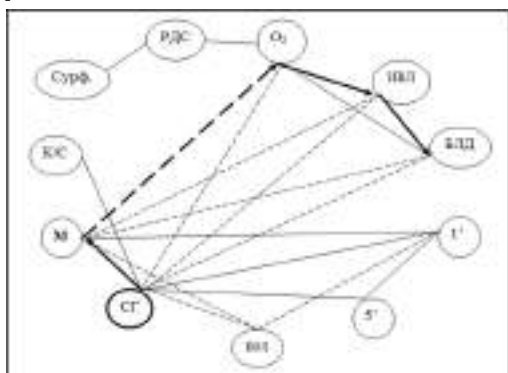


А. I група

КЛП=34,5%

ПКРІ-ІІ=42,2%

$O_2 \rightarrow CT \rightarrow M \rightarrow ШВЛ \rightarrow БЛД$



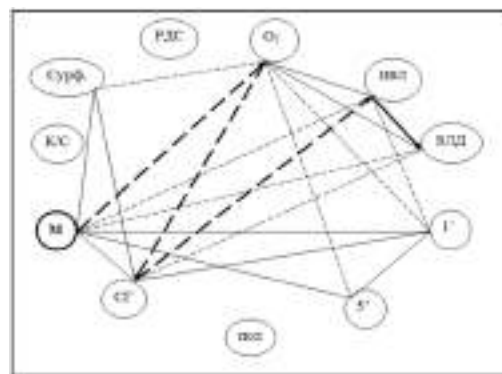
Б. II група

КЛП=36,4%

ПКРІ-ІІІ=44,7%

$CT \rightarrow M \rightarrow O_2 \rightarrow ШВЛ \rightarrow БЛД$

В. III група



КЛП=36,4%

ПКРІ-ІІІ=40,4%

$M \rightarrow O_2 \rightarrow CT \rightarrow ШВЛ \rightarrow БЛД$

Рис. 1. Кореляційні структури для груп порівняння

Умовні позначення: пол – стать дитини, СТ – термін гестації, М – маса тела, К/С – вид родорозрішення (кесарев розтин/ мимовільні пологи), сурф. – сурфактантна терапія, РДС – ступінь респіраторного дистрес-синдрому, O_2 – тривалість кисневої терапії, ШВЛ – тривалість респіраторної підтримки, БЛД – ступінь БЛД на етапі лікування у ПЦ, І', 5' - оцінка за шкалою Апгар на 1-й и 5-й хвилині життя.



– ознаки кореляційних структур, жирним виділена системоутворююча ознака структури.

Кореляційні зв'язки: ————— – пряма; — — — — — зворотня.

Жирними стрілками вказаний патогенетичний патерн системоутворюючих властивостей ознак кореляційної структури.

Кількісні показники для усіх кореляційних структур: коефіцієнти лабілізації (КЛ) та показники кореляційних відмінностей не відрізняються для різних груп. Суттєво розрізняються якісні характеристики структур. Так, для I групи системоутворююча ознака – тривалість кисневої терапії, для II групи – термін гестації, для III групи – маса тіла при народженні. Відповідно розрізняються й патогенетичні патерни системо-

утворюючих властивостей кореляційних структур (рис. 1 А–В).

Виконуючи другу задачу нашого дослідження, ми проаналізували результати катамнестичного спостереження дітей у віці 1 та 3 років. Перебіг БЛД оцінювався пульмонологом. За 3 роки померли 4 дитини: причини смерті дітей з I групи не пов'язані з перебігом БЛД. Результати катамнестичного спостереження наведені у табл. 3.

Таблиця 3

Результати катамнестичного спостереження груп порівняння

Показники	Група I (n=58)	Група II (n=60)	Група III (n=28)
У віці 1 року	58 (100%)	60 (100%)	28 (100%)
здоровий, абс., %	20 (34,5)	22 (36,7)	6 (21,4)
легкий перебіг БЛД, абс., %	27 (46,6)	26 (43,3)	14 (50,0)
Середньотяжкий перебіг БЛД, абс., %	8 (13,8)	16 (18,2)	6 (21,4)
Тяжкий перебіг БЛД, абс., %	3 (5,1)	3 (5,0)	2 (10,0)
У віці 3-х років	n = 56	n = 59	n = 27
Здоровий, абс., %	35 (62,5)	25 (42,4)	7 (25,9) [^]
ХЗЛ легкого та середньотяжкого перебігу, абс., %	17 (30,4)	30 (50,8)	18 (66,7) [^]
ХЗЛ тяжкого перебігу, абс., %	0	4 (6,8) [*]	2 (7,4) [^]
Померли у віці до 3-х років, абс., %	2 (3,6)	1 (3,8)	1 (5,0)

* - $p < 0,01$ за одностороннім критерієм Фішера між I та II групами;

[^] - $p < 0,01$ за одностороннім критерієм Фішера між I та III групами.

У віці 1 року достовірних відмінностей тяжкості перебігу БЛД у групах порівняння не виявлено. А у віці 3-х років здорових дітей, які перенесли БЛД, достовірно більше було у I групі у порівнянні з III групою: 62,5% проти 25,9% ($p < 0,01$), а тяжкий перебіг достовірно частіше спостерігався у II та III групах у порівнянні з I групою: 6,8% та 7,4% проти 0% ($p < 0,01$). Достовірних відмінностей тяжкості перебігу БЛД у віці 2-3 міс. і в катамнезі до 1 року від терміну хірургічного закриття ГЗ ВАП не виявлено.

Висновки:

1. Основними особливостями патогенетичних патернів у передчасно народжених дітей з БЛД залежно від гемодинамічних порушень, що пов'язані з ВАП, є різні системоутворюючі ознаки кореляційних структур: тривалість кисневої

терапії, термін гестації, маса тіла при народженні. Серед новонароджених із затримкою закриття артеріальної протоки чоловіча стать переважала і складала 58,3% ($p < 0,05$), а у випадку необхідності хірургічного закриття ГЗ ВАП – 71,4% ($p < 0,01$).

2. Наявність гемодинамічних порушень, що пов'язані з ВАП, асоціюється з більш тяжким перебігом БЛД у 3-річному віці у порівнянні з дітьми, у яких артеріальна протока закрилася самостійно у неонатальному періоді. Достовірних відмінностей тяжкості перебігу БЛД від терміну хірургічного закриття ГЗ ВАП не виявлено. У середньому хірургічне закриття ГЗ ВАП відбувалося на $21,5 \pm 1,6$ день життя.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: Самофінансування.

Література

1. Антипкін ЮГ, Знаменська ТК, Марушко РВ, Дудіна ОО, Лапшин ВФ, Власов ОО. Стан медичної допомоги новонародженим в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4):5-24. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.1
 2. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatric Health Med Ther. 2021;12:405-19. doi: 10.2147/PHMT.S287693
 3. Сороколат ЮВ, Клименко ТМ, Карапетян ОЮ. Способи прогнозу перебігу бронхолегеневої дисплазії залежно від стану артеріальної протоки у дітей раннього віку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(3):74-80. doi: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2
 4. Davidson LM. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. J Clin Med. 2017;6:1-4. doi: 10.3390/jcm6010004

5. Гончарь МО, Сенаторова ГС, Логвінова ОЛ, Муратов ГР. Бронхолегеневая дисплазия у детей: современная диагностика, наследки та їх лікування (update 2017). Здоровье ребёнка. 2017;12(7):803-11. doi: 10.22141/2224-0551/12/7/2017/116186
6. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2019[cited 2021 Sep 9];5(1):78. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0127-7> doi: 10.1038/s41572-019-0127-7
7. Mirza H, Garcia J, McKinley G, Hubbard L, Sensing W, Schneider J, et al. Duration of significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. J Perinatol. 2019;39(12):1648-55. doi: 10.1038/s41372-019-0496-5
8. Benitz WE. Committee on fetus and newborn. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Pediatrics. 2016;137(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26672023/> doi: 10.1542/peds.2015-3730
9. EFCNI, European Standards of Care for Newborn Health project report. Ed. S Mader, N Thiele, JM Walz. 2018. -146 p.
10. Guideline for the management of Patent Ductus Arteriosus [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 18]. Available from: <https://www.neonatalnetwork.co.uk/nwnodn/wp-content/uploads/2020/10/GL-ODN-09-NW-Guideline-for-the-Management-of-PDA.pdf>

СЦЕНАРИЙ ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ОТКРЫТЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ПРОТОКОМ В КАТАМНЕЗЕ ДО 3-Х ЛЕТ

*Ю.В. Сороколат, Т.М. Клименко,
О.Ю. Карапетян, Е.Н. Калуцкая*

Харьковская медицинская академия
последипломного образования¹,
КНП «Городской перинатальный центр»
Харьковского городского совета²
(г. Харьков, Украина)

Резюме. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является одним из наиболее распространенных длительных осложнений, связанных с преждевременным рождением. Тяжесть течения БЛД ассоциируется с незрелостью организма ребенка, перинатальными инфекциями, открытым артериальным протоком. Целью исследования было выявить особенности течения БЛД на 1-м году жизни ребенка и в катамнезе до 3-х лет в зависимости от состояния артериального протока.

Материалы и методы. Проанализировано наблюдение 146 преждевременно рожденных детей с БЛД, которые были разделены на группы в зависимости от состояния артериального протока: I-ю группу составили 58 детей с БЛД, у которых артериальный проток закрылся самопроизвольно в раннем неонатальном периоде; II-я группа – 60 детей с гемодинамически незначимым артериальным протоком, который оставался открытым в течение 6–12 месяцев; III-ю группу – 28 детей с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком (ГЗ ОАП), который потребовал хирургического закрытия на этапе лечения ребенка в перинатальном центре.

Результаты. Среди детей II группы было достоверно больше случаев тяжелого течения БЛД по сравнению с I: 23,3% против 8,6% ($p < 0,01$) и соответственно меньше случаев среднего течения: 41,7% против 58,6% ($p < 0,05$) на этапе лечения детей в перинатальном центре. В возрасте 3-х лет здоровых детей, перенесших БЛД, достоверно больше было в I группе по сравнению с III группой – 62,5% против 25,9% ($p < 0,01$), а тяжелое течение достоверно чаще наблюдалось во II и III группах по сравнению с I группой – 6,8% и 7,4% против 0% ($p < 0,01$). Достоверных отличий тяжести течения БЛД в возрасте 2-3 месяцев жизни и в катамнезе до 1 года от срока хирургического закрытия ГЗ ОАП не обнаружено.

Выводы. Основными особенностями патогенетических паттернов у преждевременно рожденных детей с БЛД в зависимости от гемодинамических нарушений, связанных с ОАП, являются различные системообразующие признаки корреляционных структур: длительность кислородной терапии, срок гестации, масса тела при рождении. Среди новорожденных с задержкой закрытия артериального протока преобладал мужской пол., что составило 58,3% ($p < 0,05$), а в случае необходимости хирургического закрытия ГЗ ОАП – 71,4% ($p < 0,01$).

Наличие гемодинамических нарушений, связанных с ОАП, ассоциируется с более тяжелым течением БЛД в 3-летнем возрасте по сравнению с детьми, у которых артериальный проток закрылся самостоятельно в неонатальном периоде. Достоверных отличий тяжести течения БЛД от срока хирургического закрытия ГЗ ОАП не выявлено. В среднем хирургическое закрытие ГО ОАП происходило на $21,5 \pm 1,6$ день жизни.

Ключевые слова: преждевременно рожденный ребенок; бронхолегеневая дисплазия; открытый артериальный проток.

SCENARIOS OF THE COURSE OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS WITH PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN FOLLOW-UP TO 3 YEARS

*Yu. V. Sorokolat¹, T. M. Klimenko¹,
O. Yu. Karapetian¹, O. M. Kalutska²*

«Department of Health of Kharkiv city council,
Kharkiv medical academy of postgraduate education
(Kharkiv, Ukraine)¹
ME «City perinatal center» (Kharkiv, Ukraine)²

Summary. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most common long-term complications associated with preterm birth. The severity of BPD is associated with immaturity of a child's body, perinatal infections, and patent ductus arteriosus (PDA).

The aim of the study was to identify the features of BPD in the 1st year of life of a child and in the follow-up to 3 years, depending on the condition of the ductus arteriosus.

Material and methods. The observations of 146 premature infants with BPD, who were divided into groups depending on the state of the ductus arteriosus, were analyzed: Group I consisted of 58 children with BPD whose ductus arteriosus closed spontaneously in the early neonatal period; II group – 60 children with hemodynamically insignificant PDA, which remained open for 6–12 months; III group – 28 children with hemodynamically significant (HS) PDA, which required surgical closure during the stay of a child in the perinatal center.

Results. There were significantly more cases of severe BPD among children of group II compared to group I: 23.3 vs. 8.6 % ($p < 0.01$) and, accordingly, fewer cases of moderate course: 41.7 vs. 58.6 % ($p < 0.05$) at the stage of children treatment in the perinatal center. At the age of 3 years, there were significantly more healthy children who underwent BPD in group I compared to group III: 62.5 vs. 25.9 % ($p < 0.01$), and severe course was significantly more common in both groups II and III compared to group I: 6.8 and 7.4 % vs. 0 % ($p < 0.01$). No significant differences in the severity of BPD at the age of 2-3 months and in the follow-up to 1 year from the date of surgical closure of HS PDA were detected.

Conclusions. Sexual dimorphism was found, namely the prevalence of males among preterm infants with delayed closure of the ductus arteriosus. The presence of hemodynamic disorders connected with PDA is associated with a more severe course of BPD at the age of 3 years compared to children whose ductus arteriosus closed on its own in the early neonatal period. At the average term of surgical closure of PDA 21.5 ± 1.6 days of life, significant differences in the severity of BPD from the term of surgical closure of PDA weren't detected.

Keywords: Premature Infant; Bronchopulmonary Dysplasia; Patent Ductus Arteriosus.

Контактна інформація:

Клименко Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувача кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти (м. Харків, Україна)
e-mail: klimenko57.t@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-6936-8557
Researcher ID: H-3698-2017
Scopus Author ID: 6701325386

Контактная информация:

Клименко Татьяна Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии Харьковской медицинской академии последиипломного образования (г. Харьков, Украина)
e-mail: klimenko57.t@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-6936-8557
Researcher ID: H-3698-2017
Scopus Author ID: 6701325386

Contact Information:

Tetiana Klymenko – MD, Professor, Head of Neonatology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkov, Ukraine)
e-mail: klimenko57.t@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-6936-8557
Researcher ID: H-3698-2017
Scopus Author ID: 6701325386

© Ю.В. Сороколат, Т.М. Клименко,
О.Ю. Карапетян, О.М. Калущька, 2021

© Yu.V. Sorokolat, T.M. Klymenko,
O.Yu. Karapetyan, O.M. Kalutska, 2021

Надійшло до редакції 12.10.2021 р.
Підписано до друку 15.11.2021 р.

УДК: 616.61-008.6-074-092-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.4

*А.Г. Бабінцева, Ю.Д. Годованець,
О.В. Макарова*

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ МАЛОНОВОГО
АЛЬДЕГІДУ СЕЧІ ЯК МАРКЕРУ РЕНАЛЬНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ У ДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Резюме

Вступ. Одним з механізмів патологічного оксидативного стресу в новонароджених дітей є інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів мембран. Малоновий альдегід (МА) – вторинний продукт, який використовується як індикатор процесів пероксидації ліпідів та, відповідно, маркер пошкоджень клітинних мембран. Але на даний момент механізми, які визначають органі особливості пероксидації ліпідів і білків, а також стійкість до ішемічного пошкодження нирок, вивчені недостатньо та потребують подальшого розвитку.

Мета дослідження. Визначити діагностичну цінність МА сечі як маркеру ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією різного ступеню тяжкості.

Матеріал і методи дослідження. Проведено одноцентрове когорте проспективне дослідження з включенням 41 доношеної дитини з порушеннями загального стану помірного ступеня тяжкості (I група); 36 доношених дітей із порушеннями загального стану тяжкого ступеня без гострого пошкодження нирок (IIA група); 30 доношених дітей із порушеннями загального стану тяжкого ступеня з гострим пошкодженням нирок (IIB група) та 40 здорових дітей (III група). Визначення рівня МА у сечі проводили за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою наприкінці 3 доби життя.

Результати дослідження. Встановлено відсутність діагностичної цінності негативного тесту з визначенням МА сечі при виявленні ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей з проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості. Про це свідчив AUROC 0,53 (95% ДІ 0,50; 0,65, $p > 0,05$) при пороговому значенні показника $\leq 9,57$ мкмоль/л.

Продемонстровано дуже добру дискримінуючу здатність визначення рівня МА у сечі при діагностиці порушень функціонального стану нирок у дітей, які мали прояви порушень постнатальної адаптації тяжкого ступеня. Це підтверджено AUROC 0,81 (95% ДІ 0,71; 0,91, $p < 0,001$) при пороговому значенні показника $\geq 9,58$ мкмоль/л; специфічністю 97,6% (95% ДІ 87,1%; 99,9%), прогностичною цінністю позитивного результату 95,7% (95% ДІ 75,7%; 99,4%) та відношення правдоподібності позитивного результату 25,1 (95% ДІ 3,55; 76,7).

При діагностиці гострого пошкодження нирок у критично хворих доношених новонароджених дітей встановлена добра якість діагностичної моделі з визначенням рівня МА у сечі. Про це свідчив AUROC 0,80 (95% ДІ 0,66; 0,89, $p < 0,05$) при пороговому значенні показника $\geq 12,9$ мкмоль/л; специфічністю 91,4% (95% ДІ 76,9%; 98,2%), прогностична цінність позитивного результату 85,7% (95% ДІ 66,2; 94,9%) та відношення правдоподібності позитивного результату 7,0 (95% ДІ 2,28; 21,5).

Висновки. Враховуючи важливість реакцій патологічного оксидативного стресу у формуванні синдромів дизадаптації, запропоновано використання якості одного з можливих маркерів ренальної дисфункції у новонароджених дітей, який відображує стан процесів пероксидації ліпідів у ниркових структурах та ступінь їх пошкодження, визначення рівня МА у сечі.

Ключові слова: доношений новонароджений; перинатальна патологія; гостре пошкодження нирок; оксидативний стрес; малоновий альдегід сечі.

Вступ

У 1988 році О. D. Saugstad було запропоновано в неонатології концепцію «вільнорадикальних захворювань» – групи різноманітних патологічних станів, основною причиною формування яких є патологічний оксидативний стрес (ОС). До захворювань даної групи відносять бронхолегеневу дисплазію/хронічні захворювання легень, внутрішньошлункові крововиливи, перивентрикулярну лейкомаляцію, неонатальну енцефалопатію, ретинопатію недоношених дітей, некротичний ентероколіт та неонатальні ренальні дисфункції [8, 10, 13]. Групою високого ризику щодо розвитку представлених нозологічних одиниць є не лише діти, які народилися передчасно, а й доношені новонароджені, які розвивалися за несприятливих внутрішньоутробних умов [9].

Одним із механізмів патологічного ОС є інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран у новонароджених, яка викликана відносною гіпероксією під час народження, збіль-

шенням вмісту всіх класів ліпідів у мембранах клітин, значним вмістом у них поліненасичених жирних кислот – субстрату для ПОЛ [9]. Малоновий альдегід (МА) є добре відомим вторинним продуктом ПОЛ, який використовується як індикатор процесів пероксидації ліпідів і, отже, як маркер пошкоджень клітинних мембран [3, 4, 7, 11]. Але на даний момент механізми, які визначають органі особливості пероксидації ліпідів і білків, а також стійкість до ішемічного пошкодження нирок, особливо в когорті новонароджених дітей, вивчені недостатньо та потребують подальшого розвитку [6].

Мета дослідження. Визначити діагностичну цінність МА сечі як маркеру ренальної дисфункції в доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією різного ступеня тяжкості.

Матеріал і методи дослідження. Проведено одноцентрове когорте проспективне дослідження, у ході якого здійснено комплексне клініко-параклінічне обстеження 147 доношених новонаро-

джених дітей, з яких I групу дослідження склала 41 дитина з порушеннями загального стану помірного ступеня тяжкості; ІА підгрупу – 36 дітей із порушеннями загального стану важкого ступеня без гострого пошкодження нирок (ГПН); ІБ підгрупу – 30 дітей із порушеннями загального стану важкого ступеня з ГПН; ІІІ групу (контрольну) – 40 здорових дітей.

Ступінь тяжкості порушень загального стану у хворих дітей встановлено з використанням неонатальної шкали терапевтичних втручань (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, NTISS) [12]. Діагностика ГПН у новонароджених проведена згідно з рекомендаціями міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes [14]. Критеріями виключення були гестаційний вік менше 37 тижнів, маса тіла при народженні менше 2500 г, природжені вади розвитку сечової системи.

Для скринінгового обстеження новонароджених дітей груп дослідження щодо наявності параклінічних ознак ренальної дисфункції проведено визначення рівнів креатиніну та сечовини в сироватці крові, а також розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за модифікованою формулою Шварца: ШКФ (мл/хв/1,73м²) = k · d (см) / креатинін сироватки (мкмоль/л) · 0,0113, де k=0,45 для доношених новонароджених [1]. Визначення рівня МА у сечі проводили за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою після попереднього центрифугування середовища [2]. Дослідження виконувалися на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії БДМУ.

Для статистичного аналізу результатів використано програму Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010). За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка >0,05 при кількості досліджень ≥30) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використан-

ням t-критерію Стюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при p<0,05.

З метою вивчення діагностичної та прогностичної цінності МА сечі проведено аналіз операційної характеристичної кривої (Receiver Operating Characteristic Curve, ROC) з розрахунком наступних показників: площі під ROC-кривою (area under ROC, AUROC), 95% довірчого інтервалу (95% ДІ), ступеня достовірності та порогового значення показника (cut-off level). Аналіз операційних характеристик діагностичних тестів також включав розрахунок чутливості (ЧТ), специфічності (СП), прогностичної цінності позитивного результату (ПЦПР), прогностичної цінності негативного результату (ПЦНР), відношення правдоподібності позитивного результату (ВППР) та відношення правдоподібності негативного результату (ВПНР) із застосуванням чотирипольної таблиці [Goncalves L, 2014].

Обстеження дітей проводилося з дотриманням основних положень Good Clinical Practice (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України №690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України №523 від 12.07.2012 р.) та схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету. Обстеження дітей проведено за інформаційною згодою батьків після попереднього пояснення мети, методів та обсягу лабораторних й інструментальних методів дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка гестаційного віку, антропометричних показників та гендерних ознак показала, що групи були репрезентативними (табл.1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей груп дослідження, n (%), M±m

Показник	ІІІ група (n=40)	І група (n=41)	ІІ група	
			ІІА група (n=36)	ІІБ група (n=30)
Гестаційний вік, тижні	38,1±1,56	39,0±1,55	38,7±1,41	38,4±2,41
Маса тіла, г	3396,0±46,58	3405,8±40,15	3384,4±55,3	3396,4±86,74
Довжина тіла, см	52,1±0,21	52,8±0,21	53,3±0,33	52,6±0,38
Хлопчики, n (%)	25 (62,5)	24 (58,5)	20 (55,6)	18 (60,0)

Порушення загального стану помірного ступеня тяжкості у дітей I групи дослідження були зумовлені такими основними нозологічними одиницями: перинатальними пошкодженнями ЦНС (ППЦНС) – у 51,2% випадків, гемолітичною хворобою новонароджених – у 24,4% випадків, неонатальною жовтяницею – у 7,3% випадків, дихальними розладами – у 7,3% випадків, асфіксією помірного ступеня – у 4,9% випадків, діабетичною фетопатією – у 4,9% випадків. Основні захворювання, які зумовили розвиток тяжких порушень перебігу раннього неонатального періоду у дітей ІА підгрупи, представлено ППЦНС у 36,0% випадків, поєднанням асфіксії помірного ступеня

та синдрому аспірації меконія (САМ) – у 22,2% випадків, асфіксією помірного ступеня – у 25,0% випадків, САМ – у 5,6% випадків, дихальними розладами – у 5,6% випадків, поєднанням асфіксії важкого ступеня та САМ – у 2,8% випадків, асфіксією важкого ступеня – у 2,8% випадків. Розвиток СПОН у критично хворих дітей ІБ підгрупи спричинили ППЦНС у 36,7% випадків, поєднання асфіксії помірного ступеня та САМ – у 20,0% випадків, асфіксія помірного ступеня – у 16,7% випадків, поєднання асфіксії важкого ступеня та САМ – у 10,0% випадків, асфіксія важкого ступеня – у 10,0% випадків, САМ – у 3,3% випадків та дихальні розлади – у 3,3% випадків. Усі діти ІБ

підгрупи характеризувалися формуванням ГПН на першому тижні життя.

Середня оцінка за шкалою NTISS у дітей I групи складала $5,1 \pm 0,19$ бали, у дітей ІА підгрупи – $11,5 \pm 0,33$ бали, у дітей ІБ підгрупи – $15,0 \pm 0,56$ бали, $p_{I-IA} < 0,05$, $p_{I-IB} < 0,05$, $p_{IA-IB} < 0,05$.

З метою об'єктивної оцінки стану ренальних функцій у дітей груп дослідження проведено аналіз традиційних біохімічних маркерів (рівнів креатиніну та сечовини в сироватці крові, а також ШКФ за креатиніном) на третю добу життя (табл.2).

Таблиця 2

Показники біохімічного спектру сироватки крові дітей груп дослідження на третю добу життя, $M \pm m$

Показник	III група (n=40)	I група (n=41)	II група	
			IIA група (n=36)	IIB група (n=30)
Креатинін, мкмоль/л	$42,3 \pm 1,41$	$54,3 \pm 2,19^*$	$54,1 \pm 2,52^*$	$69,8 \pm 4,82^{* \diamond \#}$
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	$52,8 \pm 2,21$	$39,1 \pm 1,52^*$	$37,4 \pm 2,18^*$	$30,1 \pm 1,15^{* \diamond \#}$
Сечовина, ммоль/л	$2,8 \pm 0,12$	$3,5 \pm 0,11^*$	$3,9 \pm 0,32^*$	$7,7 \pm 0,51^{* \diamond \#}$

Примітка: * - статистично значимі відмінності порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;

◊ - статистично значимі відмінності між I та IIA групами дослідження, $p < 0,05$;

◇ - статистично значимі відмінності між I та IIB групами дослідження, $p < 0,05$;

- статистично значимі відмінності між IIA та IIB групами дослідження, $p < 0,05$.

Необхідно відзначити, що у доношених новонароджених дітей I групи дослідження, порівняно зі здоровими дітьми, визначено більш високий рівень сироваткових креатиніну та сечовини на фоні меншої ШКФ, що може свідчити про напруження процесів адаптації ренальної системи. Новонароджені діти з клінічними проявами перинатальної патології тяжкого ступеня без ГПН (ІА підгрупа), порівняно з попередньою групою обстеження, характеризувалися тенденціями до більш високих рівнів даних показників у сироватці крові та меншої ШКФ. Відповідно, подальше формування ГПН у критично хворих новонароджених (ІБ підгрупа) супроводжувалося максимальними рівнями креатиніну та сечовини в сироватці крові та мінімальною ШКФ на третю добу життя, що вказує на суттєві порушення ниркових функцій у дітей даної групи.

Враховуючи дані сучасної літератури, у ході роботи вивчено рівень МА у сечі як можливого маркера патологічного ОС, який відображує стан процесів пероксидації ліпідів у ниркових структурах [4, 6]. Так, у групі здорових новонароджених дітей (III група) на першому тижні життя рівень

МА у сечі склав $9,04 \pm 0,44$ мкмоль/л. У пацієнтів ВІТН з проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості (I група), порівняно з групою контролю, відмічено тенденцію до меншого рівня даного показника, який склав $8,64 \pm 0,09$ мкмоль/л ($p_{I-III} > 0,05$). При поглибленні тяжкості загального стану новонароджених та ступеня ниркової дисфункції відмічено статистично значимо більший рівень МА у сечі, який у дітей ІА підгрупи дослідження склав $10,2 \pm 0,3$ мкмоль/л ($p_{IA-I} < 0,05$). Формування ГПН у критично хворих новонароджених дітей супроводжувалося суттєвим прискоренням процесів ВРО ліпідів, про що свідчило статистично значиме збільшення рівня МА у сечі дітей ІБ підгрупи, який дорівнював $13,0 \pm 0,6$ мкмоль/л ($p_{IB-I} < 0,05$, $p_{IB-III} < 0,05$, $p_{IA-IB} < 0,05$).

Для встановлення діагностичної та прогностичної цінності рівня МА у сечі щодо встановлення ренальної дисфункції у новонароджених з перинатальною патологією різного ступеня тяжкості нами проведено аналіз ROC-кривих з визначенням відповідних статистичних показників. Результати продемонстровано у табл.3 та на рис.1-3.

Таблиця 2

Результати аналізу ROC-кривих та операційні характеристики МА сечі у дітей груп дослідження

Показники		I група проти III групи	IIA група проти I групи	IIB група проти IIA групи
Порогове значення, мкмоль/л		9,57	9,58	12,9
AUROC	M	0,52	0,81	0,78
	95% дІ	0,50; 0,65	0,71; 0,91	0,66; 0,89
P (AUC)	M	0,398	<0,001	<0,001
	95% дІ	0,398	<0,001	<0,001
ЧТ, %	M	97,6	61,1	60,0
	95% дІ	87,1; 99,9	43,5; 76,9	40,6; 77,3
СП, %	M	37,5	97,6	91,4
	95% дІ	22,7; 54,2	87,1; 99,9	76,9; 98,2
пцпР, %	M	61,5	95,7	85,7
	95% дІ	55,6; 67,2	75,7; 99,4	66,2; 94,9
пцнР, %	M	93,8	74,0	72,7
	95% дІ	67,5; 99,1	65,4; 81,2	62,9; 80,7
вппР	M	1,56	25,1	7,0
	95% дІ	1,22; 1,99	3,55; 176,7	2,28; 21,5

ВППР	М	0,07	0,40	0,44
		0,01; 0,47	0,26; 0,60	0,28; 0,69

У ході проведеного дослідження встановлено відсутність діагностичної цінності негативного тесту з визначенням МА у сечі при виявленні ренальної дисфункції у доношених новонароджених дітей

з проявами перинатальної патології помірного ступеня тяжкості (І група дослідження). Про це свідчив AUROC 0,53 (95% ДІ 0,50; 0,65, $p > 0,05$) при пороговому значенні показника $\leq 9,57$ мкмоль/л.

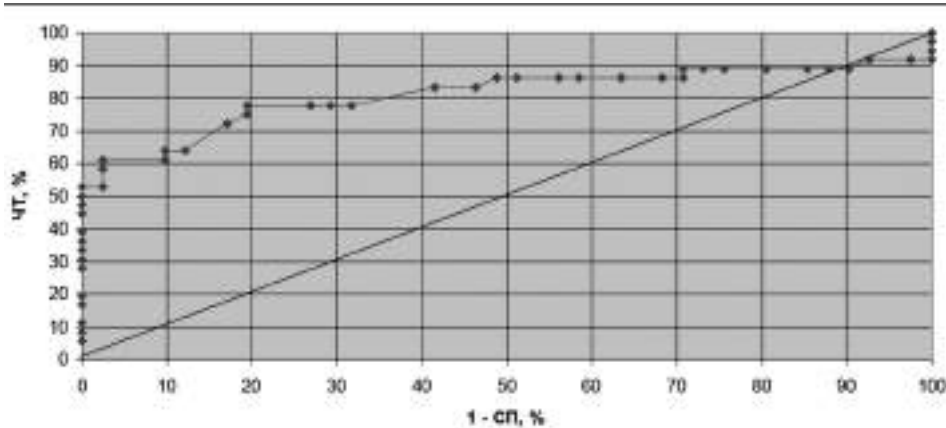


Рис.1. Діагностичне значення МА сечі у встановленні порушень функціонального стану нирок у дітей І групи дослідження

Необхідно зауважити, що даний метод лабораторної діагностики показав дуже добру дискримінуючу здатність при діагностиці ренальної дисфункції у дітей, які народилися при фізіологічному терміні гестації та мали прояви порушень постнатальної адаптації тяжкого ступеня без ознак ГПН (ІА підгрупа). Про це свідчило значення AUROC 0,81 (95% ДІ 0,71; 0,91, $p < 0,001$) при пороговому значенні показника $\geq 9,58$ мкмоль/л. Представлена

модель характеризувалася високою СП (97,6%; 95% ДІ 87,1%; 99,9%) та високою ПЦПР (95,7%; 95% ДІ 75,7%; 99,4%). При цьому, ВППР склала 25,1 (95% ДІ 3,55; 176,7), тобто для даної моделі вірогідність позитивного результату у новонародженого з перинатальною патологією тяжкого ступеня приблизно у 25 разів вище вірогідності негативного результату у дитини з порушеннями постнатальної адаптації помірного ступеня тяжкості.

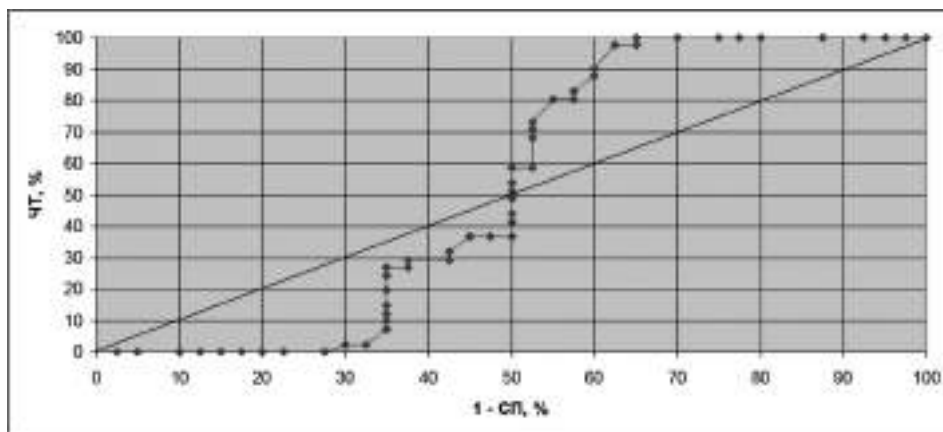


Рис.2. Діагностичне значення МА сечі у встановленні порушень функціонального стану нирок у дітей ІІА підгрупи дослідження

При діагностиці ГПН у доношених новонароджених дітей (ІВ підгрупа) встановлено добру якість діагностичної моделі з визначенням рівня МДА у сечі (при пороговому значенні $\geq 12,9$ мкмоль/л AUROC склав 0,80; 95% ДІ 0,66; 0,89, $p < 0,05$). Це підтверджено високою СП (91,4%; 95% ДІ 76,9%; 98,2%) та ПЦПР (85,7%; 95% ДІ 66,2%; 94,9%), а також ВППР, який склав 7,0 (95% ДІ 2,28; 21,5).

маркерів ренальної дисфункції у новонароджених дітей, який відображує стан процесів пероксидації ліпідів у ниркових структурах та ступінь їх пошкодження, визначення рівня МА у сечі.

2. Представлена діагностична модель продемонструвала дуже добру дискримінуючу здатність при діагностиці порушень функціонального стану нирок у дітей, які мали прояви порушень постнатальної адаптації тяжкого ступеня (AUROC 0,81 (95% ДІ 0,71; 0,91, $p < 0,001$) при пороговому значенні показника $\geq 9,58$ мкмоль/л; СП 97,6% (95% ДІ 87,1%; 99,9%), ПЦПР 95,7% (95% ДІ 75,7%; 99,4%) та ВППР 25,1 (95% ДІ 3,55; 76,7);

Висновки

1. Враховуючи важливість реакцій патологічного ОС у формуванні синдромів дизадаптації, пропонується використання у якості одного з можливих

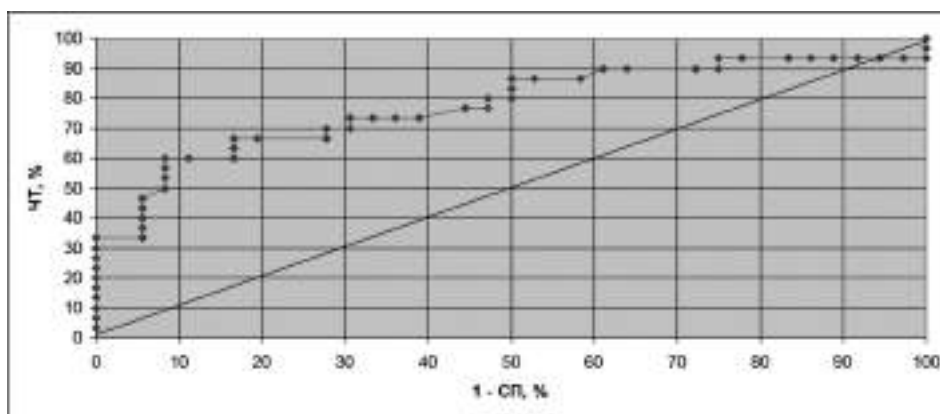


Рис.3. Діагностичне значення МА сечі у встановленні ГПН у дітей ІІБ підгрупи дослідження

3. При діагностиці ГПН у критично хворих доношених новонароджених дітей встановлена добра якість діагностичної моделі з визначенням рівня МА у сечі, що підтверджено AUROC 0,80 (95% ДІ 0,66; 0,89, $p < 0,05$) при пороговому значенні показника $\geq 12,9$ мкмоль/л; СП 91,4% (95% ДІ 76,9%; 98,2%), ПЦПР 85,7% (95% ДІ 66,2; 94,9%) та ВППР 7,0 (95% ДІ 2,28; 21,5).

Перспективи подальших досліджень спрямовані на пошук нових патогенетично обумовлених напрямків лікування доношених новонароджених дітей з перинатальною патологією, у тому числі, для попередження патологічних наслідків патологічного ОС.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література

1. Багдасарова ІВ, Фоміна СП. Хронічна хвороба нирок та стан замісної ниркової терапії в Україні. Український журнал нефрології та діалізу. 2015;1:3-7.
2. Коробейников ЭН. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лабораторное дело. 1989;7:8-10.
3. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*[Internet]. 2014[cited 2021 Sep 7];2014:360438. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/360438/> doi:10.1155/2014/360438
4. Cui X, Gong J, Han H, He L, Teng Y, Tetley T, et al. Relationship between free and total malondialdehyde, a well-established marker of oxidative stress, in various types of human biospecimens. *J Thorac Dis.* 2018;10(5):3088-97. doi:10.21037/jtd.2018.05.92
5. Goncalves L, Subtil A, Oliveira MR, de Zea Bermudez P. ROC curve estimation: an overview. *REVSTAT - Statistical Journal* [Internet]. 2014[cited 2021 Aug 12];12(1):1-20. Available from: <https://www.ine.pt/revstat/pdf/rs140101.pdf>
6. Gyurászová M, Gurecká R, Bábíčková J, Tóthová E. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers. *Oxid Med Cell Longev*[Internet]. 2020[cited 2021 Sep 9];2020:5478708. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/5478708/> doi: 10.1155/2020/5478708
7. Jain S, Nair A, Shrivastava C. Evaluation of oxidative stress marker malondialdehyde level in the cord blood of newborn infants. *Intern J Scientific Study.* 2015;3(6):73-6. doi: 10.17354/ijss/2015/396
8. Katti K, Ayasolla KR, Iurcotta T, Potak D, Codipilly C, Weinberger B. Lipid peroxidation products as predictors of oxidant-mediated disease in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*[Internet]. 2021[cited 2021 Aug 6];1-6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2020.1869934?journalCode=ijmf20> doi: 10.1080/14767058.2020.1869934
9. Mutinati M, Pantaleo M, Roncetti M, Piccinno M, Rizzo A, Sciorsci RL. Oxidative stress in neonatology: a review. *Report Domest Anim.* 2014;49(1):7-16. doi: 10.1111/rda.12230
10. Perrone S, Tataranno ML, Stazzoni G, Buonocore G. Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn. *Advances in Bioscience and Biotechnology.* 2012;3(7):1043-50. doi: 10.4236/abb.2012.327127
11. Pimentel VC, Pinheiro FV, Kaefer M, Moresco RN, Moretto MB. Assessment of uric acid and lipid peroxidation in serum and urine after hypoxia-ischemia neonatal in rats. *Neurol Sci.* 2011;32(1):59-65. doi:10.1007/s10072-010-0393-3
12. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics.* 1993;91(3):617-23.
13. Saugstad OD. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med.* 2010;38(6):571-7. doi: 10.1515/JPM.2010.108
14. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics*[Internet]. 2015[cited 2021 Oct 7];136(2):e463-73. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/136/2/e463/33766/Neonatal-Acute-Kidney-Injury?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2014-3819

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МАЛОНОВОГО АЛЬДЕГИДА МОЧИ КАК МАРКЕРА РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.Г. Бабинцева, Ю.Д. Годованец, Е.В. Макарова

Буковинский государственный медицинский университет
(г. Черновцы, Украина)

Резюме

Вступление. Одним из механизмов патологического оксидативного стресса у новорожденных детей является интенсификация пероксидного окисления липидов мембран. Малоновый альдегид (МА) – вторичный продукт, используемый в качестве индикатора процессов пероксидации липидов и, соответственно, маркер повреждения клеточных мембран. Но на данный момент механизмы, определяющие органые особенности пероксидации липидов и белков, а также устойчивость к ишемическому повреждению почек, недостаточно изучены и нуждаются в дальнейшем развитии.

Цель исследования. Определить диагностическую ценность МА мочи как маркера ренальной дисфункции у доношенных новорожденных детей с перинатальной патологией разной степени тяжести.

Материал и методы исследования. Проведено одноклеточное когортное проспективное исследование с включением 41 доношенного ребенка с нарушениями общего состояния умеренной степени тяжести (I группа); 36 доношенных детей с нарушениями общего состояния тяжелой степени без острого повреждения почек (II группа); 30 доношенных детей с нарушениями общего состояния тяжелой степени с острым повреждением почек (IIБ группа) и 40 здоровых детей (III группа). Определение уровня МА в моче проводили посредством реакции с тиобарбитуровой кислотой в конце 3-х суток жизни.

Результаты исследования. Установлено отсутствие диагностической ценности отрицательного теста с определением МА мочи при выявлении ренальной дисфункции у доношенных новорожденных с проявлениями перинатальной патологии умеренной степени тяжести. Об этом свидетельствовал AUROC 0,53 (95% ДИ 0,50; 0,65, $p > 0,05$) при пороговом значении показателя $\leq 9,57$ мкмоль/л.

Продемонстрирована очень хорошая дискриминирующая способность определения уровня МА в моче при диагностике нарушений функционального состояния почек у детей, которые имели проявления нарушений постнатальной адаптации тяжелой степени. Это подтверждено AUROC 0,81 (95% ДИ 0,71; 0,91, $p < 0,001$) при пороговом значении показателя $\geq 9,58$ мкмоль/л; специфичность 97,6% (95% ДИ 87,1%; 99,9%), прогностической ценностью положительного результата 95,7% (95% ДИ 75,7%; 99,4%) и отношением правдоподобия положительного результата 25,1% (95% ДИ 3,55; 76,7).

При диагностике острого повреждения почек у критически больных доношенных новорожденных установлено хорошее качество диагностической модели с определением уровня МА в моче. Об этом свидетельствовал AUROC 0,80 (95% ДИ 0,66; 0,89, $p < 0,05$) при пороговом значении показателя $\geq 12,9$ мкмоль/л; специфичность 91,4% (95% ДИ 76,9%; 98,2%), прогностическая ценность положительного результата 85,7% (95% ДИ 66,2; 94,9%) и отношение правдоподобия положительного результата 7,0 (95% ДИ 2,28; 21,5).

Выводы. Учитывая важность реакций патологического оксидативного стресса в формировании синдромов дизадаптации, предложено использование в качестве одного из возможных маркеров ренальной дисфункции у новорожденных, который отражает состояние процессов пероксидации липидов в почечных структурах и степень их повреждения, определение уровня малонового альдегида в моче.

Ключевые слова: доношенный новорожденный; перинатальная патология; острое повреждение почек; оксидативный стресс; малоновый альдегид мочи.

DIAGNOSTIC VALUE OF MALONIC ALDEHYDE IN URINE AS A MARKER OF RENAL DYSFUNCTION IN FULL-TERM NEONATES WITH PERINATAL PATHOLOGY

A.G. Babintseva, Yu.D. Hodovanets, O.V. Makarova

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

Introduction. One of the mechanisms of pathologic oxidative stress in neonates is intensification of membrane lipid peroxide oxidation. Malonic aldehyde (MA) is a secondary product used as an indicator of lipid peroxidation processes and therefore a marker of cellular membrane damage. Meanwhile, nowadays the mechanisms determining organ peculiarities of lipid and protein peroxidation as well as resistance to ischemic kidney damage are not studied completely and require further development.

Objective: to determine diagnostic value of MA in urine as a marker of renal dysfunction in full-term neonates with perinatal pathology of various degrees of severity.

Material and methods. One-centered cohort prospective study was carried out including 41 full-term children with disorders of general condition of a moderate degree of severity (I group); 36 full-term children with disorders of general condition of a severe degree without acute kidney damage (IIA group); 30 full-term children with disorders of general condition of a severe degree with acute kidney damage (IIB group) and 40 healthy children (III group). MA level in urine was determined by means of reaction with thiobarbituric acid at the end of the 3rd day of life.

Results. The lack of a negative test diagnostic value with determination of MA in urine was determined when renal dysfunction had been found in full-term neonates with signs of perinatal pathology of a moderate severity. It was evidenced by AUROC 0,53 (95% CI 0,50; 0,65, $p > 0,05$) with a threshold value of the parameter $\leq 9,57$ mcmol/L.

A perfect discriminating ability to determine MA level in urine was demonstrated in diagnostics of disorders of the functional kidney state in children who had signs of severe postnatal adaptation disorders. It was evidenced by AUROC 0,81 (95% CI 0,71; 0,91, $p < 0,001$) with a threshold value of the parameter $\geq 9,58$ mcmol/L; specificity 97,6% (95% CI 87,1%; 99,9%), prognostic value of a positive result 95,7% (95% CI 75,7%; 99,4%) and likelihood ratio of a positive result 25,1 (95% CI 3,55; 76,7).

Diagnostics of acute kidney injury in critically sick term neonates found a proper quality of the diagnostic pattern with determination of MA level in urine. It was evidenced by AUROC 0,80 (95% CI 0,66; 0,89, $p < 0,05$) with a threshold value of the parameter $\geq 12,9$ mcmol/L; specificity 91,4% (95% CI 76,9%; 98,2%), prognostic value of a positive result 85,7% (95% CI 66,2; 94,9%) and likelihood ratio of a positive result 7,0 (95% CI 2,28; 21,5).

Conclusions. Considering the value of reactions of pathologic oxidative stress in the formation of maladjustment syndromes, determination of MA in urine is suggested to be used as one of the possible markers of renal dysfunction in neonates which reflects the state of lipid peroxidation processes in the kidney structures and degree of their damage.

Keywords: Full-term Neonate; Perinatal Pathology; Acute Kidney Injury; Oxidative Stress; Urinary Malonic Aldehyde.

Контактна інформація:

Бабінцева Анастасія Геннадіївна – доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

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

Контактная информация:

Бабінцева Анастасія Геннадіївна – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы, Украина).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

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

Contact Information:

Anastasiya Babintseva – MD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

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

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

© А.Г.Бабінцева, Ю.Д.Годованець, О.В.Макарова, 2021

© A.G. Babintseva, Yu.D. Hodovanets, O.V. Makarova, 2021

Надійшло до редакції 27.09.2021 р.
Підписано до друку 11.11.2021 р.

УДК: 618.175-055.25:616-008.9-056.527
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021. 5

А.А. Боршуляк, О.А. Андрієць,
А.В. Андрієць, А.В. Семеняк

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ФОРМУВАННІ ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Вступ. На сьогодні четверта частина населення економічно розвинутих країн світу має масу тіла, що на 15 % перебільшує нормативні значення. За даними різних авторів, своєчасне настання менархе в жінок із різними формами ожиріння й порушеннями репродуктивної функції спостерігається лише в 31 % випадків.

При ожирінні має місце резистентність до інсуліну, результатом якої є гіперінсулінемія. Основна причина зв'язку інсулінорезистентності з порушеннями в репродуктивній сфері полягає в специфічній дії інсуліну на яєчники. Інсулін пригнічує апоптоз, зв'язуючись з рецепторами різноманітних факторів росту, що сприяє тривалому існуванню атрезуючих фолікулів. У патогенезі метаболічного синдрому, поряд з розвитком гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, значна роль належить дисбалансу адипоцитокінів, одним з яких є адипонектин.

Мета дослідження. Провести аналіз метаболічних процесів при формуванні порушення менструальної функції на тлі ожиріння у дівчат-підлітків, для вдосконалення у них методів діагностики розладів менструальної функції.

Матеріал і методи дослідження. Проведено клініко-лабораторне обстеження дівчаток-підлітків віком 12-18 років: 79 з ожирінням та порушенням менструальної функції (основна група); 31 – з нормальною масою тіла та регулярним менструальним циклом (контрольна група).

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні (визначалися показники ліпідного та вуглеводного обміну), інструментальні (УЗД), статистичні.

Результати дослідження. Встановлено, що в основній групі у 53,3 % перша менструація з'явилася після 14 років, затримка менструації – від 42 днів до 6 днів, тривалість $2,1 \pm 0,05$ днів, що достовірно коротше, обсяг $10,2 \pm 0,05$; 0,4 бала (в середньому 1-2 прокладки в день) достовірно нижче ($p < 0,05$) порівняно з дівчатами контрольної групи.

При аналізі результатів УЗД гіпоплазія матки спостерігалась майже у кожній другій дівчинки у основній групі – 36 (45,46 %).

Встановлено гіперлептинемію і лептинрезистентність при ожирінні I ст. $34,8 \pm 1,75$ при ожирінні II ст. $37,15 \pm 2,12$, при ожирінні III ст. $40,64 \pm 2,0$. У контрольній групі $14,35$ нг/мл, $p < 0,01$.

Гіперлептинемія у основній групі супроводжується гіперінсулінемією у 26 % і інсулінорезистентністю. Встановлено взаємозв'язок низьких значень адипонектину з підвищеним індексом маси тіла у пацієнток основної групи, що підтверджено результатами кореляційного аналізу (адипонектин & індекс маси тіла: $r = -0,74$).

Аналіз отриманих результатів виявив зниження показника Адипонектин/Лептин в основній групі в 4,3 рази. Грунтуючись на власних результатах можна вважати моделі Адипонектин / Лептин і НОМА-AD точнішими для визначення інсулінорезистентності.

Висновки. 1. Встановлено, зміни менструального циклу у дівчат з надмірною масою тіла. 2. Асоційованість порушення секреції адипокінів характеризується гіперлептинемією, лептинрезистентністю, зниженням індексу Адипонектин / Лептин і гіпоадипонектинемією, яка в поєднанні з інсулінорезистентністю, свідчить про участь адипокінів в генезі олігоменореї. 3. В алгоритм ведення підлітків з порушенням менструальної функції на фоні ожиріння необхідно включити обчислення показників Адипонектин / Лептин і НОМА-AD (гомеостатична модель оцінки – адипонектин), що дозволить уникнути гіпердіагностики інсулінорезистентності.

Ключові слова: порушення менструальної функції; ожиріння у дівчат-підлітків; інсулінорезистентність; метаболічний синдром.

Вступ

Складність пубертатного періоду у дівчат полягає в тому, що відбуваються значні перетворення в організмі: бурхливий ріст, зміни зовнішнього вигляду у зв'язку з появою вторинних статевих ознак і менструацій. При ускладненому перебігу створюються передумови для виникнення метаболічних порушень, порушень статевого дозрівання й менструальної функції в підлітковому віці.

На сьогодні четверта частина населення економічно розвинутих країн світу має масу тіла, що на 15% перебільшує нормативні значення. Відомо, що жирова тканина приймає участь у регу-

ляції менструального циклу, оскільки в ній синтезуються жіночі статеві гормони. Підвищена кількість жирової тканини понад 15–20% може стати чинником виникнення синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), гіперпластичних процесів ендометрію, безплідності, невиношування вагітності, гестозу, гіпотрофії плода. За даними різних авторів, своєчасне настання менархе в жінок із різними формами ожиріння й порушеннями репродуктивної функції спостерігається лише в 31% випадків [1].

Окремі дослідники розглядають ранній вік менархе не лише як репродуктивний чинник, але й

як незалежний прогнозуючий фактор збільшення індексу маси тіла (ІМТ). Найбільш несприятливим для нормальної репродуктивної функції є пізній менархе і тривалий період становлення ритму менструацій. При аліментарному ожирінні в 6,1 рази частіше відзначаються порушення менструальної функції і майже вдвічі частіше первинна безплідність. Значно частіше виявляють патологію сечостатевої системи, крові та кровотворних органів, інфекції та паразитарні хвороби, ендокринні захворювання, розлади харчування та порушення обміну речовин.

Спостерігаються порушення менструальної функції у вигляді гіпер-, полі- або опсоменореї, аменореї [2], що корелює з пубертатним розвитком, масою та будовою тіла [3].

Відомо, що при ожирінні має місце резистентність до інсуліну, результатом якої є гіперінсулінемія. Тека-клітини яєчників мають рецептори до інсуліну, крім того, інсулін підвищує утворення інсуліноподібного фактору росту-1 (ІПФР-1), що посилює синтез андрогенів в текаклітинах та інтерстиціальній тканині яєчників. Інсулін, крім того, знижує рівень секстероїдзв'язуючого глобуліну та підвищує рівень вільного, біологічно активного тестостерону [4]. Роль жирової тканини у метаболізмі статевих гормонів відома давно. Доведено, що стромальні клітини жирової тканини мають ароматазну активність, тобто містять ензими, що сприяють утворенню естрогенів із андрогенів, а саме, перетворенню андростендіону в естрон. Дія цих ферментів підсилюється під впливом інсуліну і ІПФР-1 подібно до того, як це відбувається в яєчниках [5].

Основна причина зв'язку інсулінорезистентності (ІР) з порушеннями в репродуктивній сфері полягає у специфічній дії інсуліну на яєчники. Інсулін пригнічує апоптоз, зв'язуючись з рецепторами різноманітних факторів росту, що сприяє тривалому існуванню атрезуючих фолікулів. Він також стимулює стероїдо-продукуючу активність та проліферацію клітин теки і гормон-продукуючої стромы, що призводить до збільшення концентрації рецепторів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), посилюючи ЛГ-залежну гормон-синтезуючу активність. Інсулін стимулює ароматазну активність гранульозних клітин фолікулу, чим активує синтез естрадіолу [6].

Відомо, що темпи та строки статевого дозрівання, стан менструальної функції у дівчат тісно пов'язані з наявністю різного ступеню ожиріння, що має неабиякий вплив на процес стероїдогенезу [7].

У патогенезі метаболічного синдрому, поряд з розвитком гіперінсулінемії та ІР, значна роль належить дисбалансу адипоцитокінів, одним з яких є адипонектин. Відомо, що ген, відповідальний за синтез адипонектину, локалізований на хромосомі 3q27 у локусі, який асоціюється з вісцеральним ожирінням і метаболічним синдромом [8].

Гіпоадипонектіємія супроводжується ІР. Отже, визначення сироваткового рівня адипонектину у підлітків з порушенням менструальної функції (ІМФ) на фоні ожиріння може поліпшити діагностику ІР, а також уточнити варіант перебігу оваріальної дисфункції, оптимізувати лікувальну тактику та пронозу відновлення менструальної функції [8].

Таким чином, на становлення менструальної функції впливає маса тіла, що, в свою чергу, істотно впливає на репродуктивну систему, однак методи діагностики є суперечливими, що робить роботу актуальною. Крім того, покращення репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків впливає на демографічну ситуацію в Україні.

Мета дослідження - провести аналіз метаболічних процесів при формуванні порушення менструальної функції на тлі ожиріння у дівчат-підлітків для вдосконалення у них методів діагностики розладів менструальної функції.

Матеріал і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проведено клініко-лабораторне обстеження дівчаток-підлітків віком 12-18 років, з яких 79 – із ожирінням та скаргами на порушення менструальної функції (основна група); 31 – з нормальною масою тіла та з регулярним менструальним циклом (контрольна група).

У батьків неповнолітніх отримано письмову згоду на участь дітей у клінічних дослідженнях.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні (визначалися показники ліпідного та вуглеводного обміну), інструментальні (УЗД).

Для статистичної обробки отриманих даних використовували стандартні методи описової та варіаційної статистики. Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програм Microsoft Office Excel та Statistica 10.0. Як достовірний критерій відмінностей розглядали $p < 0,05$.

Дослідження погоджено Комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету.

Результати дослідження та їх обговорення

Час настання менархе в контрольній групі у межах від 12 до 14 років, що відповідає звичайним термінам, однак в основній групі майже у половини (53,3 %) настання першої менструації запізнювалося – після 14 років.

Скарги дівчат-підлітків основної групи на затримку менструації від 42 днів до 6 місяців ($126,7 \pm 2,5$; 5,1 днів) ($p < 0,01$), чого не спостерігалось в контрольній групі; тривалість менструації у дівчат основної групи $2,1 \pm 0,05$, що достовірно коротше, ніж у дівчат контрольної групи – $4,1 \pm 0,05$ днів ($p < 0,05$). Обсяг менструації, який визначається за методом Yanssen J.R. (2001), у дівчат основної групи $10,2 \pm 0,05$; 0,4 бала (в середньому 1-2 прокладки в день) був достовірно нижче, ніж у дівчат контрольної групи – $17,3 \pm 0,07$; 1,5 бала (2-3 прокладки в день) ($p < 0,05$).

Помірний гірсутизм частіше відмічався у дівчат основної групи (гірсутне число (ГЧ) $15,6 \pm 1,6$ балів), ніж в контрольній групі (ГЧ – $9,2 \pm 1,1$ балів) ($p < 0,05$).

На фоні ожиріння у 43,03 % є емоційна лабільність (різкі перепади настрою, негативні, астеничні переживання, почуття соматичного неблагополуччя, конфліктність, стомлюваність на тлі низької толерантності до стресових впливів),

яка, можливо, ускладнює перебіг захворювання. Це, ймовірно, пов'язано з тим, що репродуктивна система має загальні виконавчі механізми з іншими функціональними системами: серцево-судинною, дихальною, емоційно-мотиваційною та ін. Хворобливість під час менструації відзначали 48,1 % дівчат основної групи ($p < 0,01$). У контрольній групі ознаки менструального дискомфорту були відсутні.

Встановлено, що середні значення розмірів матки у пацієток з порушенням менструального циклу на фоні ожиріння, виявилися нижчими, ніж у дівчат контрольної групи без ознак порушення менструального циклу. Також у пацієток основної групи було відмічено зменшення всіх параметрів розміру матки у порівнянні з дівчатами контрольної групи.

При аналізі результатів УЗД гіпоплазія матки спостерігалась майже у кожній другій дівчинки в основній групі – 36 (45,46 %).

При аналізі структури яєчників за даними УЗД встановлено, що основній групі ехографічна структура яєчників характеризувалася мультифолікулярною будовою - дифузне розташування фолікулів середнього діаметра $1,2 \pm 0,12$ см на тлі збільшення обсягу яєчників. Виявлені ехографічні зміни структурної морфології яєчників, можливо, є ранніми ознаками формування полікістозних яєчників у дівчат-підлітків основної групи.

Жирова тканина приймає участь у метаболізмі статевих стероїдів і самостійно продукує ряд адипоцитокінів і гормонів, таких як лептин, адипонектин, ФНП- α , ІЛ-6 і їх розчинні рецептори. ІМТ є предиктором змін рівня лептину в зв'язку з чим запропонували використовувати індекс Лептин / ІМТ (Л / ІМТ) в якості показника лептинрезистентності. В результаті даного фрагменту дослідження нами встановлено гіперлептинемія і лептинрезистентність у пацієток з ПМФ на фоні ожиріння. При ожирінні I ст. – $34,8 \pm 1,75$, при ожирінні II ст. – $37,15 \pm 2,12$, при ожирінні III ст. – $40,64 \pm 2,0$, у контрольній групі – $14,35$ нг/мл. $p < 0,01$.

У групі контролю показники лептину та Л / ІМТ не перевищували норми. Гіперлептинемія у основній групі супроводжується гіперінсулінемією у 26% і ІР. Отже, гіперлептинемію і лептинрезистентність можна пов'язати з ІР, що підтверджено встановленими кореляційними зв'язками між лептином і НОМА-ІР (гомеостатична модель оцінки – інсулінорезистентність) ($p = 0,65$), співвідношенням Л / ІМТ і індексом Каро ($p = 0,8$) ($p < 0,05$).

У патогенезі метаболічного синдрому, поряд з розвитком гіперінсулінемії і ІР, значна роль належить дисбалансу адипоцитокінів, одним з яких є адипонектин. Гіпоадипонектинемія супроводжується ІР. Отже, визначення сироваткового рівня адипонектину у підлітків з ПМФ на фоні ожиріння може поліпшити діагностику ІР, а також, уточнити варіант перебігу овариальної дисфункції, оптимізувати лікувальну тактику та прогноз відновлення менструальної функції.

У пацієток основної групи рівень адипонектину перевищував значення контрольної групи (таб.), показники яких статистично обґрунтовано не відрізнялися, однак нами встановлено взаємозв'язок низьких значень адипонектину з підвищеним ІМТ у пацієток основної групи, що

підтверджено результатами кореляційного аналізу (адипонектин & ІМТ: $\rho = -0,74$).

Наразі є необхідність розробки більш точного показника кількісної оцінки ІР, ніж індекс НОМА-ІР, який вважається недостатньо інформативним, у той час як визначення ІР і ступеня тяжкості метаболічного синдрому по співвідношенню адипонектин / лептин (А / Л) може бути більш ефективним показником ІР, ніж одиночне визначення адипонектину, лептину або НОМА-ІР.

Аналіз отриманих результатів виявив зниження показника А/Л в основній групі (46 дівчаток з гірсутизмом) в 4,3 рази у порівнянні з контролем ($p < 0,05$). У решті 33 дівчаток основної групи, в яких не виявлено гірсутизму, і в контрольній групі даний показник статистично обґрунтовано не відрізнявся ($p = 0,05$).

Нами розрахований НОМА-АД, при цьому виявлено підвищення даного показника в основній групі в порівнянні з контрольною групою в 2,4 рази ($p < 0,05$).

Грунтуючись на власних результатах, можна вважати моделі А / Л і НОМА-АД точнішими для визначення ІР, ніж НОМА-ІР і індекс Каро. Для нас цей висновок має значення, так як для лікування пацієток з ПМФ на фоні ожиріння і виявленої ІР (на підставі моделей НОМА-ІР та індексу Каро), часто застосовуються сенситайзери інсуліну, у тому числі метформін, показання якого у дітей і підлітків обмежені.

За допомогою моделей А/Л і НОМА-АД відбір пацієнтів для даного виду лікування буде більш ретельним, що допоможе уникнути поліпрагмазії і вдосконалити тактику лікування.

Для побудови класифікатора нами використаний А/Л -параметр, за яким основна і контрольна групи мали статистично обґрунтовані відмінності, що дозволяло визначити до якого класу (з ІР чи без ІР) належить пацієтка.

Участь адипонектину в патогенезі гіперандрогенної дисфункції яєчників доведено представленими вище даними. Отже, за рівнем співвідношення А/Л можна зробити оцінку не тільки метаболічного статусу, а й прогнозувати його вплив на функціональний стан яєчників у підлітків.

Нами встановлено, що у підлітків з регулярним менструальним циклом, нормальним ІМТ і нормальною чутливістю до інсуліну значення співвідношення А/Л $> 0,3$. При ПМФ, гіперандрогенемії, ожирінні і ІР у підлітків значення даного показника менше встановленого діагностичного порогу - «критичного» рівня - $\leq 0,3$.

Діагностична точність даної класифікаційної моделі становить 94,2 %, чутливість - 93,3 %, специфічність - 94,4 %. Аналізуючи показники А / Л у пацієток основної групи, ми виявили, що значення даного показника у 94 % хворих були нижче встановленого діагностичного порогу, що вказує на високу діагностичну точність даного методу та наявність ІР.

Нами встановлено, що при регулярному менструальному циклі, відсутності гіперандрогенії та ІР рівень НОМА-АД відповідає значенням $< 3,45$. При значеннях НОМА-АД нижче даного порогу - прогноз відновлення менструального циклу є сприятливим. При рівні $\geq 3,45$ у лікування пацієтки необхідно включати сенситайзери до інсуліну.

Таблиця 1

Показники адипокінів та інсулінорезистентності

Показники	Основна група (n = 79)	Контрольна група (n=31)
Лептин (нг/мл)	48,4 (77,3; 39)	16,63 (27,45; 14,27)
Л/ІМТ	1,5 (2,1; 1,2)	0,85 (1,18; 0,74)
Адипонектин (А)	8,4 (9,7; 5,96)	10,1 (14,4; 8,8)
Адипонектин/Лептин (А/Л)	0,14 (0,25; 0,1)	0,6 (0,8; 0,4)
Індекс Каро (ммоль/л/мкЕд/мл)	0,3 (0,39; 0,27)	0,62 (0,75; 0,51)
НОМА-IR	2,1 (4,6; 1,5)	1,56 (1,7; 1,4)
НОМА-AD	6,7 (9,3; 3,4)	2,8 (3,1; 2,5)

Висновки

1. Встановлено, що нерегулярний менструальний цикл, затримка менструації від 42 днів до 6 місяців у дівчат основної групи у 100 % випадків, тривалість менструації достовірно коротше, рясність менструації достовірно нижча, ніж в контрольній групі. Відзначається наявність клінічних ознак гіперандрогенії у 32,9% дівчат підлітків на фоні ожиріння, що в 5 разів частіше, ніж у дівчат без надмірної ваги та з нормальним менструальним циклом.

2. Асоційованість порушення секреції адипокінів з ожирінням характеризується гіперлептинемією, лептинрезистентністю, зниженням індексу Адипонектин / Лептин і гіпоадипонектинемією, яка в поєднанні з інсулінорезистентністю свідчить про участь адипокінів в генезі олігоменореї.

3. До алгоритму ведення підлітків з ПМФ на фоні ожиріння необхідно включити обчислення показників Адипонектин / Лептин і НОМА-AD, що дозволить уникнути гіпердіагностики інсулінорезистентності та поліпрагмазії, пов'язаної з необґрунтованим призначенням сенситайзерів

до інсуліну, у тому числі метформіну, показання до якого у дітей і підлітків обмежені. За допомогою моделей А / Л і НОМА-AD відбір пацієнток є більш ретельним, що допоможе вдосконалити терапевтичну тактику підлітків з ПМФ на фоні ожиріння.

4. Вивчення впливу ожиріння на порушення менструальної функції та зв'язок між ними дозволить розробити правильні патогенетично обґрунтовані підходи до діагностики та лікування даної проблеми.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується дослідження ефективності лікування залежно від результатів діагностики інсулінорезистентності.

Конфлікт інтересів. Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

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

Література

1. Fux Ota C, Fiol de Cuneo M, Szafryk de Mereshian P. Polycystic ovary syndrome: physiopathology review. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2013;70(1):27-30.
2. Barbieri RL. The endocrinology of the menstrual cycle. Methods Mol Biol. 2014;1154:145-69. doi: 10.1007/978-1-4939-0659-8_7
3. Левенець СО, Начьотова ТА, Перевозчиков ВВ. Поширеність розладів функції статевої системи серед сучасних дівчаток та дівчат-підлітків та чинники ризику їх виникнення. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2010;6:94-6.
4. Начьотова ТА, Шелудько ОЮ. Комплексна негормональна терапія при вторинній аменореї у дівчаток-підлітків. Здоров'я жінки. 2015;7:157-9.
5. Татарчук ТФ, Исламова АО. Природа в сохранении репродуктивного здоровья женщины. Репродуктивная эндокринология. 2013;14:38-48.
6. Авксенова МН. Влияние ожирения на развитие менструальной дисфункции, гормональные показатели, липидный обмен у репродуктивно-способных женщин. [автореферат]. Санкт-Петербург; 2011. 20 с.
7. Маньковский БН. Инсулинорезистентность: механизмы формирования и возможные пути коррекции. Рациональная фармакотерапия. 2007;2:59-64.
8. Германов ВТ, редактор. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. Київ-Луганськ; 2012. Вип. 23. Левенець СА, Начьотова ТА. Частота клинических признаков патологического течения пубертата у девочек с вторичной аменореей. с.163-70.
9. Pastore LM, Williams CD, Jenkins J, Patrie JT. True and sham acupuncture produced similar frequency of ovulation and improved LH to FSH ratios in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(10):3143-50. doi: 10.1210/jc.2011-1126

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

А.А. Боршуляк, О.А. Андриец, А.В. Андриец, А.В. Семеняк

Буковинский государственный медицинский университет
(г. Черновцы, Украина)

Резюме. Обговорюються переваги та ефективність роботи перивступленіе. Сегодня четвертая часть населения экономически развитых стран мира имеет массу тела,

CHARACTERISTICS OF METABOLIC PROCESSES IN THE FORMATION OF MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS IN ADOLESCENT GIRLS WITH OBESITY

A. A. Borshuliak, O. A. Andriets, A. V. Andriets, A.V. Semeniak

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary.
Introduction. Today, a quarter of the population of economically developed countries has a body weight that is

на 15% превышающую нормативные значения. По данным разных авторов, своевременное наступление менархе у женщин с разными формами ожирения и нарушениями репродуктивной функции наблюдается только в 31% случаев.

При ожирении имеет место резистентность к инсулину, результатом которой является гиперинсулинемия. Основная причина связи инсулинорезистентности с нарушениями в репродуктивной сфере состоит в специфическом действии инсулина на яичники. Инсулин ингибирует апоптоз, связываясь с рецепторами различных факторов роста, что способствует длительному существованию атрезирующих фолликулов. В патогенезе метаболического синдрома, наряду с развитием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, значительная роль принадлежит дисбалансу адипоциткинов, одним из которых является адипонектин.

Цель исследования. Провести анализ метаболических процессов при формировании нарушения менструальной функции на фоне ожирения у девочек-подростков для усовершенствования методов диагностики расстройств менструальной функции.

Материал и методы исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование девочек-подростков 12-18 лет, из которых 79 с ожирением и жалобами на нарушение менструальной функции (основная группа); 31 с нормальной массой тела и регулярным менструальным циклом (контрольная группа).

Методы исследования: общеклинические, биохимические (определялись показатели липидного и углеводного обменов), инструментальные (УЗИ), статистические.

Результаты исследования. Установлено, что в основной группе у 53,3% наступление первой менструации после 14 лет, задержка менструации от 42 дней до 6 дней, достоверно короче, продолжительность $2,1 \pm 0,05$ дней, объем $10,2 \pm 0,05$; 0,4 балла (в среднем 1-2 прокладки в день) достоверно ниже ($p < 0,05$) в сравнении с девочками контрольной группы.

При анализе результатов УЗИ гипоплазия матки наблюдалась почти у каждой второй девочки в основной группе - 36 (45,46%).

Установлены гиперлептинемия и лептинрезистентность при ожирении I ст. $34,8 \pm 1,75$ при ожирении II ст. $37,15 \pm 2,12$, при ожирении III ст. $40,64 \pm 2,0$. В контрольной группе $14,35$ нг/мл, $p < 0,01$.

Гиперлептинемия в основной группе сопровождается гиперинсулинемией в 26% и инсулинорезистентностью. Установлена взаимосвязь низких значений адипонектина с повышенным индексом массы тела у пациенток основной группы, что подтверждено результатами корреляционного анализа (адипонектин и индекс массы тела: $\rho = -0,74$).

Анализ полученных результатов выявил снижение показателя Адипонектин / Лептин в основной группе в 4,3 раза. Основываясь на собственных результатах можно считать модели Адипонектин/Лептин и HOMA-AD более точными для определения инсулинорезистентности.

Выводы. 1. Установлены изменения менструального цикла у девушек с избыточной массой тела. 2. Ассоциированность нарушения секреции адипокинов характеризуется гиперлептинемией, лептинрезистентностью, снижением индекса Адипонектин/Лептин и гипoadипонектиемией, которая в сочетании с инсулинорезистентностью, свидетельствует об участии адипокинов в генезе олигоменореи. 3. В алгоритм ведения подростков с нарушением менструальной функции на фоне ожирения необходимо включить вычисление показателей Адипонектина/Лептина и HOMA-AD, что позволит избежать гипердиагностики инсулинорезистентности.

Ключевые слова: нарушение менструальной функции; ожирение у девушек-подростков, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

15% larger than the norm. According to various authors, the timely onset of menarche in women with various forms of obesity and reproductive dysfunction is observed in 31% of cases only.

Obesity results in insulin resistance, which in its turn results in hyperinsulinemia. The main reason of the connection of insulin resistance with reproductive function disorders consists in the specific influence of insulin on ovaries. Insulin suppresses apoptosis, binding to receptors of various growth factors that promotes long existence of atresizing follicles. In the pathogenesis of the metabolic syndrome, along with the development of hyperinsulinemia and insulin resistance, a significant role belongs to the imbalance of adipocytokines, one of which is adiponectin.

The aim is to analyze metabolic processes in the formation of menstrual dysfunction in adolescent girls with obesity to improve diagnostic methods of menstrual disorders.

Material and methods. Clinical and laboratory examination of adolescent girls aged 12-18 years was held, among which 79 had obesity and complaints about menstrual dysfunction (the main group); 31 with normal body weight and regular menstrual cycle (the control group).

Research methods: general clinical, biochemical (indicators of lipid and carbohydrate metabolism were determined), instrumental (ultrasound), statistical.

Results. It was found that 53.3% of the girls from the main group had the beginning of the first menstruation after 14 years, delayed menstruation from 42 days to 6 days, duration 2.1 ± 0.05 days, which was significantly shorter, the volume of 10.2 ± 0.05 ; 0.4 points (average 1-2 pads per day) was significantly lower ($p < 0.05$).

Ultrasound showed uterine hypoplasia in almost every second girl in the main group - 36 (45.46%).

Hyperleptinemia and leptin resistance was found in obesity of the first degree 34.8 ± 1.75 , in obesity of the second degree 37.15 ± 2.12 , in obesity of the third degree 40.64 ± 2.0 . It was 14.35 ng / ml in the control group, $p < 0.01$.

Hyperleptinemia in the main group was accompanied by hyperinsulinemia in 26% of cases and insulin resistance. The relationship between low values of adiponectin and elevated body mass index in patients of the main group was established, which was confirmed by the results of correlation analysis (adiponectin & body mass index: $\rho = -0.74$).

Analysis of the results revealed a decrease of A/L level in the main group by 4.3 times. Based on our own results, the A/L and HOMA-AD models can be considered more accurate for determining insulin resistance.

Conclusions. 1. Changes of the menstrual cycle in overweight girls were found.

2. The association of adipokines secretion disorders is characterized by hyperleptinemia, leptin resistance, decreased Adiponectin / Leptin index and hypoadiponectinemia, which, in combination with insulin resistance, indicates the participation of adipokines in the genesis of oligomenorrhea.

3. The algorithm of adolescents' treatment with menstrual dysfunction on the background of obesity must include the calculation of Adiponectin/Leptin and HOMA-AD, which will make it possible to avoid overdiagnosis of insulin resistance.

Keywords: Menstrual Function Disorders; Obesity in Adolescent Girls; Insulin Resistance; Metabolic Syndrome.

Контактна інформація:

Андрієць Оксана Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, в.о. ректора Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.
Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>

Семеняк Аліна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: semenyak.alina@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>

© А.А. Боршуляк, О.А. Андрієць,
А.В. Андрієць, А.В. Семеняк, 2021

Контактная информация:

Андрієць Оксана Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, в.о. ректора Буковинського державного медичного університету (г. Черновцы, Україна).

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>

Семеняк Аліна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства и гинекологии, Буковинский государственный медицинский университет (г.Черновцы, Украина).

e-mail: semenyak.alina@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>

© А. А. Borshulyak, О. А. Andriets,
А. V. Andriets, A.V. Semenyak, 2021

Contact Information:

Oksana Andriyets – Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Rector of the Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>

Alina Semeniak – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: semenyak.alina@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>

Надійшло до редакції 15.09.2021 р.
Підписано до друку 12.11.2021 р.

UDC: 618.391-037-071-085.85
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.6

*N.V. Hryenko, I.H. Herasymiuk,
B.M. Sumariuk*

Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL SUPPORT OF WOMEN WITH THE THREAT OF PRETERM BIRTH IN THE LAST TRIMESTER OF PREGNANCY AND AFTER DELIVERY

Summary

Introduction. Throughout life, everyone faces a variety of emotionally complex situations. Pregnancy is one of such situations for a woman. It's a very strong level of experience and a specific set of sensations in life, the study of which has recently received close attention. Circumstances that have developed in Ukraine in connection with environmental disadvantages mainly determine the low health index of pregnant women, and create preconditions for the increasing frequency of premature pregnancies in future generations. This problem is of great medical and social importance. More than a third of babies born prematurely lag behind in physical and psychomotor development. Considering the above mentioned, it can be argued that the creation of a system of medical and psychological support for pregnant women with a risk of preterm birth in the last trimester of pregnancy is relevant, necessary and timely.

The purpose of the study is to develop a set of measures for medical and psychological support of women at risk of preterm birth in the last trimester of pregnancy and after childbirth based on a systematic approach to the study of individual psychological, pathopsychological and psychosocial characteristics.

Material and methods. During 2016-2019 the study was conducted based on Storozhynets Central District Hospital in the Chernivtsi region. 150 pregnant women in the third trimester of pregnancy (23-37 weeks) and their husbands were examined. The main group (MG) included 120 women with the risk of premature birth in the last trimester of pregnancy. The comparison group (CP) included 30 women with a physiological course of pregnancy.

The main therapeutic group (MTG) consisted of 42 women with a risk of preterm birth in the last trimester of pregnancy with maladaptive (MTG1) and destructive (MTG2) types of interaction in the triad "mother-child-father", who agreed to participate in medical and psychological care. The correctional group (CG) included 12 women with a risk of preterm birth in the last trimester of pregnancy with maladaptive and destructive types of interaction in the triad "mother-child-father", who refused to participate in the proposed measures.

Results. Analysis of the evaluation of the developed system of medical and psychological support of the family during pregnancy showed the following ($p < 0.001$): a) improvement of psycho-emotional state, well-being and overcoming emotional stress demonstrated by MTG1 women (up to 43.7 ± 0.8 and 42.5 ± 1.5 , respectively, and after 20.8 ± 1.5 and 22.1 ± 1.2 , respectively), the level of depression and anxiety on the Hamilton scale (up to HDRS 11.4 ± 1.2 and HARS 12.5 ± 1.2 after HDRS 4.2 ± 0.4 and HARS 5.7 ± 0.4) and female MTG2 indicators of RA and PA on the Spielberger-Khanin scale (up to 51.7 ± 0.8 and 50.7 ± 1.5 , respectively, and after 21.4 ± 1.8 and 23.1 ± 1.5 , respectively), the level of depression and anxiety on the Hamilton scale (up to HDRS 16.3 ± 1.2 and HARS 18.3 ± 1.2 after HDRS 7.6 ± 0.7 and HARS 6.9 ± 0.6). Among CG women indicators RA and PA on the Spielberger-Khanin scale (up to 47.7 ± 0.8 and 46.6 ± 1.5 , respectively; after 45.8 ± 1.5 and 42.1 ± 1.2 , respectively), the level of depression and anxiety on the Hamilton scale (before HDRS 13.8 ± 1.2 and HARS 15.4 ± 1.2 ; after HDRS 12.2 ± 0.4 and HARS 14.7 ± 0.4) were higher. b) there was an increased level of social support on the last two scales - "support of colleagues" and "support of public organizations" among MTG1 and MTG2 women (up to 25.3%, after 55.2% / up to 14.8%, after 45, 2%, respectively) compared with CG women (up to 18.5%, after 24.5%). c) there was a complete reduction of the deformation of marital relations in the majority of MTG1 (83.3%) and MTG2 (75%) women in contrast to the examined CG.

Conclusions. The implementation of the system of medical and psychological support for women with a risk of preterm birth in the last trimester of pregnancy and after childbirth allowed to optimize the choice of adequate behavioral strategies in a family, improve emotional state and well-being, optimize women's attitudes to pregnancy and harmonize family interaction (72.5%) ($p < 0.001$), to harmonize the relationship in the triad "mother - child - father" in the postpartum period (66.4%) ($p < 0.001$).

Keywords: Threat of Preterm Birth; Medical and Psychological Support.

Introduction

Throughout life, everyone faces a variety of emotionally complex situations. They test it and make demands that exceed its usual adaptive capacity. Pregnancy is one of such situations for a woman. It's a very strong level of experience and a specific set of sensations in life, the study of which has recently received close attention. During this time, a woman goes through significant changes in the body, changes in social status, as well as in spiritual life and well-being. Experts note both the

positive and negative role of pregnancy [1]. Many researchers believe that this is the most vulnerable period for a woman's mental state: a period of prolonged emotional stress and adaptation to new conditions [2-4]. At the same time, a mother is a source of both physical and mental development for a child, so the psychological difficulties during pregnancy inevitably affect a child's development [5]. In addition, in modern obstetrics, there are a large number of cases of pregnancy complications, and first of all it's the threat of premature birth.

These complications predominate in the structure of causes of death during pregnancy [6]. Complicated pregnancy is a difficult situation that is a real threat to life. It affects the quality of life due to physical consequences, on the one hand, and psychotraumatic effects - on the other one. Impaired physical health causes a violation of the usual way of meeting vital and social needs, accompanied by a long experience of losing any important part of life, changes in the social status of the situation can lead to chronic psychological stress. In a vital emotionally complex situation, women are required to spend more and take longer to adapt than is necessary under the influence of everyday micro-stressors. The health of a pregnant woman depends on many factors, including psychological [5]. In particular, the personality of a pregnant woman can contribute to the success of childbirth, or vice versa, interfere with the physiological course of pregnancy and the success of treatment in case of complications [7]. Therefore, it is necessary to form a comprehensive approach to monitoring pregnancy and treating complications [8]. But the role of psychological factors in the situation of complicated pregnancy has not been studied enough.

Circumstances that have developed in Ukraine in connection with environmental disadvantages mainly determine the low health index of pregnant women, and create the preconditions for the increasing frequency of premature pregnancies in future generations. This problem is of great medical and social importance. More than a third of babies born prematurely lag behind in physical and psychomotor development [4].

Considering the above mentioned, it can be argued that the creation of a system of medical and psychological support for pregnant women with a risk of premature birth in the last trimester of pregnancy is relevant, necessary and timely.

The purpose of the study is to develop a set of measures for medical and psychological support of women at risk of preterm birth in the last trimester of pregnancy and after childbirth based on a systematic approach to the study of individual psychological,

pathopsychological and psychosocial characteristics.

Material and methods

During 2016-2019 the study was conducted based on Storozhynets Central District Hospital in the Chernivtsi region. 150 pregnant women in the third trimester of pregnancy (23-37 weeks) and their husbands were examined. The main group (MG) included 120 women with a risk of premature birth in the last trimester of pregnancy. The comparison group (CG) included 30 women with a physiological course of pregnancy.

Experimental methods of examination were conducted by the principles of biomedical ethics based on informed consent (Excerpt from the minutes of the 16th meeting of the commission on bioethics of the Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" on December 26, 2019). The work involved compliance with patient safety rules, respect for the rights and canons of human dignity, as well as moral and ethical standards by the basic provisions of the GSP (1996) of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (from 04.04.1997) Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles of scientific medical research with human participation (1964-2000), and the order of the Ministry of Health of Ukraine № 281 of 01.11.2000, Declaration of Helsinki World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects "(2001).

The study consisted of several stages. The first stage was performed in the third trimester of pregnancy, the second one - immediately after birth, the rest - the third, fourth, fifth, and sixth ones - every three months. The results of the sixth (one year after delivery) survey are an assessment of the effectiveness of the proposed measures of medical and psychological support for women with a risk of premature birth in the third trimester of pregnancy and after childbirth.

The groups were homogeneous in all the characteristics given in the table 1.

Table 1

Characteristics of groups at the time of entry into the study

Indicator of groups	MG (n=120)	CG (n=30)
Age (years)	26.5±3	25.5±2
Pregnancy (weeks)	30±3	30±3
First pregnancy, %	74±2	82±1
Higher Education, %	78±1	61±2
Married, %	81±2	85±1
Have a job, %	79±3	66±2

To implement the tasks in the study the following psychodiagnostic tools were used: a scale for assessing the level of personal and reactive anxiety (CHD Spielberger - YL Khanin, 2002); Hamilton's depression and anxiety scales HDRS and HARS (VS Pidkorytov, Yu. Yu. Chaika, 2003) - to compare subjective assessment and objective data; scales of maternal attachment to the fetus by M. Cranley (Cranley M., 1993); test of the pregnant woman's

attitude (Eidemiller EG, Dobryakov IV, Nikolskaya IM, 2003) - to assess the state of relations in the dyad "mother-child"; modified questionnaire "Experiences in Close Relationships-Revised (ECR-R) Adult Attachment Questionnaire (Fraley, RC, Waller, NG, & Brennan, KA, 2000), methodology" Multidisciplinary Social Support Perception Scale (MSPSS) (D. Zimet, 1988) - to study external and internal support resources for women with a risk of

preterm birth in the third trimester of pregnancy and up to one year after delivery [9].

Statistical analysis was performed using Fisher's exact test. The level of statistical significance of differences over 95.0% ($p < 0.05$) was considered acceptable.

From the 23rd week of pregnancy and up to a year after delivery, the women were, in addition to medical outpatient care, under medical and psychological support.

Results of research and discussion

The obtained results of psychodiagnostic examination allowed us to study the following types of interaction in the triad "mother-child-father" with the risk of premature birth in the last trimester of pregnancy and after childbirth:

1. Harmonious type (26 pairs) is characterized by the prevalence of optimal attitude of women to their unborn child, a sufficient level of attachment of a mother to a fetus on the Cranley scale (51.0 ± 2.0), low RA and PA on the Spielberger-Khanin scale ($26, 4 \pm$ and 24.3 ± 1.5 , respectively), low levels of depression and anxiety on the Hamilton scale (HDRS 5.1 ± 0.5 and HARS 7.6 ± 0.7), a sufficient level of social support. According to the modified questionnaire "Experience of close relations," the autonomous type prevails.

2. Disadaptive type (39 pairs) is characterized by the prevalence of euphoria and hypnosis of women to their unborn child, a sufficient level of attachment of a mother to a fetus on the Cranley scale (55.0 ± 1.5), the average RA and PA on the Spielberger-Khanin scale (43.7 ± 0.8 and 42.5 ± 1.5 , respectively), the average level of depression and anxiety on the Hamilton scale (HDRS 11.4 ± 1.2 and HARS 12.5 ± 1.2), a decreasing level of social support. According to the modified questionnaire "Experience of close relations," the dependent type prevails.

3. Destructive type (15 pairs) is characterized by the prevalence of anxious and depressed attitudes of women to their unborn child, impaired attachment of a mother to a fetus on the Cranley scale (71.0 ± 1.0), high RA and PA on the Spielberger-Khanin scale (51.7 ± 0.8 and 50.7 ± 1.5 , respectively), high levels of depression and anxiety on the Hamilton scale (HDRS 16.3 ± 1.2 and HARS 18.3 ± 1.2) with cases of sub depressive state and severe depression, low

levels of social support. According to the modified Questionnaire "Experience of close relations", disorientation and avoidance of intimacy prevail.

The system of medical and psychological support for women with a risk of preterm birth in the last trimester of pregnancy has been developed. The main therapeutic group (MTG) consisted of 42 women with a risk of preterm birth in the last trimester of pregnancy with maladaptive (MTG1) and destructive (MTG2) types of interaction in the triad "mother-child-father", who agreed to participate in medical and psychological care. The correctional group (CG) included 12 women with a risk of preterm birth in the last trimester of pregnancy with maladaptive and destructive types of interaction in the triad "mother-child-father", who refused to participate in the proposed measures.

The general principle of the system of medical and psychological support of women with a risk of premature birth in the last trimester of pregnancy and after was recognized integrative effects, and the basic means - group, individual, cognitive-behavioural, humanistic, family and cognitively oriented psychotherapy, auxiliary - aesthetic therapy oriented therapy, art therapy (fairy tale therapy, music therapy, phototherapy, sand therapy) and techniques of muscular and mental relaxation.

The system of medical and psychological support consisted of several stages, starting from the third stage, the data of three groups of dyads "mother-child" were analyzed: MTG1 ($n = 30$), MTG2 ($n = 12$) and CG ($n = 12$).

Medical and psychological support for the threat of premature birth in the last trimester of pregnancy and after childbirth is necessary for all types of interaction in the triad "mother-child - father", but to varying degrees and with different "targets" of influence. With a harmonious type of interaction, psychoeducation is enough. In the maladaptive type, the main "targets" of medical and psychological influence are the psycho-emotional state of women, external and internal support resources, while in the destructive one - psycho-emotional state and individual psychological characteristics of women, external and internal support resources, the state of relations in the triad "mother-child - father". The proposed measures are given in the table 2.

Table 2

System of medical and psychological support

"Targets" of influence	Measures of medical and psychological support
Psycho-emotional state of women	Autogenic training and relaxation techniques, art therapy, body-oriented therapy, CBT
External and internal support resources	Group psychotherapy, peer-to-peer support, gestalt therapy
Individually - the psychological characteristics of women	Psychoanalytically-oriented, humanistic and client-centred psychotherapy, individual psychotherapy
The state of relations in the triad "mother-child-father"	Adlerian, psychoanalytic-oriented, family and cognitive-oriented psychotherapy

Analysis of the evaluation of the effectiveness of the developed system of medical and psychological support of the family during pregnancy showed the following ($p < 0.001$):

a) improvement of psycho-emotional state, well-being and overcoming of emotional stress was demonstrated by |MTG1 women (RA and PA indicators on the Spielberger-Khanin scale up to 43.7 ± 0.8 and 42.5 ± 1.5 , respectively, and after 20.8 ± 1.5 and 22.1 ± 1.2 , respectively, the level of depression and anxiety on the Hamilton scale to HDRS 11.4 ± 1.2 and HARS 12.5 ± 1.2 after HDRS 4.2 ± 0.4 and HARS 5.7 ± 0.4) and MTG2 women RT and CG on the Spielberger-Khanin scale (up to 51.7 ± 0.8 and 50.7 ± 1.5 , respectively, and after 21.4 ± 1.8 and 23.1 ± 1.5 respectively), the level of depression and anxiety on the Hamilton scale (up to HDRS 16.3 ± 1.2 and HARS 18.3 ± 1.2 after HDRS 7.6 ± 0.7 and HARS 6.9 ± 0.6). Among CG women indicators RA and PA on the Spielberger-Khanin scale (up to 47.7 ± 0.8 and 46.6 ± 1.5 , respectively; after 45.8 ± 1.5 and 42.1 ± 1.2 , respectively), the level of depression and anxiety on the Hamilton scale (before HDRS 13.8 ± 1.2 and HARS 15.4 ± 1.2 ; after HDRS 12.2 ± 0.4 and HARS 14.7 ± 0.4) were higher.

b) among MTG1 and MTG2 women there was an increasing level of social support on the last two scales - "support of colleagues" and "support of

public organizations" (up to 25.3%, after 55.2% / up to 14.8%, after 45, 2%, respectively) compared with CG women (up to 18.5%, after 24.5%).

c) in the majority of MTG1 (83.3%) and MTG2 (75%) women there was a complete reduction of the deformation of marital relations, in contrast to the examined CG, which was diagnosed with deteriorating family interaction, increased family conflicts and indifference of a husband.

Thus, after the measures of medical and psychological support, the majority of MTG women improved their psycho-emotional state, family interaction at the marital and maternal-child levels.

Conclusions

The implementation of the system of medical and psychological support for women with a risk of preterm birth in the last trimester of pregnancy and after childbirth allowed to optimize the choice of adequate behavioral strategies in a family, improve emotional state and well-being, optimize women's attitudes to pregnancy and harmonize family interaction (72.5 %, < 0.001), to harmonize the relationship in the triad "mother - child - father" in the postpartum period (66.4 %, $p < 0.001$).

Conflict of interest: absence.

Financial support: none.

Література

1. Preterm birth. WHO [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Васина АН. Хрестоматия по перинатальной психологии: психология беременности, родов и послеродового периода. Москва: УРАО; 2005. 328с. Филиппова ГГ. Психологическая готовность к материнству. с.62- 6.
3. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. Lancet. 2002;360(9344):1489-97. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11476-0
4. Скрипніков АМ, Герасименко ЛЮ, Ісаков РІ. Перинатальна психологія. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2017. 168 с.
5. Филиппова ЮВ. Психологические основы работы с семьей. Ярославль: Институт Открытое Общество; 2003. 103 с.
6. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014[cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553127/>
7. Kenyon S, Jolly K, Hemming K, Hope L, Blissett J, Dann SA, et al. Lay support for pregnant women with social risk: a randomised controlled trial. BMJ Open[Internet]. 2016[cited 2021 Sep 2];6(3):e009203. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/3/e009203.long> doi: 10.1136/bmjopen-2015-009203
8. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. Lancet. 2014;384(9956):1800-19. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61277-0
9. Менделевич ВД. Клиническая и медицинская психология: учебное пособие. 6-е издание. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 432 с.

МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНИЙ СУПРОВІД ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ НА ОСТАННЬОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ ТА ПІСЛЯ ПОЛОГІВ

Н.В. Гринько, І.Г. Герасим'юк, Б.М. Сумарюк

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Вступ. На протязі усього життя кожна людина стикається з різноманітними емоційно-складними ситуаціями. Для жінки однією з таких ситуацій є вагітність - дуже сильний по рівню переживань та специфічний по комплексу відчуттів період в житті, вивченню якої останнім часом приділяється все більше уваги. Обставини, які склалися в Україні у зв'язку з екологічним неблагополуччям, в основному визначають низький індекс здоров'я вагітних жінок, що створює передумови для росту частоти недоношування вагітності й в майбутніх поколіннях. Дана проблема має велике медико-соціальне значення. Більше третини малюків, які народилися

МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ НА ПОСЛЕДНЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕ РОДОВ

Н.В. Гринько, И.Г. Герасимьюк, Б.Н. Сумарюк

Буковинский государственный медицинский университет
(г. Черновцы, Украина)

Резюме

Вступление. На протяжении всей жизни каждый человек сталкивается с различными эмоционально-сложными ситуациями. Для женщины одной из таких ситуаций является беременность - очень сильный по уровню переживаний и специфический по комплексу ощущений период в жизни, изучению которого в последнее время уделяется все больше внимания. Обстоятельства, которые сложились в Украине в связи с экологическим неблагополучием, в основном определяют низкий индекс здоровья беременных женщин, создает предпосылки для роста частоты недоношивания беременности и в будущих поколениях. Данная проблема имеет большое медико-социальное значение.

передчасно, відстають у фізичному і психомоторному розвитку. Враховуючи вищевикладене, можна стверджувати, що створення системи медико-психологічного супроводу вагітних жінок із загрозою передчасних пологів на останньому триместрі вагітності є актуальним, необхідним та своєчасним.

Мета роботи – на основі системного підходу до вивчення індивідуально-психологічних, патопсихологічних та психосоціальних особливостей жінок із загрозою передчасних пологів на останньому триместрі вагітності та після пологів, розробити комплекс заходів їх медико-психологічного супроводу.

Матеріал і методи дослідження. На базі Сторожинецької центральної районної лікарні у Чернівцях області було проведено дослідження протягом 2016-2019 років. Було обстежено 150 вагітних на III триместрі вагітності (23 – 37 тижнів) та їх чоловіків. Основна група (ОГ) – 120 жінок з із загрозою передчасних пологів на останньому триместрі вагітності. Група порівняння (ГП) – 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Основну терапевтичну групу (ОТГ) склали 42 жінки з ризиком передчасних пологів в останньому триместрі вагітності з дезадаптивним (ОТГ1) і деструктивним (ОТГ2) типами взаємодії в триаді «мати-дитина-батько», які погодилися брати участь в медико-психологічній допомозі. До корекційної групи (КГ) увійшли 12 жінок з ризиком передчасних пологів в останньому триместрі вагітності з дезадаптивним і деструктивним типами взаємодії в триаді «мати-дитина-батько», які відмовилися від участі в запропонованих заходах.

Результати та обговорення. Аналіз оцінки ефективності розробленої системи медико-психологічної підтримки сім'ї в період вагітності показав наступне ($p < 0,001$): а) покращення психоемоційного стану, самопочуття та подолання емоційного напруження продемонстрували жінки ОТГ1 (показники РТ та ОТ за шкалою Спілбергера-Ханіна до $43,7 \pm 0,8$ та $42,5 \pm 1,5$ відповідно та після $20,8 \pm 1,5$ та $22,1 \pm 1,2$ відповідно; рівень депресивності та тривожності за шкалою Гамільтона до HDRS $11,4 \pm 1,2$ та HARS $12,5 \pm 1,2$ після HDRS $4,2 \pm 0,4$ та HARS $5,7 \pm 0,4$) та жінки ОТГ2 показники РТ та ОТ за шкалою Спілбергера-Ханіна (до $51,7 \pm 0,8$ та $50,7 \pm 1,5$ відповідно відповідно та після $21,4 \pm 1,8$ та $23,1 \pm 1,5$ відповідно), рівень депресивності та тривожності за шкалою Гамільтона (до HDRS $16,3 \pm 1,2$ та HARS $18,3 \pm 1,2$ після HDRS $7,6 \pm 0,7$ та HARS $6,9 \pm 0,6$). Серед жінок КГ показники РТ та ОТ за шкалою Спілбергера-Ханіна (до $47,7 \pm 0,8$ та $46,6 \pm 1,5$ відповідно; після $45,8 \pm 1,5$ та $42,1 \pm 1,2$ відповідно), рівень депресивності та тривожності за шкалою Гамільтона (до HDRS $13,8 \pm 1,2$ та HARS $15,4 \pm 1,2$ після HDRS $12,2 \pm 0,4$ та HARS $14,7 \pm 0,4$) були вищими. б) у жінок ОТГ1 та ОТГ2 спостерігалось підвищення рівня соціальної підтримки за останніми двома шкалами - «підтримка колег по роботі» та «підтримка громадських організацій» (до 25,3%, після 55,2% / до 14,8%, після 45,2% відповідно) у порівнянні з жінками КГ (до 18,5%, після 24,5%). в) у більшості жінок ОТГ1 (83,3%) та ОТГ2 (75%) мала місце повна редукція деформації подружніх відносин, на відміну від обстежених КГ.

Висновки. Впровадження системи медико-психологічного супроводу жінок із загрозою передчасних пологів на останньому триместрі вагітності та після пологів дозволило оптимізувати вибір адекватних стратегій поведінки в родині, покращити емоційний стан та самопочуття, оптимізувати ставлення жінки до вагітності та гармонізувати сімейну взаємодію (72,5%, $p < 0,001$), а також покращити психоемоційний стан матерів, гармонізувати взаємодії в триаді «мати – дитина – батько» у післяпологовому періоді (66,4%, $p < 0,001$).

Ключові слова: загроза передчасних пологів; медико-психологічний супровід.

Более трети малышей, которые родились преждевременно, отстают в физическом и психомоторном развитии. Учитывая вышесказанное, можно утверждать, что создание системы медико-психологического сопровождения беременных женщин с угрозой преждевременных родов на последнем триместре беременности является актуальным, необходимым и своевременным.

Цель работы - на основе системного подхода к изучению индивидуально-психологических, патопсихологических и психосоциальных особенностей женщин с угрозой преждевременных родов на последнем триместре беременности и после родов, разработать комплекс мер их медико-психологического сопровождения.

Материал и методы исследования. На базе Сторожинецкой центральной районной больницы в Черновицкой области было проведено исследование в течение 2016-2019 годов. Было обследовано 150 беременных на III триместре беременности (23 - 37 недель), и их мужчин. Основная группа (ОГ) - 120 женщин с угрозой преждевременных родов на последнем триместре беременности. Группа сравнения (ГП) - 30 женщин с физиологическим течением беременности.

Основную терапевтическую группу (ОТГ) составили 42 женщины с риском преждевременных родов в последнем триместре беременности с дезадаптивным (ОТГ1) и деструктивным (ОТГ2) типами взаимодействия в триаде «мать-ребенок-отец», которые согласились участвовать в медицинской и психологической помощи. В коррекционную группу (КГ) вошли 12 женщин с риском преждевременных родов в последнем триместре беременности с дезадаптивным и деструктивным типами взаимодействия в триаде «мать-ребенок-отец», отказавшихся от участия в предложенных мероприятиях.

Результаты исследования. Анализ оценки эффективности разработанной системы медико-психологической поддержки семьи в период беременности показал следующее ($p < 0,001$): а) улучшение психоэмоционального состояния, самочувствия и преодоления эмоционального напряжения продемонстрировали женщины ОТГ1 (показатели РТ и ВТ по шкале Спилбергера-Ханина до $43,7 \pm 0,8$ и $42,5 \pm 1,5$ соответственно и после $20,8 \pm 1,5$ и $22,1 \pm 1,2$ соответственно, уровень депрессивности и тревожности по шкале Гамильтона к HDRS $11,4 \pm 1,2$ и HARS $12,5 \pm 1,2$ после HDRS $4,2 \pm 0,4$ и HARS $5,7 \pm 0,4$) и женщины ОТГ2 показатели РТ и ВТ по шкале Спилбергера-Ханина (до $51,7 \pm 0,8$ и $50,7 \pm 1,5$ соответственно соответственно и после $21,4 \pm 1,8$ и $23,1 \pm 1,5$ соответственно), уровень депрессивности и тревожности по шкале Гамильтона (до HDRS $16,3 \pm 1,2$ и HARS $18,3 \pm 1,2$ после HDRS $7,6 \pm 0,7$ и HARS $6,9 \pm 0,6$). Среди женщин КГ показатели РТ и ВТ по шкале Спилбергера-Ханина (до $47,7 \pm 0,8$ и $46,6 \pm 1,5$ соответственно, после $45,8 \pm 1,5$ и $42,1 \pm 1,2$ соответственно), уровень депрессивности и тревожности по шкале Гамильтона (до HDRS $13,8 \pm 1,2$ и HARS $15,4 \pm 1,2$, после HDRS $12,2 \pm 0,4$ и HARS $14,7 \pm 0,4$) были выше. б) у женщин ОТГ1 и ОТГ2 наблюдалось повышение уровня социальной поддержки по последним двум шкалам - «поддержка коллег по работе» и «поддержка общественных организаций» (до 25,3%, после 55,2% / до 14,8%, после 45,2% соответственно) по сравнению с женщинами КГ (до 18,5%, после 24,5%). в) у большинства женщин ОТГ1 (83,3%) и ОТГ2 (75%) имела место полная редукция деформации супружеских отношений, в отличие от обследованных КГ.

Выводы. Внедрение системы медико-психологического сопровождения женщин с угрозой преждевременных родов на последнем триместре беременности и после родов позволило оптимизировать выбор адекватных стратегий поведения в семье, улучшить эмоциональное состояние и самочувствие, улучшить отношения женщины к беременности и гармонизировать семейную взаимодействие (72,5%, $p < 0,001$), а также улучшить психоэмоциональное состояние матерей, гармонизировать взаимоотношения в триаде «мать - ребенок - родитель» в послеродовом периоде (66,4%, $p < 0,001$).

Ключевые слова: угроза преждевременных родов; медико-психологическое сопровождение.

Контактна інформація:

Гринько Наталя Валер'янівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М. Савенка, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна)

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3527-3546>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-8967-2016>

Контактная информация:

Гринько Наталия Валерьяновна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных юлезней, психиатрии и медицинской психологии им. С.М.Савенко, Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы, Украина).

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3527-3546>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-8967-2016>

Contact Information:

Natalia Grinko – PhD, Assistant Professor, S.M. Savenko Department of nervous diseases, psychiatry and medical psychology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3527-3546>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-8967-2016>

© Н.В. Гринько, І.Г. Герасим'юк,
Б.М. Сумар'юк, 2021

© N.V. Hrynko, I.H. Herasymiuk,
B.M. Sumariuk, 2021

Надійшло до редакції 10/10/2021
Підписано до друку 15/11/2021

УДК: 616.681-005.4-007.59-036.11-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.7

РАННЯ РЕАБІЛІТАЦІЯ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ ЯЄЧКА У ДІТЕЙ З ЙОГО ГОСТРИМ ПЕРЕКРУТОМ

М.Ю. Веселий, С.В. Веселий

Донецький національний медичний університет
(м. Лиман, Україна)

Резюме

Вступ. Гострий перекрут яєчка – ургентний стан, який характеризується повертанням та скручуванням сім'яного канатика разом із судинами, що знаходяться у ньому навколо вертикальної або горизонтальної осі. Виникнення цього стану призводить до ішемізації яєчка, та у разі відсутності своєчасної медичної допомоги – до втрати органу. У разі виконання операції у терміни 6-12 годин шанс дитини на повне одужання зменшується до 70 %. Строк від 12 годин до 24 годин залишає лише 20 % шансу на збереження статевої гонади. Після 24 годин після початку захворювання шансу на збереження життєздатності органу майже немає.

Мета дослідження - оптимізація ранньої реабілітації критичної ішемії яєчка у дітей з його гострим перекрутом.

Матеріал та методи дослідження. За період з 2010 р. по 2021 р. спостерігали та лікували 54 дитини, хворих на перекрут яєчка. У перші 6 годин від початку захворювання до стаціонару поступило 8 дітей, у строк 6,1-12 годин до лікарні звернулося 8 пацієнтів, у період 12,1-16 годин – 11 хворих, у термін 16,1-24 години – 16 хворих, та 11 пацієнтів – у строк понад 24 години.

Усі хворі з перекрутом яєчка поступали до стаціонару в ургентному порядку, загальний стан їх оцінювався як "середньої тяжкості", час до оперативного втручання було обмежено (до 1 години з моменту госпіталізації). Тому обстеження пацієнтів було мінімізовано загальним аналізом крові, загальним аналізом сечі (83,3%), визначенням групи крові та Rh-фактора, вимірюванням артеріального тиску.

Яєчко було верифіковане як життєздатне у 12 дітей (22,2 %). У 22 хворих (40,8 %) був діагностований некроз яєчка, їм була виконана орхофунікулектомія. У 20 хлопців (37 %) було діагностовано критичну ішемію враженого яєчка.

Усіх хворих було прооперовано. В усіх випадках операцію починали не пізніше за годину з моменту госпіталізації. Крізь паховий доступ операція була проведена 45 дітям (83,3 %) та у 9 хворих (16,7 %) використовували трансскротальний доступ. У випадках життєздатного яєчка виконували деторсію гонади та орхіопексію. Усі діти, яким виконали органовидаляючу операцію за рахунок некрозу яєчка, поступили до стаціонару у термін пізніше 16 годин з початку захворювання. Усім хлопцям з критичною ішемією яєчка під час операції проводили реабілітаційні заходи.

Результати дослідження. Серед дітей з критичною ішемією яєчка повне одужання спостерігали у 10 пацієнтів (52,6 %). Діти, які поступили до стаціонару у термін 6-12 годин від початку захворювання були виписані з відділення на 5-7 добу після операції. У двох дітей (10,5 %) з цієї групи пацієнтів у подальшому спостерігався аутоліз яєчка. Серед дітей, які звернулися за допомогою від 12 до 16 годин після початку захворювання, повне одужання відмічалось у 2 пацієнтів (10,5 %). Аутоліз яєчка у післяопераційному періоді спостерігали у 5 хворих (26,3 %).

Висновки. 1. Критична ішемія яєчка за його гострим перекрутом спостерігається у 35,2 % дітей. 2. Ранні реабілітаційні заходи у дітей з критичною ішемією яєчка за його гострим перекрутом включають сукупність консервативних та операційних підходів, які виконують у передопераційному, інтраопераційному та ранньому післяопераційному періоді. 3. Своєчасне та повноцінне виконання реабілітаційних заходів дозволяє покращити результати оперативного лікування та зберегти уражене яєчко з критичною ішемією у 50% пацієнтів.

Ключові слова: перекрут яєчка; рання реабілітація; критична ішемія; діти.

Вступ

Гострий перекрут (або заворот) яєчка – ургентний стан, який характеризується повертанням та скручуванням сім'яного канатика разом із судинами, що знаходяться у ньому навколо вертикальної або горизонтальної осі. Виникнення цього стану призводить до ішемізації яєчка, та у разі відсутності своєчасної медичної допомоги – до втрати органу [1]. Серед усіх госпіталізацій до урологічного або хірургічного стаціонару гострий заворот яєчка зустрічається у 1 на 500 хворих. У перші 10 років життя перекрут яєчка зустрічається у 20% госпіталізацій, пов'язаних із гострим захворюванням яєчка, після 10 років та до статевого дозрівання, тобто періоду дорослості – у 50 % випадків [2]. Багато авторів погоджуються у думці

про те, що у разі надання кваліфікованої медичної допомоги дітям з гострим перекрутом яєчка у термін до 6 годин від початку захворювання яєчко залишається життєздатним майже у 100 % випадків. У разі виконання операції у терміни 6-12 годин шанс дитини на повне одужання зменшується до 70 %. Строк від 12 годин до 24 годин залишає лише 20 % шансу на збереження яєчка. Після 24 годин після початку захворювання надії на збереження життєздатності органу майже немає [3].

Термін протікання гострого перекруту яєчка, коли шанс на збереження яєчка залишається сумнівним, називається критичною ішемією. У випадках, коли під час оперативного втручання виникають труднощі з визначенням життєздатності статевої залози, деякі автори пропонують різні

інтраопераційні діагностичні методики, що мають допомогти прийняти рішення стосовно збереження або видалення органу. До них відносяться трансїлюмінаційне дослідження, інтраопераційне ультразвукове дослідження з доплерографією судин яєчка та сім'яного канатика, діагностичний розтин білкової оболонки яєчка та визначення характеру кровотечі, морфологічна експрес-діагностика життєздатності паренхіми яєчка тощо. Однак точні ознаки життєздатності ураженого яєчка у разі критичної ішемії яєчка за його перекутом досі відсутні [4-9].

Реабілітаційні заходи у дітей з перекутом яєчка прийнято розподіляти на ранні та пізні. До ранніх реабілітаційних заходів мають відношення різноманітні передопераційні, інтраопераційні терапевтичні та хірургічні маніпуляції, реабілітація хворих у ранньому післяопераційному періоді. Також до ранніх реабілітаційних заходів відноситься орхіопексія контрлатерального яєчка у термін до 3-4 місяців після ураження [9-11].

Мета дослідження - оптимізація ранньої реабілітації критичної ішемії яєчка у дітей з його гострим перекутом.

Матеріал та методи дослідження

За період з 2010 р. по 2021 р. спостерігали та лікували 54 дитини, хворих на перекут яєчка. Вік дітей становив від 4 місяців життя до 17 років. У віці від 4 місяців до 3 років спостерігали 4 дитини; у віці 3,1- 6 років – 9 дітей; у віці 6,1-9 років – 11 хворих; 9,1-14 років – 17 пацієнтів; 14,1-17 років – 13 хлопців. У перші 6 годин від початку захворювання до стаціонару поступило 8 дітей (14,8%), у строк 6,1-12 годин до лікарні звернулося 8 пацієнтів (14,8%), у період 12,1-16 годин – 11 хворих (20,4%), у термін 16,1-24 години – 16 хворих (29,6%), та 11 пацієнтів (20,4%) – у строк понад 24 години.

Усі хворі з перекутом яєчка поступали до стаціонару в ургентному порядку, загальний стан їх оцінювався як "середньої тяжкості", час до оперативного втручання був обмежений (до 1 години з моменту госпіталізації). Тому обстеження пацієнтів було мінімізовано загальним аналізом крові, загальним аналізом сечі (83,3 %), визначенням групи крові та Rh-фактора, вимірюванням артеріального тиску. Аналогічні дослідження проводилися в ранньому післяопераційному періоді. У жодному разі ми не спостерігали виражених змін в результатах лабораторних досліджень. Ультразвукова діагностика яєчок була виконана 43 (79,6%) дітям з подальшим підтвердженням діагнозу "перекут яєчка".

Одразу після встановлення діагнозу та поступлення до відділення хворих переводили у горизонтальне положення, прикладали холод на уражену половину мошонки. Дітям призначалися знеболювальні препарати (анальгін).

Антибактеріальну терапію розпочинали до моменту поступлення дитини до операційної зали. Хлопцям вводили цефалоспорини II або III генерації (цефуроксим або цефтріаксон) у віковій дозі. Також передопераційно вводився дексаметазон із розрахунку 2-8 мг/добу.

Усіх хворих було прооперовано. В усіх випадках операцію починали не пізніше ніж за годину з моменту госпіталізації. Через паховий доступ операція була проведена 45 дітям (83,3 %), та у 9 хворих (16,7 %) використовували трансскротальний доступ. Яєчко було верифіковане як життєздатне у 12 дітей (22,2 %). У 22 хворих (40,8 %) під час операції був діагностований некроз яєчка, їм була виконана орхофункулектомія. Усі діти, яким виконали органовидаляючу операцію, поступили до стаціонару у термін пізніше 16 годин. Серед дітей з некрозом яєчка у 2 дітей (9,1 %) була діагностована флегмона мошонки. Нарешті, у 20 хлопців (37 %) була діагностована критична ішемія враженого яєчка. Усім хлопцям з критичною ішемією яєчка під час операції проводили реабілітаційні заходи.

Під час оперативного втручання у 8 дітей (14,8 %) за кольором яєчка було рожево-синюшного кольору. У 24 хворих (44,4 %) колір яєчка був багряно-синюшним. Яєчко чорного кольору відмічалось у 22 (40,8 %) пацієнтів.

Множинні насічки на білковій оболонці яєчка та придатка яєчка було виконано усім дітям, у яких термін перекуту яєчка тривав понад 6 годин. Серед них у 10 дітей

(21,7 %) після виконання насічок виділилася рідка яскрава кров. У 13 хворих (28,3 %) кров була густа та темна. У 18 пацієнтів (39,1 %) з некрозом яєчка виділялася венозна гемолізована кров у невеликій кількості. У 5 пацієнтів (10,9 %) з некрозом яєчка насічки на білковій оболонці яєчка не призвели до кровотечі, але спостерігалось пролабування некротизованої паренхіми. Відігрівання яєчка вологими серветками, що були вимочені у нейтральних або антисептичних розчинах, було виконано усім пацієнтам. Блокаду сім'яного канатика 0,25% розчином новокаїну було виконано 38 (70,4 %) дітям, перекут яєчка у яких тривав понад 12 годин. З них, у 6 пацієнтів (15,8 %) у терміні 5-25 хвилин спостерігався явний позитивний ефект. У 10 дітей (26,3 %) ефект був сумнівний. У 22 хворих (57,9 %) позитивного ефекту у відповідь на реабілітаційні процедури не спостерігали. Усім пацієнтам з критичною ішемією яєчка було виконано дренивання мошонки пластинчатим гумовим або трубчастим синтетичним випускником. Дренажі видаляли на 3-7 добу післяопераційного періоду. Інфузійну терапію під час операції проводили з розрахунку 10-15 мл/кг маси тіла/годину.

У ранньому післяопераційному періоді дітям продовжували антибактеріальну терапію (цефалоспорини II або III покоління у віковій дозі); інгібітори протеїназ (контривен) у віковій дозі, ангіопротекторні препарати (L-лізину есцинат) у віковій дозі. У дітей старше за 12 років застосовували антикоагулянти (дипіридабол) у віковій дозі. Середньомолекулярний гепарин дітям до 12 місяців життя вводився у дозі 25 Мо/кг маси тіла/годину, дітям старше 1 року життя – у дозі 20 Мо/кг маси тіла/годину. Дані категорії препаратів вводилися дітям під контролем часу згортання крові та тривалості кровотечі. Підліткам, що перенесли критичну ішемію яєчка, призначався інгібітор агрегації тромбоцитів (Плестазол).

Усім пацієнтам, які перенесли гострий пере-

крут яєчка, рекомендувалося проведення орхіопексії з контрлатерального боку. Термін планової операції становив 3-4 місяці після проведення екстреного втручання. Серед усіх дітей, які перенесли гострий перекрут яєчка, на виконання орхіопексії контрлатерального яєчка згодилися батьки 8 хворих (14,8 %). Усім цим дітям була виконана орхіопексія за Веселим [12] з позитивним результатом.

Результати дослідження та їх обговорення

У 38 хворих (70,4 %) загальний стан нормалізувався на 2-5 добу післяопераційного періоду. Перші 2-3 доби після операції у цих дітей спостерігалось підвищення температури тіла до 37,5°C. У хворих з некрозом яєчка та флегмоною мошонки ознаки запалення (набряк, гіперемія, біль) проходили на 3-5 добу післяопераційного періоду.

Серед дітей з критичною ішемією яєчка повне одужання спостерігали у 10 пацієнтів (52,6 %). У дітей з критичною ішемією яєчка, які поступили до стаціонару у термін 6-12 годин від початку захворювання, набряк мошонки спостерігався до 3-5 діб раннього післяопераційного періоду. Дренажі з мошонки було видалено на 3 добу після оперативного втручання. Ця група пацієнтів була виписана зі стаціонару на 5-7 добу після операції. Під час подальшого спостереження та УЗД значущих змін з боку ураженого органу не виявлено. У 2 дітей (10,5 %), які поступили у термін 6-12 годин з моменту перекрута яєчка, у подальшому спостерігався аутоліз яєчка. Серед дітей, які звернулися за допомогою від 12 до 16 годин після початку захворювання, повне одужання відмічалось у 2 пацієнтів (10,5 %). Аутоліз яєчка у післяопераційному періоді спостерігали у 5 хворих (26,3%). У 3 дітей (15,7 %) у пізньому післяопераційному періоді (у терміни до 1 року після проведення операції) за даними ультразвукової орхометрії спостерігалися зменшення розміру яєчка на 8-20% відносно контрлатерального здорового яєчка. Сонографічно були виявлені ознаки склерозу яєчка – ущільнення паренхіми яєчка при наявності збереженого центрального кровообігу органу.

В усіх дітей (8 хворих - 14,8 %), яким було виконано реабілітаційну орхіопексію за Веселим з контрлатерального боку, отримано гарний результат. Діти були виписані зі стаціонару на 1-3 добу післяопераційного періоду. Суть методу полягає в інтравагінальній фіксації яєчка шляхом накладання 4 фіксуєчих швів, що розсмоктовуються, при цьому два окремих контрлатеральних шва фіксують нижній полюс яєчка до вагінальної оболонки, одночасно прошиваючи та гофруючи зв'язку Гунтера, та інші 2 шва накладаються контрлатерально між вагінальною оболонкою яєчка та верхнім полюсом яєчка з одночасним гофруванням верхньої зв'язки придатка яєчка (рис. 1) [12].

Діагностика життєздатності перекрученого яєчка під час операції може бути досить складною. Клінічні ознаки, які визначають життєздатність яєчка під час критичної ішемії, можуть бути визначені як наявність центрального та периферичного кровообігу органу, колір та консистенція ураженого яєчка. Розтин білкової оболонки яєчка багряносинюшого кольору, який призводить до виділення

крові яркого або темного кольору, та щільність органу, яка визначається як "еластична", є ознаками життєздатності яєчка, що критично ішемізоване. Виділення венозної гемолізованої крові в невеликій кількості або взагалі її відсутність після нанесення розтинів, відсутність кровотечі після економного висічення паренхіми яєчка, що пролабує у просвіт розтинів, збереження напруги яєчка після декомпресійних насічок можуть служити ознаками незворотних змін у яєчку. Проте, достовірно встановити ступінь змін у перекрученому яєчку в строки від 6 до 16 годин після виникнення захворювання, без виконання термінового інтраопераційного гістологічного дослідження, у переважній

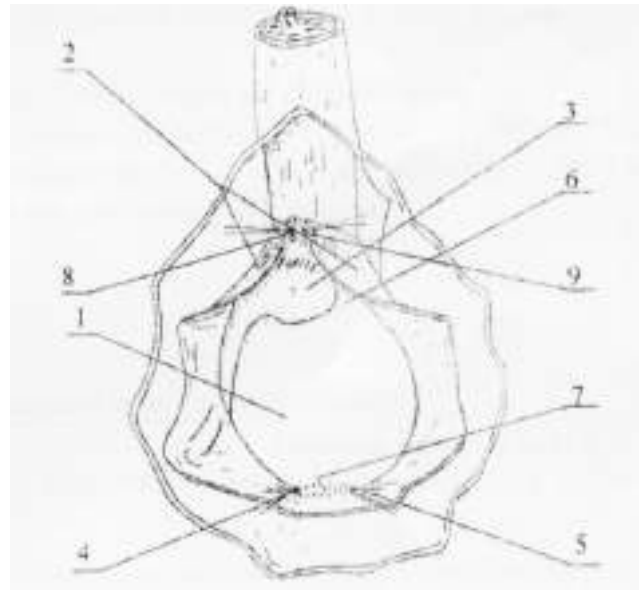


Рис. 1. Орхіопексія за Веселим [12]

1. Яєчко. 2. Вагінальна оболонка яєчка.
3. Придаток яєчка. 4. Вузловий шов на зв'язці Гунтера. 5. Вузловий шов на зв'язці Гунтера. 6. Верхній полюс яєчка. 7. Нижній полюс яєчка. 8. Вузловий шов на верхній зв'язці придатка яєчка. 9. Вузловий шов на верхній зв'язці придатка яєчка.

більшості випадків не представляється можливим.

Виконання реабілітаційних заходів у передопераційному періоді, під час оперативного втручання та ранньому післяопераційному періоді дозволило зберегти критично уражене яєчко у 10 випадках (50 %) та покращити результати лікування дітей, що хворі на гострий перекрут яєчка.

Висновки

1. Критична ішемія яєчка при його гострому перекруті спостерігається у 35,2 % дітей.
2. Ранні реабілітаційні заходи у дітей з критичною ішемією яєчка з його гострим перекрутом включають сукупність консервативних та операційних підходів, які виконують у передопераційному, інтраопераційному та ранньому післяопераційному періоді.
3. Своєчасне та повноцінне виконання реабілітаційних заходів дозволяє покращити результати оперативного лікування та зберегти уражене яєчко з критичною ішемією у 50% пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень

Для покращення результатів лікування дітей, хворих на гострий перекрут яєчка, необхідне розуміння щодо перебігу альтеративних та реабілітаційних процесів. Потрібне проведення досліджень стосовно перебігу морфологічних змін, відносно до терміну виникнення перекруту яєчка та ступеня перекруту. Потрібне створення класифіка-

ції гострих ішемічних уражень яєчка. Необхідна оптимізація методів реабілітації дітей з гострим перекрутом яєчка у віддаленому післяопераційному періоді.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Література

1. Калинина СН, Фесенко ВН, Бурлака ОО, Моширев МВ, Александров МС, Маджидов СА, та ін. Тактика лечения больных при перекруте яичка. Урологические ведомости. 2019;9(1):5-10.
2. Портнов А. Перекрут яичка. Я живу! Здорово! [Интернет]. 2020[обновление 2021 Окт 17; цитировано 2021 Ноя 4]. Доступно: [https:// ilive.com.ua/health/perekrut-yaichka_75036i15945.html](https://ilive.com.ua/health/perekrut-yaichka_75036i15945.html)
3. Derchi LE, Bertolotto M, Valentinj M, Simonato A. Острые заболевания органов мошонки (синдром острой мошонки). RH [Интернет]. 2017[цитировано 2021 Сен 6]. Доступно: <https://rh.ua/ru/statti/ostrye-zabolevaniya-organov-moshonki-sindrom-ostroj-moshonki/>
4. Салопенкова АБ, Проценко ЯН. Диагностика ишемии яичка у детей. Детская хирургия. 2015;19(6):46-50.
5. Шорманов ИС, Щедров ДН, Ворчалов ММ. Заворот яичка у детей. Ярославль: Авере Плюс; 2013. 46с.
6. Воронюк ГМ, Бычков ВА, Кирпатовский ИД, Герасимова СЮ, Комарь ВИ, Куцкая СВ, и др. Острые заболевания органов мошонки у детей и подростков: клиника, оперативное лечение, результаты катмнестического наблюдения. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2008;87(1):90-4.
7. Юдин ЯБ, Ибатуллин ИА, Сахаровский АФ. О причинах острых поражений гидатид яичка и его придатка. Урология и нефрология. 1982;4:31-5.
8. Белый ЛЕ. Invertedtestis: pathogenesis, diagnostics, treatment. Сибирское медицинское обозрение. 2011;2:11-7.
9. Бычков ВА, Кирпатовский ИД, Воронюк ГМ, Комарь ВИ, Багдасарян АГ, Бачу М Рафик. Отдаленные результаты хирургического лечения острых заболеваний яичек у детей. Трудный пациент. 2006;6(4):31-6.
10. Аврасин АЛ, Румянцева ГН, Карташев ВН, Чимегне Жильбер изобретатели; Государственное учреждение Тверская государственная медицинская академия, патентособственник. Способ предотвращения рецидива перекрута яичка и профилактики перекрута яичка у детей и подростков. Патент РФ № 2231306 С1. 2004 Июнь 27.
11. Нечипоренко НА, Нечипоренко АН. Неотложные состояния в урологии. Минск: Вышэйшая школа; 2012. с.273-81.
12. Веселый СВ, Веселый МЮ, винахідники; Донецкий национальный медицинский университет патентовласник. Спосіб профілактики перекрута яєчка та запобігання рецидиву перекрута яєчка у дітей. Патент України №122924. 2018 Січ 25.

РАННЯЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ЯИЧКА ПРИ ЕГО ОСТРОМ ПЕРЕКРУТЕ У ДЕТЕЙ

Н.Ю. Весёлый, С.В.Весёлый

Донецкий национальный
медицинский университет
(г. Лиман, Украина)

Резюме

Введение. Острый перекрут яичка – ургентное состояние, которое характеризуется проворачиванием и скручиванием семенного канатика вместе с сосудами, которые находятся в нём, вокруг вертикальной или горизонтальной оси. Возникновение этого состояния приводит к ишемизации яичка, и при отсутствии своевременной медицинской помощи – к потере органа. В случае выполнения операции в сроки 6-12 часов шанс ребёнка на полное выздоровление уменьшается до 70 %. Срок от 12 до 24 часов оставляет лишь 20 % шанс на сохранение яичка. После 24 часов после начала заболевания шанс на сохранение жизнеспособности органа почти нет.

Цель исследования - оптимизация ранней реабилитации критической ишемии яичка при его остром перекруте у детей.

Материал и методы исследования. За период с 2010 г. по 2021 г. наблюдали и лечили 54 ребёнка с перекрутом яичка. В первые 6 часов от начала заболевания в стационар поступило 8 детей, в срок 6,1-12 часов в больницу обратилось 8 пациентов, в период 12,1-16 часов – 11 больных, в срок 16,1-24 часов – 16 больных и 11 пациентов – в срок более 24 часов.

Яичко было верифицировано как жизнеспособное у 12 детей (22,2 %). У 22 больных (40,8 %) был диагностирован некроз яичка, им была выполнена орхофуникулэктомия. У 20 мальчиков (37 %) была диагностирована критическая ишемия поражённого яичка.

Все больные с перекрутом яичка поступали в стационар в ургентном порядке, общее состояние их оцени-

EARLY REHABILITATION OF CRITICAL TESTICULAR ISCHEMIA WITH ACUTE TORSION IN CHILDREN

M. Yu. Veselyi, S. V. Veselyi

Donetsk National
Medical University
(Lyman, Ukraine)

Summary

Introduction. Acute testicular torsion is an urgent condition characterized by chorda spermatica turn and torsion with its vessels along vertical or horizontal axis. This condition results in testicular ischemia and loss of organ in case of lack of timely medical care. If a child is operated on within 6-12 hours their chance for complete recovery is decreased to 70 %. The timeline of 12-24 hours leaves only a 20% chance to keep a testicle. After 24 hours since the beginning of the condition there is virtually no chance to keep organ's viability.

The goal of the research is an optimization of early rehabilitation of critical testicular ischemia in children with acute testicular torsion.

Material and methods. Over the period of the years 2010 – 2021 54 children with testicular torsion were observed and treated. Eight children got to a hospital as inpatients within first six hours from condition establishment, eight patients turned to a hospital within the period of 6.1-12 hours, 11 patients addressed hospital after 12.1-16 hours, 16 patients did so after 16.1-24 hours, and 11 patients addressed hospital after more than 24 hours since condition had been established.

All patients with testicular torsion were admitted to a hospital in an urgent manner, their general condition was assessed as "moderate". Time before surgery was limited (up to 1 hour from the moment of hospitalization). Therefore, the examination of patients was minimized by a general blood test, a general urine test (83.3 %), determination of blood group and Rh-factor, measuring arterial pressure.

A testicle was verified as viable in 12 children (22.2 %).

валось как "средней тяжести", время до оперативного вмешательства было ограничено (до 1 часа с момента госпитализации). Поэтому обследование пациентов было минимизировано общим анализом крови, общим анализом мочи (83,3 %), определением группы крови и Rh-фактора, измерением артериального давления.

Все больные были прооперированы. Во всех случаях операцию начинали не позднее часа с момента госпитализации. Через паховый доступ операция была проведена 45 детям (83,3 %) и у 9 больных (16,7 %) использовали трансскротальный доступ. В случаях жизнеспособного яичка выполняли деторсию яичка и орхиопексию. Все дети, которым выполнили орхиопексию, поступили в стационар в срок более 16 часов от начала заболевания. Всем пациентам с критической ишемией яичка во время операции проводили реабилитационные мероприятия.

Результаты исследования. Среди детей с критической ишемией яичка полное выздоровление наблюдали у 10 пациентов (52,6 %). Дети, поступившие в стационар в срок 6-12 часов от начала заболевания были выписаны из отделения на 5-7 сутки после операции. У двоих детей (10,5 %) из этой группы пациентов в дальнейшем наблюдался аутолиз яичка. Среди детей, обратившихся за помощью в срок от 12 до 16 часов после начала заболевания, полное выздоровление отмечалось у 2 пациентов (10,5 %). Аутолиз яичка в послеоперационном периоде наблюдали у 5 больных (26,3 %).

Выводы. 1. Критическая ишемия яичка при его остром перекруте наблюдается у 35,2 % детей. 2. Ранние реабилитационные мероприятия у детей с критической ишемией яичка при его остром перекруте включают совокупность консервативных и операционных подходов, которые выполняют в предоперационном, интраоперационном и раннем послеоперационном периоде. 3. Своевременное и полноценное выполнение реабилитационных мероприятий позволяет улучшить результаты оперативного лечения и сохранить пораженное яичко с критической ишемией у 50 % пациентов.

Ключевые слова: перекрут яичка; ранняя реабилитация; критическая ишемия; дети.

Контактна інформація:

Веселий Сергій Володимирович – д.мед.н., професор, професор кафедри загальної та дитячої хірургії Донецького національного медичного університету (м. Краматорськ, Україна)
e-mail: Veselyysv@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7988-8214>

Контактная информация:

Весельный Сергей Владимирович – д.мед.н., профессор, профессор кафедры общей и детской хирургии Донецкого национального медицинского университета (г. Краматорск, Украина)
e-mail: Veselyysv@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7988-8214>

Contact Information:

Serhiy Veselyy - Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of General and Pediatric Surgery of Donetsk National Medical University (Kramatorsk, Ukraine)
e-mail: Veselyysv@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7988-8214>

© М.Ю. Веселий, С.В. Веселий, 2021

© M.Yu.Veselyy, S.V. Veselyy, 2021

Надійшло до редакції 28.08.2021 р.
Підписано до друку 15.11.2021 р.

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.8

Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)

ЧИ Є МАЙБУТНЄ У ПРОБІОТИКІВ
В НЕОНАТОЛОГІЇ?
(АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДАНИХ,
ЧАСТИНА 3)

Резюме. Питання доцільності та ефективності використання пробіотиків у новонароджених залишається дискусійним. У травні 2020 року у журналі «Дитяча гастроентерологія та харчування» було опубліковано позиційний лист Комітету з питань харчування Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування та Робочої групи Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування з питань пробіотиків та пребіотиків щодо використання пробіотиків у передчасно народжених дітей. У третій частині літературного огляду продовжено знайомство з позиційним документом і результатами багатьох клінічних рандомізованих контрольованих випробувань пробіотиків. Розглядаються відповіді на 6 клінічних питань, які було поставлено робочою групою Комітету для оцінки доцільності використання, шляхів введення, дозування та тривалості використання, а також ефективності та якості пробіотичних препаратів. Доведено, що пробіотики в цілому можуть знизити рівень некротизуючого ентероколіту, сепсису та смертності. З іншого боку, все більша кількість комерційних продуктів, що містять пробіотики, доступні в іноді неоптимальної якості. Крім того, велика кількість відділень у всьому світі регулярно пропонують пробіотичні добавки як стандарт лікування, незважаючи на відсутність вагомих доказів. У цьому документі автори прагнули надати поради, які конкретні штами потенційно можуть бути використані, а які - ні. Крім того, акцентувалась увага на питаннях безпеки добавок пробіотиків для недоношених немовлят. Гарантією якості пробіотичного продукту є позбавлення штамів пробіотиків трансферних генів стійкості до антибіотиків і можливість регулярно виявляти сепсис на тлі використання пробіотиків.

Ключові слова: пробіотики; передчасно народженні діти; мікробом; біфідобактерії; лактобактерії.

Другим клінічним питанням, зазначеним провідними експертами, було: II. Чи слід застосовувати пробіотики у недоношених дітей? Якщо так, то які пробіотики (один або комбінації) та в якій дозі слід застосовувати?

Пробіотичні штами (або їх комбінації), що були протестовані щонайменше на 247 немовлятах і відповідали критеріям визначення на рівні штаму та (на групу) у РКД, обрані наступні: *B. breve* BBG-001(YIT4010), *L. reuteri* DSM 17938, *L. rhamnosus* GG ATCC 53103, *S. boulardii* CNCM I-745, комбінація *B. bifidum* NCDO 1453 з *L. acidophilus* NCDO 1748 (ATCC 4356, LA37, або NCIMB 30316), і комбінація *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 і *Str. thermophilus* TH-4. У мережевому мета-аналізі [1] автори проаналізували результати вивчення штамів *B. lactis* Bb 12 і B94 разом, що дає знижені показники НЕК. Однак ці результати багато в чому базувалися на єдиному дослідженні [2], яке вивчало дію штаму B94 у 200 немовлят, що недостатньо для оцінки сепсису. Штам *B. lactis* Bb-12 оцінили у 219 немовлят [3-6] і не призвело до зниження смертності або захворюваності, хоча сила доказовості також була нижче нашого порогу. Оскільки мета авторів полягала у наданні рекомендацій для конкретного штаму, ці два штами *B. lactis* не підлягали подальшій оцінці. Інші пробіотичні штами, які були раніше вивчені в РКД і були узагальнені в попередньому мережевому мета-аналізі групи авторів, але не були визначені на рівні штаму або не досягли порогу 247 немовлят у кожній гру-

пі, це: *Bacillus clausii* (4 штами: O/C, N/R84, T84 і Sin8); *Bacillus coagulans* (раніше *L. sporogenes*); комбінація *Bac. subtilis* R0179 і *E. faecium* R0026; *B. bifidum* OLB6378; комбінація *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum* та *L. acidophilus*; комбінація *B. bifidum*, *B. lactis*, *B. longum* і *L. ацидофільна*; *B. breve* M-16V, комбінація *B. breve* та *L. casei*; поєднання *B. Infantis* ATCC 15697 і *L. acidophilus* ATCC 4356; комбінація *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* та *Str. термофільна*; комбінація *B. infantis* PTA-5843, *E. faecium* PTA-5844 і *L. gasseri* PTA-5845; комбінація *B. lactis* Bb-12 і *B. Longum* BB536; *B. longum* BB536; комбінація *B. longum* BB536 та *L. rhamnosus* GG; комбінація *B. longum* 35624 та *L. rhamnosus* GG; комбінація *B. longum* R00175, та інш. Ці пробіотичні штами далі не обговорювалися.

Умовно позитивну рекомендацію мають наступні штами (або комбінації штамів):

Проведено аналіз можливості застосування *L. rhamnosus* GG (LGG) ATCC 53103 порівняно зі звичайним доглядом за недоношеними немовлятами. Смертність та сепсис не показали будь-який чіткий ефект за шкалою GRADE CrI (достовірний інтервал дуже низький і низька впевненість доказів, відповідно). Дослідження на сепсис [8-15] містили достатню кількість немовлят, щоб виключити значний сприятливий ефект від введення *L. rhamnosus* GG ATCC 53103, тоді як результат щодо смертності був дуже низьким [8-10]. Проте достовірний інтервал для НЕК помітно знижено: всього досліджено 1507 немовлят (107-111, 114);

0,240 (CrI 0,064 до 0,670); тобто низька впевненість доказів. Примітно, що і контрольна, і група втручання містили дуже мало НЕК (2,3 і 0,8% відповідно), тоді як рівень захворювання у контрольних групах усіх 51 РКД разом становив 6,1% в середньому [1]. Крім того, показники смертності та сепсису у дослідженнях, що оцінювали *L. rhamnosus* GG ATCC 53103, були дуже низькими. Причинами дуже низької частоти подій у контрольній групі може бути внаслідок включення в 6 РКД більш старших дітей (середній гестаційний вік коливався від 29 до 34 тижнів; середня маса тіла коливалася від 1150 до 1950 г). Крім того, у дослідженні Manzoni et al. 2009/2014, як контрольна, так і інтервенційна групи отримували бичачий лактоферин на додаток до плацебо або LGG. Це може пояснити низьку частоту НЕК у дослідженнях, навіть у контрольних групах, хоча останнім часом велика кількість РКД не продемонстрували ефекту лише ентерального введення бичачого лактоферину [16]. Після ретельного аналізу усіх досліджень [18-20] із залученням використання пробіотика *L. rhamnosus* GG (LGG) було зроблено наступні рекомендації: При дотриманні усіх умов безпеки можна умовно рекомендувати використання *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 у дозі від 1 x 10⁹ КУО до 6 x 10⁹ КУО, оскільки це може зменшити NEC стадії 2 або 3 (низька впевненість доказів).

Шкала доказів GRADE щодо того, чи комбінація *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 та *Str. thermophilus* TH-4 порівняно зі звичайним доглядом за недоношеними немовлятами свідчить про наступне. Смертність та сепсис не показали чіткого напрямку розміру ефекту, особливо якщо брати до уваги CrI (дуже низька та низька впевненість доказів, відповідно). Однак введення цих 3 штамів суттєво знижувало частоту НЕК 2 та 3 стадії (RR 0,29 (0,073 – 0,78)). Доказова база складалася з одного більшого [19] і одного меншого [20] РКД із включенням загалом 1244 немовлят із середньою масою при народженні приблизно 1050 г.

На основі РКД, описаних вище, можна дати умовну рекомендацію щодо використання комбінації *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 та *Str. thermophilus* TH-4 в дозі 3,0 до 3,5×10⁸ КУО (кожного штаму) у недоношених дітей, оскільки є докази низької якості, які можуть зменшити НЕК стадії 2 або 3. Однак сприятливий вплив цих 3 штамів (у дозі від 1,75 до 3,5×10⁸ КУО кожного штаму) щодо зниження НЕК не вдалося продемонструвати в ретроспективній когорті з 580 немовлят масою приблизно 1100 грамів у середньому при народженні [21]. Заключна рекомендація робочої групи Комітету: Якщо всі умови безпеки дотримані, можна умовно рекомендувати використовувати комбінацію *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 та *Str. thermophilus* TH-4 у дозі від 3,0 до 3,5×10⁸ КУО (з кожного штаму), оскільки це може зменшити НЕК на стадії 2 або 3 (низька впевненість доказів).

Щодо штамів (або комбінації штамів), які мають умовно нейтральну або негативну рекомендації, є

наступна інформація. Комісія дійшла висновку, що не можна дати жодних рекомендацій в будь-якому напрямку щодо використання *L. reuteri* DSM 17938, *B. bifidum* NCDO 1453 (зараз рекласифікований як *B. longum*) з *L. acidophilus* NCDO 1748 (ATCC 4356, LA37 або NCIMB 30316), *B. breve* BBG-001 у недоношених дітей для зниження ризику смертності, НЕК стадії 2 або 3, або сепсису (дуже низька впевненість доказів). Крім того, *L. reuteri* DSM 17938, *L. acidophilus* NCDO 1748 (ATCC 4356, LA37 або NCIMB 30316) є штамми, що частково продукують D-лактат, до якого недостатньо даних щодо безпеки в недоношених дітей [23].

Робоча група не рекомендує рутинне використання *S. boulardii* з міркувань безпеки (відповідно до позиції Європейського медичного агентства, яке не дозволяє застосування *S. boulardii* у пацієнтів з центральним венозним катетером, у важкохворих пацієнтів або з ослабленим імунітетом через ризик розвитку грибової інфекції), а також відсутності доказів ефективності (від дуже низького до низького рівнів впевненості доказів) [23].

Наступне, третє, клінічне питання: Чи є комбінації видів більш ефективними, ніж використання одного штаму для зниження ризику НЕК (етап 2 або 3)?

На сьогодні, ймовірно, недоцільно екстраполювати або визначати, чи сприятливий ефект у групі «кілька штамів» був зумовлений ймовірністю того, що більш ефективні штами були використані у цій групі порівняно зі штамми, які використовувалися в групі «один штам». Переважно це залежить від того, який саме використовується штам. З одного боку, використання одного штаму з доведеною ефективністю, ймовірно, буде ефективніше, ніж використання комбінації штамів без доведеної ефективності. З іншого боку, комбінація з 2 або більше незалежно доведених ефективних штамів може бути більш ефективною ніж один ефективний штам, за умови відсутності антагоністичних механізмів. Показано, що з усіх неонатальних досліджень, разом узятих, немає апіорної переваги введення кількох штамів проти одного штаму [1]. Крім того, виявляється, що немає користі від вибору певного роду (*Bifidobacterium* або *Lactobacillus*) або комбінації цих двох.

Таким чином, ці дані, хоча й неспецифічні для штаму, повноцінно не підтверджують думку про те, що введення кількох штамів або комбінацій видів (з іншого роду) є більш ефективним, ніж введення одного пробіотичного штаму.

Комісія умовно рекомендує, щоб при розгляді питання про використання пробіотиків було вибрано штам (або комбінація штамів) з доведеною ефективністю та встановленим профілем безпеки, та не зосереджуватися на введенні кількох штамів з різних родів (дуже низька впевненість доказів)[23].

Однак, у нещодавно опублікованому метааналізі, що включав 45 досліджень з 12 320 учасниками. *Bifidobacterium plus Lactobacillus* асоціювалися з нижчими показниками смертності (коефіцієнт ризику 0,56; 95% вірогідний інтервал 0,34-0,84) і

захворюваністю НЕК (0,47; 0,27-0,79) порівняно з плацебо; *Lactobacillus* плюс пребіотик асоціювалися з нижчими показниками захворюваності на НЕК (0,06; 0,01-0,41) порівняно з плацебо; Біфідобактерії плюс пребіотик мали найвищу ймовірність мати найнижчий рівень смертності (поверхня під кумулятивною рейтинговою кривою 83,94%); та *Lactobacillus* плюс пребіотик мали найвищу ймовірність мати найнижчий рівень НЕК (поверхня під кривою кумулятивного рейтингу 95,62%). Були зроблені обмеження: у кількох дослідженнях автори повідомляли дані про дітей з меншою масою при народженні або гестаційним віком [7].

Висновки даного мета-аналізу свідчили про обмеженість ефективності окремих пробіотичних добавок порівняно з комбінованим застосуванням пробіотиків. Для досягнення оптимального впливу на здоров'я недоношених дітей було рекомендовано комбіноване застосування пребіотиків і пробіотиків, особливо *Lactobacillus* або *Bifidobacterium* [7].

Четверте клінічне питання: Яку дозу пробіотичного штаму чи комбінації штамів слід ввести? Як можна побачити в базі даних 51 РКД, введені дози пробіотичних штамів, що використовуються у недоношених новонароджених, сильно відрізнялися, [1]. Зазвичай дози були в діапазоні від 108 до 109 КУО, але також дози варіювалися від 105 КУО [24] до 1010 КУО [4]. Навіть між дослідженнями, в яких випробовувався той самий штам, введені дози сильно відрізнялися. У 6 дослідженнях, які вивчали дію штаму *B. lactis* Bb-12 [3-6, 21, 22], додаткова доза відрізнялася в 600 разів, від $2,0 \times 10^7$ до $1,2 \times 10^{10}$ КУО. Для інших добре вивчених штамів введені дози відрізнялися менше; від 2×10^8 до 6×10^9 КУО [8, 9, 25-32] для *L. rhamnosus* GG, від 4×10^7 до 2×10^8 КУО [27-33] для *L. reuteri* DSM 17938 та від 1×10^9 до 5×10^9 КУО для *S. boulardii* I-745 [34-37].

Невелике дослідження (n=149) загалом не показало чітких відмінностей у колонізації між дозуванням 1×10^9 або 1×10^{10} КУО того самого штаму щодня [38]. Однак введення добової дози 1×10^9 КУО 2 штамів пробіотиків було більш ефективним з точки зору колонізації, ніж тижневі або двотижневі дози тих самих штамів [39].

Нещодавно був опублікований систематичний огляд щодо залежності дози пробіотиків у різних клінічних ситуаціях та групи пацієнтів [40]. Лише для антибіотик-асоційованої діареї спостерігали залежність від дози, хоча це не було специфічним для штаму і проаналізовано з усіма пробіотичними штамми одночасно. Для НЕК такого зв'язку не вдалося продемонструвати у недоношених дітей. Автор однак також зазначає, що це питання є дуже маловивченим у різних клінічних умовах. Крім зазначених доз на етикетці продукту добре відомо, що насправді кількість життєздатних бактерій часто значно нижча, іноді лише кілька відсотків від того, що заявлено на упаковці товару [23]. Таким чином, постачальники пробіотиків

повинні завжди надавати звіти про кількість життєздатних бактерій у їхньому продукті, включаючи аналіз стабільності. Крім того, життєздатність пробіотику сильно впливає на те, чи розчиняється він у воді, грудному молоці або суміші [41].

На закінчення, дані не підтверджують думку про те, що більша доза пробіотиків є більш ефективною поряд із нижчою дозою, а оптимальна доза для більшості видів і штамів залишається невизначеною [23].

Таким чином, робоча група Комітету рекомендує, якщо вводяться пробіотики, використовувати такі ж дози, як застосовується у відповідних РКД (дуже низька впевненість доказів). Пробіотичні продукти повинні супроводжуватися офіційними звітами про якість, які підтверджують життєздатність продукту до кінця придатності [23].

Наступне, V клінічне питання: Якою має бути тривалість введення пробіотиків? Ця проблема систематично не досліджувалася. Час після народження, коли починають застосовувати пробіотики, а також загальна тривалість прийому пробіотиків сильно варіюється [1]. Кілька досліджень починали пробіотики відразу після народження, тоді як інші чекали до тижня після народження. У деяких дослідженнях застосування пробіотиків було припинено через 2 тижні. Однак, у більшості досліджень, введення пробіотиків тривало від 4 до 6 тижнів або до виписки. Оскільки ефективність штаму доведена, було б здоровим глуздом вводити пробіотики до і у період, коли ризик НЕК є найвищим, тому відносно швидко після народження. Втім, невідомо, дуже раннє введення високої дози одного або кількох пробіотичних штамів може бути шкідливим або ні, коли «природна» колонізація (за рахунок грудного молока) тільки починається, і коли імунна система недорозвинена, а функція шлунково-кишкового бар'єру порушується через незрілі, не щільні з'єднання і зменшення шару слизу [23].

Дані не дають чітких доказів того, коли слід починати прийом пробіотичних добавок і коли припиняти. Хоча існує обґрунтування того, що тривале використання може запобігти більш «природній» колонізації та/або, що співвідношення ризику та користі може бути найнижчим при застосуванні в період, коли ризик НЕК є найвищим.

Кінцеві рекомендації Комісії наступні: наявні дані не вказують чітко на оптимальний початок або тривалість лікування. Автори умовно рекомендують окремим підрозділам визначити тривалість лікування, виходячи з популяції, хто їх отримуватиме та ймовірність розвитку захворювань, таких як НЕК (дуже низька впевненість доказів) [23].

Останнє, шосте клінічне питання, на яке відповідала робоча група Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування з питань пробіотиків та пребіотиків: Чи доцільно вводити інші штами, ніж ті, що досліджені у великих добре проведених РКД? Нещодавній мережевий мета-аналіз показує, що

результати РКД на різних пробіотичних штаммах значною мірою відрізняються від 3-х проаналізованих результатів [1]. Залишається з'ясувати, чи є це справді відображення переваг конкретного штаму, внутрішньої та зовнішньої валідності досліджень, чи питання потужності [42]. Однак, враховуючи вразливу групу пацієнтів та вищезгадані потенційні проблеми з безпекою та якістю продукції, можна рекомендувати лише високоякісні, безпечні та підтверджені фактами штами для клінічного використання.

Тому Комісія умовно рекомендує за клінічних умов використовувати один штаб або комбінацію штабів, що повинно ґрунтуватися на позитивних результатах добре проведених РКД (дуже низька впевненість доказів). Однак за дослідницьких умов доцільно тестувати нові штами або нові комбінації штабів [23].

Таким чином, втручання, пов'язане із шлунково-кишковим трактом, яке є одночасно найбільш безпечним і ефективним у зниженні захворюваності та смертності, безумовно, полягало б у стимулюванні використання непастеризованого власного молока матері. Однак, особливо у відділеннях інтенсивної терапії з високою захворюваністю НЕК, можна розглянути питання про застосування профілактичної пробіотичної терапії. Представлений документ, позиція робочої групи були спрямовані на те, щоб надати деякі рекомендації щодо того, які штами пробіотиків довели свою ефективність, а також вирішити питання їх безпеки.

Автори лише радять використання певних штабів пробіотиків, які виявилися безпечними та ефективними з тих, які були досліджені у великій кількості немовлят з ДММТ. На сьогодні, все ще існує потреба у добре розроблених і ретельно проведених РКД з відповідними критеріями включення/виключення та відповідними розмірами вибірки. Вони особливо заохочують проводити випробування, які мають на меті включно недоношених дітей (особливо з <26 тижнів вагітності), оскільки ці діти відносно недостатньо вивчені дотепер. Хоча ці немовлята мають найвищий ризик НЕК, ризик шкоди від пробіотиків також може бути найвищим [23].

Такі дослідження повинні визначити оптимальні дози та тривалість прийому, а також надання додаткової інформації про довгострокову безпеку пробіотиків. Пробиотичні продукти, які використовуються, повинні проходити процедури систематичного контролю якості у відповідних органах для підтвердження життєздатності та визначення рівня(рів) напруги активної речовини інгредієнт(ів). Оскільки більшість опублікованих на даний момент досліджень фінансувалися компаніями, незалежні випробування, які переважно фінансуються спільно національним/урядовим/Європейським Союзом органами та іншими міжнародними організаціями, було б бажано. Нарешті, довгострокове спостереження є виправданим не тільки з точки зору розвитку нервової системи, але також з точки зору безпеки та імунітету [23].

Іншою серйозною проблемою в багатьох РКД є визначення НЕК. Мабуть, тільки доведений хірургічним шляхом НЕК є надійним результатом, і про це завжди слід повідомляти окремо в майбутніх випробуваннях. У багатьох випробуваннях засліплення є важливою проблемою, а NEC етапу 2 не є точним діагнозом [23].

Іншими відкритими питаннями, які не розглядалися у багатьох проведених дослідженнях, є оптимальна матриця пробіотичної добавки (порошок, капсули або рідини), а також стратегія супутнього годування (власне або донорське грудне молоко або суміш), незважаючи на той факт, що вони можуть вплинути на результати. Вважається, що немовлята на грудному вигодовуванні краще реагують на пробіотики через той факт, що лише жіноче молоко містить олігосахариди жіночого молока, від яких отримують користь біфідобактерії, особливо *B. infantis* [44]. Чи є далі потенційна різниця в ефективності між молоком власної матері або донорським молоком, залишається невідомо. Хоча донорське молоко все ще містить олігосахариди, всі корисні бактерії, які зазвичай містять свіже жіноче молоко [45], знищуються в процесі пастеризації. З іншого боку, матері, які приймають антибіотики, мають менше біфідобактерій у молоці [46]. Тим не менш, у нещодавньому огляді Cochrane не рекомендувалося мамам недоношених дітей використовувати пробіотики [47].

Захоплюючими новими напрямками досліджень є вивчення вбитих пробіотиків або тісно пов'язаних постбіотиків, які все ще можуть мати сприятливий імунологічний ефект, але усувають ризик, наприклад, сепсису або контамінації [48-49]. Тому з нетерпінням очікуємо результати нових клінічних досліджень і роз'яснень щодо багатьох відкритих питань, пов'язаних із призначенням пробіотиків у педіатричній практиці та в новонародженому зокрема.

Джерело фінансування. Стаття опублікована за фінансової підтримки ТОВ «Сандоз Україна». Наведене у статті клінічне дослідження проводилось незалежно від ТОВ «Сандоз Україна».

Конфлікт інтересів. Автори статті співпрацюють з ТОВ «Сандоз Україна».

*Згідно з листком-вкладишем Лінекс®

Дитячі краплі, дієтична добавка.

** Лінекс бебі® згідно з інструкцією для медичного застосування РП UA/14576/01/01

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника, та щодо небажаних явищ та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки - ТОВ «Сандоз Україна», що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача: +380 (44) 495 28 66, +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua, 04073, м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-29-ЛИН-ОТС-0921

Література

1. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(1):103-22. doi: 10.1097/MPG.0000000000001897
2. Dilli D, Aydin B, Fettah ND, Özyazıcı E, Beken S, Zenciroğlu A, et al. The pro-pre-save study: effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2015;166(3):545-51 e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.004
3. Hays S, Jacquot A, Gauthier H, Kempf C, Beissel A, Pidoux O, et al. Probiotics and growth in preterm infants: A randomized controlled trial, PREMAPRO study. *Clin Nutr.* 2016;35(4):802-11. doi: 10.1016/j.clnu.2015.06.006
4. Mihatsch WA, Vossbeck S, Eikmanns B, Hoegel J, Pohlandt F. Effect of *Bifidobacterium lactis* on the incidence of nosocomial infections in very-low-birth-weight infants: a randomized controlled trial. *Neonatology.* 2010;98(2):156-63. doi: 10.1159/000280291
5. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol.* 2006;44(11):4025-31. doi: 10.1128/JCM.00767-06
6. Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, Kastanidou O, Skouroliakou M, Giakoumatou A, et al. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2007;83(9):575-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2006
7. Chi C, Li C, Buys N, Wang W, Yin C, Sun J. Effects of Probiotics in Preterm Infants: A Network Meta-analysis. *Pediatrics*[Internet]. 2021[cited 2021 Sep 15];147(1):e20200706. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/147/1/e20200706/33476/Effects-of-Probiotics-in-Preterm-Infants-A-Network?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2020-0706
8. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pagni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302(13):1421-8. doi: 10.1001/jama.2009.1403
9. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):1735-42. doi: 10.1086/504324
10. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, Cota F, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol.* 2011;31(1):63-9. doi: 10.1038/jp.2010.57
11. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate.* 2002;82(2):103-8. doi: 10.1159/000063096
12. Underwood MA, Salzman NH, Bennett SH, Barman M, Mills DA, Marcobal A, et al. A randomized placebo-controlled comparison of 2 prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: impact on weight gain, intestinal microbiota, and fecal short-chain fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(2):216-25. doi: 10.1097/MPG.0b013e31818de195
13. Chrzanowska-Liszewska D, Seliga-Siwecka J, Kornacka MK. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplemented enteral feeding on the microbiotic flora of preterm infants-double blinded randomized control trial. *Early Hum Dev.* 2012;88(1):57-60. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.07.002
14. Pärtty A, Luoto R, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013;163(5):1272-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.035
15. Millar MR, Bacon C, Smith SL, Walker V, Hall MA. Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus* GG. *Arch Dis Child.* 1993;69(5 Spec No):483-7. doi: 10.1136/adc.69.5_spec_no.483
16. Griffiths J, Jenkins P, Vargova M, Bowler U, Juszczak E, King A, et al. Enteral lactoferrin to prevent infection for very preterm infants: the ELFIN RCT. *Health Technol Assess* 2018;22(74):1-60. doi: 10.3310/hta22740
17. Dang S, Shook L, Garlitz K, Hanna M, Desai N. Nutritional outcomes with implementation of probiotics in preterm infants. *J Perinatol.* 2015;35(6):447-50. doi: 10.1038/jp.2014.234
18. Luoto R, Matomäki J, Isolauri E, Lehtonen L. Incidence of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants related to the use of *Lactobacillus* GG. *Acta Paediatr.* 2010;99(8):1135-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01795.x
19. Kane AF, Bhatia AD, Denning PW, Shane AL, Patel RM. Routine Supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2018;195:73-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.055
20. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirodda M, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013;132(6):1055-62. doi: 10.1542/peds.2013-1339
21. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* 2005;147(2):192-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.03.054
22. Li D, Rosito G, Slagle T. Probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis in neonates: an 8-year retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(6):445-9. doi: 10.1111/jcpt.12084
23. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):664-80. doi: 10.1097/MPG.0000000000002655
24. Fernández-Carrocera LA, Solís-Herrera A, Cabanillas-Ayón M, Gallardo-Sarmiento RB, García-Pérez CS, Montaña-Rodríguez R, et al. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of

probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*[Internet]. 2013[cited 2021 Sep 10];98(1):F5-9. Available from: <https://fn.bmj.com/content/98/1/F5.long> doi: 10.1136/archdischild-2011-300435

25. Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, Stewart LA, Borghese RA, Cahoon M, et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2012;32(4):253-9. doi: 10.1038/jp.2011.51

26. Van Niekerk E, Nel DG, Blaauw R, Kirsten GF. Probiotics Reduce Necrotizing Enterocolitis Severity in HIV-exposed Premature Infants. *J Trop Pediatr*. 2015;61(3):155-64. doi: 10.1093/tropej/fmv004

27. Shadkam MN, Jalalizadeh F, Nasiriani K. Effects of Probiotic *Lactobacillus Reuteri* (DSM 17938) on the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Premature Infants. *Iranian J Neonatol*. 2015;6(4):15-20. doi: 10.22038/IJN.2015.6143

28. Wejryd E, Marchini G, Frimmel V, Jonsson B, Abrahamsson T. Probiotics promoted head growth in extremely low birthweight infants in a double-blind placebo-controlled trial. *Acta Paediatr*. 2019;108(1):62-9. doi: 10.1111/apa.14497

29. Cui X, Shi Y, Gao S, Xue X, Fu J. Effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preterm infants: a double-blinded randomized controlled study. *Ital J Pediatr*[Internet]. 2019[cited 2021 Oct 15];45(1):140. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-019-0716-9> doi: 10.1186/s13052-019-0716-9

30. Kaban RK, Wardhana, Hegar B, Rohsiswatmo R, Handryastuti S, Amelia N, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 Improves Feeding Intolerance in Preterm Infants. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(6):545-53. doi: 10.5223/pghn.2019.22.6.545

31. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, Rondon MA, Bastidas JA, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics*[Internet]. 2012[cited 2021 Sep 24];130(5):e1113-20. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/130/5/e1113/32387/Prophylactic-Probiotics-to-Prevent-Death-and?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2011-3584

32. Oncel MY, Sari FN, Arayici S, Guzoglu N, Erdeve O, Uras N, et al. *Lactobacillus Reuteri* for the prevention of necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):F110-5. doi: 10.1136/archdischild-2013-304745

33. Indrio F, Riezzo G, Tafuri S, Ficarella M, Carlucci B, Bisceglia M, et al. Probiotic Supplementation in Preterm: Feeding Intolerance and Hospital Cost. *Nutrients*[Internet]. 2017[cited 2021 Aug 31];9(9):965. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/9/965> doi: 10.3390/nu9090965

34. Demirel G, Erdeve O, Celik IH, Dilmen U. *Saccharomyces boulardii* for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized, controlled study. *Acta Paediatr*[Internet]. 2013[cited 2021 Sep 14];102(12):e560-5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.12416> doi: 10.1111/apa.12416

35. Serce O, Benzer D, Gursoy T, Karatekin G, Ovali F. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* on necrotizing enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants: a randomised controlled trial. *Early Hum Dev*. 2013;89(12):1033-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.013

36. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, Sevastiadou S, Triandafilidou A, Ekonomidou C, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev*. 2003;74(2):89-96. doi: 10.1016/s0378-3782(03)00090-2

37. Xu L, Wang Y, Wang Y, Fu J, Sun M, Mao Z, et al. A double-blinded randomized trial on growth and feeding tolerance with *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in formula-fed preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(3):296-301. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.013

38. Dutta S, Ray P, Narang A. Comparison of stool colonization in premature infants by three dose regimes of a probiotic combination: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2015;32(8):733-40. doi: 10.1055/s-0034-1395473

39. Watkins C, Murphy K, Dempsey EM, O'Shea CA, Murphy BP, O'Toole PW, et al. Dose-interval study of a dual probiotic in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(2):F159-64. doi: 10.1136/archdischild-2017-313468

40. Ouwehand AC. A review of dose-responses of probiotics in human studies. *Benef Microbes*. 2017;8(2):143-51. doi: 10.3920/BM2016.0140

41. Watkins C, Murphy K, Dempsey EM, Murphy BP, O'Toole PW, Paul Ross R, et al. The viability of probiotics in water, breast milk, and infant formula. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):867-70. doi: 10.1007/s00431-018-3133-y

42. Wu RY, Pasyk M, Wang B, Forsythe P, Bienenstock J, Mao YK, et al. Spatiotemporal maps reveal regional differences in the effects on gut motility for *Lactobacillus reuteri* and *rhamnosus* strains. *Neurogastroenterol Motil*[Internet]. 2013[cited 2021 Oct 7];25(3):e205-14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.12072> doi: 10.1111/nmo.12072

43. Underwood MA, Davis JCC, Kalanetra KM, Gehlot S, Patole S, Tancredi DJ, et al. Digestion of Human Milk Oligosaccharides by *Bifidobacterium breve* in the Premature Infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):449-55. doi: 10.1097/MPG.0000000000001590

44. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol*[Internet]. 2018[cited 2021 Sep 8];9:361. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00361/full> doi: 10.3389/fimmu.2018.00361

45. Padilha M, Iaucci JM, Cabral VP, Diniz EMA, Taddei CR, Saad SMI. Maternal antibiotic prophylaxis affects *Bifidobacterium* spp. counts in the human milk, during the first week after delivery. *Benef Microbes*. 2019;10(2):155-63. doi: 10.3920/BM2018.0046

46. Grev J, Berg M, Soll R. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2018[cited 2021 Oct 7];12(12):CD012519. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012519.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD012519.pub2

47. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for Preterm Neonates-The Next Frontier. *Nutrients*[Internet]. 2018[cited 2021 Sep 18];10(7):871. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/7/871> doi: 10.3390/nu10070871

48. Aguilar-Toalá JE, García-Varela R, García HS, Mata-Haro V, Gonzalez-Cordova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Tech*. 2018;75:105-14. doi: 10.1016/j.tifs.2018.03.009

49. Pique N, Berlanga M, Minana-Galbis D. Health Benefits of Heat-Killed (Tyndallized) Probiotics: An Overview. *Int J Mol Sci*[Internet]. 2019[cited 2021 Sep 26];20(10):2534. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/10/2534>

**ЕСТЬ ЛИ БУДУЩЕЕ У ПРОБИОТИКОВ
В НЕОНАТОЛОГИИ?
(АНАЛИЗ ПОСЛЕДНИХ ДАННЫХ, ЧАСТЬ 3)**

Т.К. Знаменская, А.В. Воробьева

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии имени академика
Е.М. Лукьяновой
НАМН Украины»
(г.Киев, Украина)

Резюме. Вопрос целесообразности и эффективности использования пробиотиков у новорожденных остается дискуссионным. В мае 2020 года в журнале «Детская гастроэнтерология и питание» было опубликовано позиционное письмо Комитета по вопросам питания Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания и Рабочей группы Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания по пробиотикам и пребиотикам относительно использования пробиотиков у недоношенных детей. В третьей части литературного обзора продолжением знакомство с позиционным документом и результатами многих клинических рандомизированных контролируемых испытаний пробиотиков. Рассматриваются ответы на 6 клинических вопросов, поставленных рабочей группой Комитета для оценки целесообразности использования, путей введения, дозировки и продолжительности использования, а также эффективности и качества пробиотических препаратов. Доказано, что пробиотики в целом могут снизить уровень некротизирующего энтероколита, сепсиса и смертности у новорожденных. С другой стороны, все большее количество коммерческих продуктов, содержащих пробиотики, доступны с иногда неоптимальным качеством. Кроме того, большое количество отделений во всем мире регулярно предлагают пробиотические добавки как стандарт лечения, несмотря на отсутствие весомих доказательств. Кроме того, акцентировалось внимание на вопросах безопасности добавок пробиотиков для преждевременно рожденных детей. Гарантией качества пробиотического продукта является лишение штаммов пробиотиков трансфертных генов устойчивости к антибиотикам и возможность регулярно выявлять сепсис на фоне использования пробиотиков.

Ключевые слова: пробиотики; преждевременно рожденные дети; микробиом; бифидобактерии; лактобактерии.

**DO PROBIOTICS HAVE A FUTURE IN
NEONATOLOGY?
(ANALYSIS OF THE LATEST DATA. PART 3)**

T. K. Znamenska, O.V. Vorobiova

State Institution
“Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology named after academician
O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine”
(Kyiv, Ukraine)

Summary. The issue of feasibility and effectiveness of probiotics use in newborns is still discussable. A position letter of the Committee on nutrition of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) and the Working group of the ESPGHAN on probiotics and prebiotics issues was published in May 2020 in “Pediatric Gastroenterology and Nutrition” magazine as for the use of probiotics in premature newborns. The third part of the literature continues with the position paper and the results of many randomized controlled clinical trials of probiotics. The article considers the answers to 6 clinical questions posed by the working group of the Committee to assess the feasibility of use, routes of administration, dosage and duration of use, as well as the effectiveness and quality of probiotic drugs. It was proved that probiotics, in general, could decrease the level of necrotising enterocolitis, sepsis, and mortality. On the other hand, an increasing number of commercial products containing probiotics of non optimal quality are available. In addition, a large number of departments in the world regularly suggest probiotic supplements as a treatment standard despite the absence of any solid evidence. Moreover, the emphasis was placed on issues of safety of probiotic supplements for premature newborns. Guarantee of quality of probiotic product is deliverance of probiotic strains by transfer genes of resistance to antibiotics, the ability to regularly detect sepsis while using probiotics.

Keywords: Probiotics; Premature Newborns; Microbiome; Bifidobacteria; Lactobacilli.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України", завідувач відділу неонатології, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м. Київ, Україна)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

© Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова 2021

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна – член-кореспондент НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

© Т.К. Znamenska, O.V. Vorobiova 2021

Contact Information:

Tetiana Znamenska – DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)
E-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Надійшло до редакції 09.10.2021 р.
Підписано до друку 10.11.2021 р.

УДК:616.23/.24-007.17:616.24-008.331.1[]-
053.31-07-08
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.9

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ У НЕМОВЛЯТ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ: ПРИЧИНИ, ДІАГНОСТИКА

А.О. Меньшикова, Д.О. Добрянський

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, МОЗ України
(м. Львів, Україна)

Резюме. Бронхолегенева дисплазія (БЛД) є провідною хронічною патологією передчасно народжених дітей, яка змінює структуру легень та порушує розвиток легеневих судин. Найважливішим серцево-судинним ускладненням БЛД є розвиток легеневої гіпертензії, який діагностують у близько 25 % найтяжче хворих немовлят. Легенева гіпертензія, пов'язана з БЛД, виникає на тлі аномальної будови і зменшення кількості легеневих судин, що призводить до підвищення їх резистентності та розвитку правошлуночкової серцевої недостатності. Виникнення цього ускладнення погіршує прогноз виживання у дітей з БЛД, подовжує тривалість перебування у стаціонарі, негативно впливає на довгостроковий соматичний та неврологічний розвиток і збільшує частоту повторних госпіталізацій. Усе це обґрунтовує необхідність своєчасної діагностики та лікування легеневої гіпертензії у дітей з БЛД. У цьому огляді представлені нові дані щодо визначення, діагностики та лікування легеневої гіпертензії, пов'язаної з БЛД.

Ключові слова: легенева гіпертензія; бронхолегенева дисплазія; передчасно народжені немовлята.

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) залишається одним з найпоширеніших і найважливіших хронічних захворювань у передчасно народжених дітей. Покращення показників виживання недоношених немовлят з гестаційним віком < 28 тиж, які є основною групою ризику щодо розвитку БЛД, вплинуло на динаміку частоти цього захворювання, перешкоджаючи її суттєвому зниженню останніми роками [1,2]. Водночас, захворюваність на БЛД у цій популяції новонароджених дітей найвищого перинатального ризику може коливатися у межах від 10% до 89% [3]. Окрім респіраторних проблем, у немовлят з БЛД спостерігаються серцево-судинні ускладнення, серед яких найбільш поширеним є легенева гіпертензія (ЛГ) [4].

Патогенез та чинники ризику ЛГ

Із зміною стандартів надання допомоги передчасно народженим дітям була описана «нова» БЛД, виникнення якої пов'язували насамперед з порушеннями процесів формування альвеол («альвеоляризації») і судин («васкуляризації») [5]. Немовлята з БЛД мають вищий ризик щодо виникнення артеріальної ЛГ внаслідок порушення розвитку судин, що і є основною причиною підвищеного артеріального тиску у легенях [2]. Порушений ангиогенез у поєднанні зі зміненою реактивністю легеневих судин можуть підвищувати їх резистентність і запускати розвиток ЛГ [6]. Зменшення загальної площі альвеолярно-капілярної поверхні у передчасно народжених немовлят з БЛД погіршує газообмін, збільшує потребу тривалої кисневої терапії та вентиляційної підтримки, підсилює гіпоксемію під час гострих респіраторних інфекцій та фізичних навантажень і також може підвищувати ризик виникнення цього ускладнення [7]. Водночас, точні механізми розвитку ЛГ в немовлят з БЛД залишаються невідомими. Вони, ймовірно, також включають активацію реакцій запалення та порушення функції ендотелію, які підтримуються альвеолярною гіпоксією. У старших дітей з БЛД прогресуван-

ня дихальної недостатності, гіпоксія і порушена легенева перфузія підсилюють ЛГ, що негативно впливає на прогноз виживання [8].

Частота ЛГ у дітей з помірною і тяжкою БЛД становить близько 25 % [8]. За даними мета-аналізу Chen та співавт. [4] ризик розвитку ЛГ у немовлят з цим захворюванням підвищується за наявності прееклампсії, маловоддя, затримки внутрішньоутробного розвитку, а також у разі тяжкого перебігу захворювання або виникнення сепсису. Підвищують ймовірність формування ЛГ менша маса тіла при народженні та персистенція відкритої артеріальної протоки [9], а також розвиток у дітей з БЛД вентилятор-асоційованої пневмонії [10]. За наявності ознак ранньої (на 7 добу життя) ЛГ зростає ризик формування БЛД та пізньої ЛГ [11]. Раннє захворювання легеневих судин у поєднанні з потребою у ШВЛ на 7-й день життя є достовірним прогностичним чинником пізньої респіраторної захворюваності [12]. Ці дані підтверджують, що ранні аномальний розвиток або захворювання легеневих судин передують формуванню БЛД та підвищують ймовірність не лише пізньої ЛГ, але і довгострокової респіраторної захворюваності [11,12].

Клінічні наслідки ЛГ

ЛГ, пов'язана з БЛД, виникає на тлі порушень альвеолярної дифузії, аномальної будови і зменшення кількості легеневих судин, оскільки зазначені зміни спричинюють підвищення їх резистентності і розвиток правошлуночкової серцевої недостатності. Діти з БЛД, в яких розвинулась ЛГ, мають вищий ризик ранньої смертності та гірший віддалений прогноз щодо здоров'я і розвитку [8,13]. Майже половина дітей з БЛД помирають упродовж 2-х років від моменту встановлення діагнозу ЛГ [14]. Окрім підвищення ризику смерті, наявність цього ускладнення подовжує загальну тривалість перебування у стаціонарі, тривалість ШВЛ й оксигенотерапії, підвищує ймовірність виникнення додаткових проблем з годуванням,

частоту трахеостомій і повторних госпіталізацій, а також негативно впливає на довгостроковий соматичний та когнітивний розвиток [4,8,9].

У ретроспективному дослідженні було встановлено, що у скоригованому віці 18-22 міс. діти з БЛД, ускладненою ЛГ, мали затримку фізичного, моторного і когнітивного розвитку, а також розвитку мови. Додаткове порівняння підгруп дітей з тяжкою БЛД залежно від розвитку ЛГ засвідчило, що у дітей з ЛГ після виписки зі стаціонару достовірно частіше виявлялись відставання у когнітивному розвитку та затримка фізичного розвитку, однак, на відміну від початкових загальних даних відмінностей у розвитку мови та моторному розвитку не було встановлено. Це ще раз підтверджує вплив тяжкості БЛД на довгостроковий неврологічний прогноз немовлят, а також важливість ЛГ як додаткового чиннику ризику щодо порушення когнітивного розвитку дітей з тяжкою БЛД. Тому під час катамнестичного спостереження за передчасно народженими дітьми з БЛД, ускладненою ЛГ, слід особливо уважно оцінювати їх неврологічний і фізичний розвиток [15].

Діагностика ЛГ

Усі передчасно народжені немовлята, в яких починає формуватися БЛД, є у групі ризику щодо розвитку ЛГ. Ця проблема може виявлятися до встановлення діагнозу БЛД або, за умови ранньої появи, бути чинником ризику хронічного захворювання легень. Ехокардіографічне обстеження (ЕхоКГ) є основним скринінговим методом діагностики ЛГ, яка переважно не має специфічних клінічних ознак [8,16]. Водночас, в окремих випадках наявність цього ускладнення можливо пропустити, якщо використовувати для діагностики лише ЕхоКГ. Тим не менше, остання є найкращим неінвазивним методом діагностики ЛГ у немовлят з БЛД [16]. Скринінгове ЕхоКГ обстеження рекомендовано передчасно народженим дітям з терміном гестації < 28 тиж., які мають тяжкі дихальні розлади, будь-якій дитині відразу після встановлення діагнозу БЛД, недоношеним дітям з помірною або тяжкою БЛД у постменструальному віці (ПМВ) 36 тиж та перед випискою із стаціонару, будь-яким немовлятам з тривалою кисневою залежністю, затримкою постнатального росту або незадовільною клінічною динамікою стану [17]. Також запропоновано здійснювати ЕхоКГ на 7 день життя передчасно народженим немовлятам, які мають ризик розвитку БЛД [17]. Важливою є диференційна діагностика ЛГ, пов'язаної з БЛД, з іншими інтерстиційними або паренхіматозними захворюваннями легень (наприклад, гіпоплазією легень, діафрагмальною грижею, легеневою лімфангіектазією, інтерстиційним легеневим глікогенозом, легеневим альвеолярним протеїнозом тощо), які можуть імітувати наявність БЛД або ЛГ у дітей з цим захворюванням, а також з природженими вадами серця, наявність яких може впливати на тактику лікування (напр., значний дефект міжшлуночкової перегородки часто є протипоказанням для застосування легеневих судинорозширювальних засобів) [8].

Згідно з рекомендацією Всесвітнього симпозиуму з ЛГ (2018) нижня межа нормального серед-

нього тиску у легеневій артерії (mPAP) становить 20 мм рт. ст. [18]. Цей показник був рекомендований для діагностики ЛГ у дітей, старших 3 міс [19]. Для встановлення діагнозу прекапілярної ЛГ, яка, зокрема, характеризує пацієнтів із захворюваннями легень, необхідно використовувати показники резистентності легеневих судин (PVR) ≥ 3 одиниць Вуда (WU), PAWP (тиск «заклинювання» у легеневій артерії) або LVEDP (кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку) ≤ 15 мм рт. ст., а також діастолічний TPG (транслегеневий градієнт тиску) ≥ 7 мм рт. ст. як додатковий критерій. Для діагностики ЛГ у дітей рекомендується застосовувати показник PVR, індексований до площі поверхні тіла (PVRI), який має становити ≥ 3 одиниць Вуда \times м² [17].

Враховуючи фізіологічні зміни кровообігу в новонароджених, для яких характерно початкове постнатальне підвищення з наступним зниженням тиску у правому шлуночку, зазначене значення mPAP стосується немовлят старших 3-х місячного віку. Водночас, рекомендації не уточнюють, який саме вік дитини має враховуватись, хронологічний чи скоригований. З огляду на ці особливості, важливо щоб дитиною з підозрюваним або підтвердженим діагнозом ЛГ у перші місяці життя займалась мультидисциплінарна команда, яка включає неонатологів, дитячих кардіологів і дитячих пульмонологів, які мають досвід лікування таких пацієнтів [8].

Систолічний тиск у легеневій артерії можливо визначити за допомогою швидкості регургітації на трикуспідальному клапані або швидкості шунтування крові через артеріальну протоку [20]. Вимірювання швидкості регургітації крові на трикуспідальному клапані (TRJV) є одним з найбільш вживаних методів оцінювання систолічного тиску у легеневій артерії. Пікова швидкість регургітації у легеневій артерії також дозволяє приблизно оцінити середній тиск у цій судині. Проте у багатьох немовлят трикуспідальна регургітація не є достатньою для точного доплерівського вимірювання її швидкості, і це не може бути надійним методом визначення тиску у правому шлуночку. Окрім цього, чинники, пов'язані з хронічним захворюванням легень, зокрема, розтягнення легень та зміна положення серця, можуть зменшувати точність вимірювання цього параметра [21].

У дослідженні, яке визначало наявність ранньої (на 7 добу життя) та пізньої (у 36 тиж ПМВ) ЛГ [11], автори оцінили можливість застосування різної кількості ехокардіографічних критеріїв для встановлення діагнозу ЛГ. Основними критеріями вважали: систолічний тиск у правому шлуночку (RVSP) більше 40 мм рт. ст., який визначали за формулою: $TRJV2 \times 4$; RVSP/системний систолічний тиск більше 0,5; будь-який серцевий шунт із двобічним або право-лівим скидом або будь-який ступінь сплюснення міжшлуночкової перегородки. Також використовувались два варіанти альтернативних критеріїв: у першому не враховувалось легке сплюснення міжшлуночкової перегородки, у другому – будь-яке сплюснення міжшлуночкової перегородки. За умови застосування більшої кількості ознак, а саме будь-чого з основних критеріїв, частота встановлення ЛГ зростала. Зокре-

ма, сплюснення міжшлуночкової перегородки, а також розширення правого шлуночка, яке не було включено до критеріїв ЛГ, у віці 7 днів мали найвищу прогностичну цінність щодо розвитку БЛД та пізньої ЛГ у передчасно народжених дітей. Ці дані можуть свідчити за те, що підвищення тиску у легеневій артерії на 7 добу життя пов'язано з ризиком пізньої ЛГ. Також було встановлено, що використання швидкості трикуспідальної регургітації для адекватної оцінки систолічного тиску у правому шлуночку є обмеженим, оскільки трикуспідальна регургітація виявлялась тільки у 8,7 % ехокардіограм [11]. Немає однозначних рекомендацій і щодо застосування сплюснення міжшлуночкової перегородки як діагностичної ознаки ЛГ у клінічній практиці, оскільки його визначення є суб'єктивним та може істотно відрізнятись у різних дослідників.

ЕхоКГ є важливою не лише для встановлення діагнозу, але може допомогти в оцінці тяжкості ЛГ, є ефективним інструментом моніторингу ефективності лікування, а також виключення ціанотичних або критичних природжених вад серця [19,20].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) та комп'ютерна томографія (КТ) стали важливими неінвазивними візуальними методами діагностики патології легень і серцево-судинної системи у разі підозрюваної або підтвердженої ЛГ. За допомогою МРТ можна оцінити легеневий і системний кровоплин, перфузію у легенях, діаметр легеневої артерії й аорти, функцію обох шлуночків, а також особливості міокарда. КТ є важливим методом діагностики ураження паренхіми легень, вияв-

лення тромбоемболій та аномалії розвитку судин, з чим може бути пов'язаний розвиток ЛГ. Водночас, необхідно зважати на значні ризики застосування у пацієнтів з ЛГ седативних ліків і наркозу, оцінюючи потенційну користь отриманої під час обстеження інформації та її впливу на лікування конкретного пацієнта [8].

Катетеризація серця залишається золотим стандартом встановлення діагнозу та природи ЛГ [19]. Водночас, ця процедура лише зрідка є необхідною для встановлення діагнозу ЛГ у дітей з БЛД на ранніх стадіях захворювання. Катетеризація серця з гострим вазореактивним тестом рекомендована в педіатричній практиці перед призначенням легеневої судинорозширювальної терапії. Винятком є ситуації, в яких ризики, пов'язані з виконанням процедури, є більшими, ніж переваги [8]. Зокрема, ранній вік є одним з провідних чинників ризику виникнення ускладнень під час катетеризації серця [19]. Гемодинамічна нестабільність у передчасно народжених дітей або дані за наявність системної васкулопатії можуть бути протипоказаннями для такого втручання. Водночас, потребу катетеризації серця слід розглядати перед використанням другої ланки терапії ЛГ (призначення антагоністів рецепторів ендотеліну), якщо є негативна динаміка стану дитини, незважаючи на подвійну терапію або незадовільна відповідь на лікування у немовлят із скоригованим віком > 3 міс (рис. 1). Додатковими показаннями до цього втручання можуть бути підозра на наявність судинних аномалій, ознаки нетипової відповіді на терапію та затримка розвитку [8].

Таблиця 1

Діагностичні ехокардіографічні критерії ЛГ та її тяжкості [21]

Діагностичні ехокардіографічні критерії ЛГ та її тяжкості [21]	Ознаки
Відсутня	<ul style="list-style-type: none"> Систолічний тиск у ПШ < 1/3 системного тиску за градієнтом регургітації на тристулковому клапані Міжшлуночкова перегородка заокруглена і зміщена у ЛШ Відсутня гіпертрофія ПШ Нормальні розмір і функція ПШ Якщо є великий дефект міжшлуночкової перегородки або ВАП, то градієнти мають бути <1/3 системного тиску у ПШ (тиск в аорті - градієнт = тиск в легеневій артерії)
Легка	<ul style="list-style-type: none"> Систолічний тиск у ПШ дорівнює 1/3-1/2 системного тиску Сплюснення міжшлуночкової перегородки під час систоли Легка гіпертрофія та дилатація ПШ Функція правого шлуночка може бути у межах норми
Середньої тяжкості	<ul style="list-style-type: none"> Систолічний тиск у ПШ дорівнює 1/3-1/2 системного тиску Сплюснена міжшлуночкова перегородка або її пізніе задне систолічне зміщення Помірна гіпертрофія та дилатація ПШ Можливе зниження функції ПШ
Тяжка	<ul style="list-style-type: none"> Систолічний тиск у ПШ > 2/3 системного тиску За наявності шунту скид є право-лівим Пансistolічне задне зміщення перегородки Значна гіпертрофія та дилатація ПШ Функція ПШ знижена "Низькошвидкісне" шунтування крові через артеріальну протоку або дефект міжшлуночкової перегородки

Примітки. Розширене праве передсердя, шунт справа наліво між передсерддями, задній вигин міжпередсердної перегородки, розширена нижня порожниста вена та розширений коронарний синус також свідчать за гіпертензію у правому передсерді та діастолічну дисфункцію ПШ. 1 – розмір, гіпертрофія та функція ПШ залежатимуть від тривалості ЛГ, і їх не слід застосовувати для визначення тиску у ПШ, а використовувати як додаткові дані.

Абревіатури. ЛГ – легенева гіпертензія; ПШ – правий шлуночок; ЛШ – лівий шлуночок; ВАП – відкрита артеріальна протока

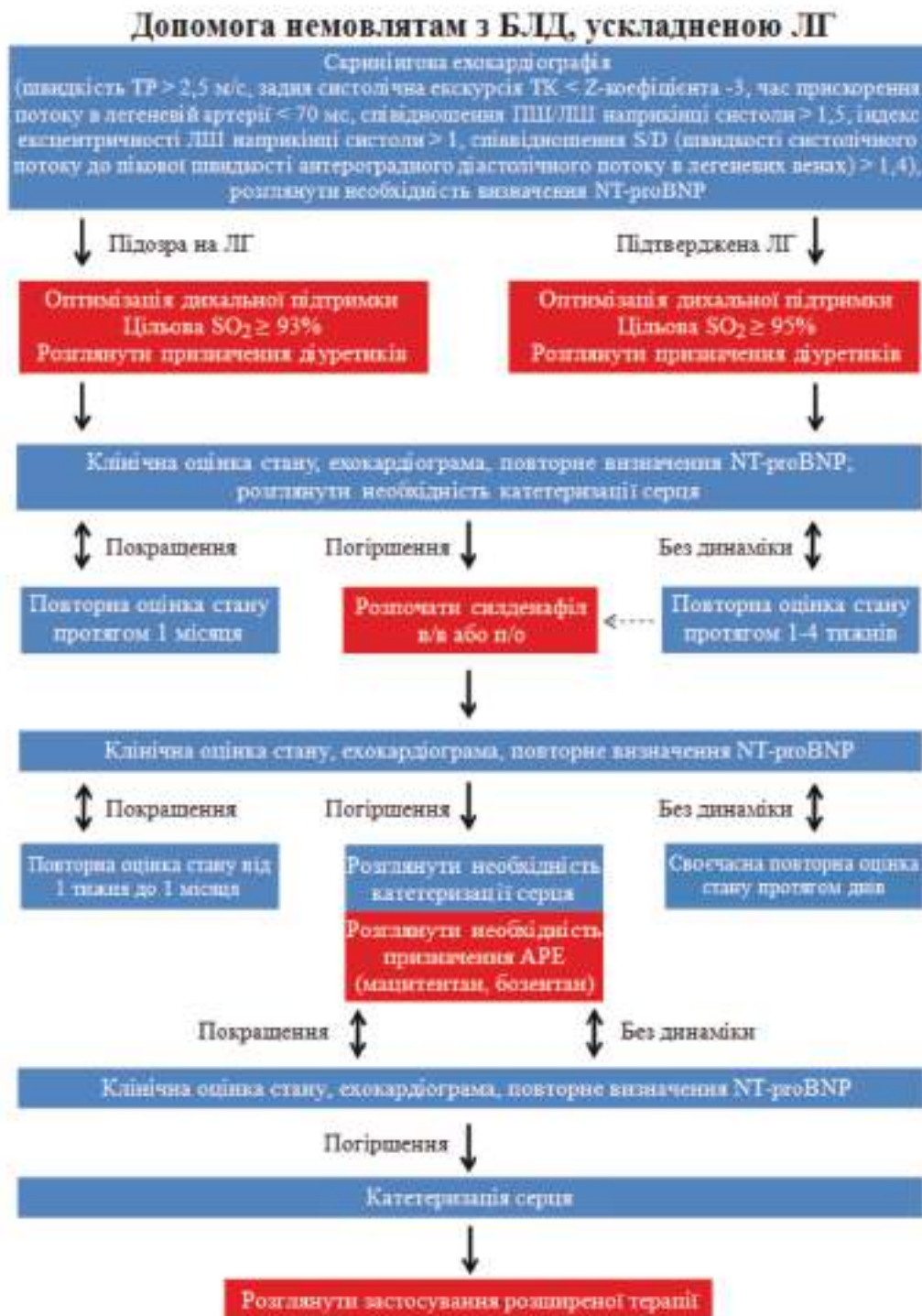


Рисунок 1. Допомога немовлятам з БЛД, ускладненою ЛГ [8].

Примітки: ЛГ – легенева гіпертензія; TR – трикуспідальна регургітація; TK – трикуспідальне кільце; ПШ – правий шлуночок; ЛШ – лівий шлуночок; АРЕ – антагоністи рецепторів ендотеліну.

Для діагностики ЛГ також запропоновано використовувати декілька біохімічних біомаркерів. Зокрема, два з них мають прогностичне значення за наявності ЛГ у дітей: N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону (В-типу) (NT-proBNP) та сечова кислота [19]. NT-proBNP є неактивним фрагментом, який відщеплюється від білка proBNP, але є більш стабільним у сироватці крові і має довший період напіввиведення, ніж BNP [22]. Встановлено достовірно вищі рівні сироваткового NT-proBNP у дітей з БЛД, яка ускладнилась роз-

витком ЛГ порівняно з дітьми, які не мали цього ускладнення [23]. Існує зворотний кореляційний зв'язок між сироватковими рівнями NT-proBNP і виживанням дітей з ЛГ, і тому відповідні показники можна використати для визначення ризиків у цій популяції, а також віддаленого прогнозу [24,25]. Визначення динаміки сироваткової концентрації NT-proBNP у поєднанні з ЕхоКГ є корисним для оцінки розвитку захворювання та відповіді на лікування [8]. У ретроспективному когортному дослідженні був визначений вірогід-

ний зв'язок між рівнями натрійуретичного пептиду В-типу (BNP) і смертністю дітей з екстремально малою масою тіла при народженні, які мали ЛГ, пов'язану з БЛД [26]. Водночас, вміст NT-proBNP у крові новонароджених фізіологічно змінюється, залежить від постнатального та гестаційного віку, а тому визначення цього показника може мати обмежене значення у встановленні раннього діагнозу і визначенні тяжкості ЛГ [8].

Лікування

Основні рекомендації щодо лікування ЛГ у дітей з БЛД такі:

1. Підтримувати предуктальну сатурацію у межах 91-95 %, застосовуючи кисневу терапію або дихальну підтримку [17].

2. Усі немовлята з підозрою на ЛГ або підтвердженою ЛГ повинні знаходитись під ретельним спостереженням, яке включає визначення пре- і постдуктальної сатурації, ехокардіографію (спочатку 1 раз на тиждень, потім 1-2 рази на місяць) та лабораторне обстеження (NT-proBNP) залежно від тяжкості захворювання [17].

3. Передбачити потребу лікувати стійку ЛГ у немовлят з БЛД, в яких забезпечено оптимальне лікування первинних захворювань дихальної та серцевої системи. Фармакологічну терапію слід розпочинати у пацієнтів з ознаками значного підвищення опору легневих судин і недостатністю правого шлуночка (помірна гіпертрофія або дисфункція), не пов'язаною з хворобою лівих відділів серця або стенозом легневих вен [21].

4. Застосування інгаляційного оксиду азоту показано за наявності гострого критичного стану. Після стабілізації стану пацієнта необхідно відлучати від цієї терапії, можливо, за допомогою внутрішньовенного введення силденафілу. Останнє втручання може бути також показаним тяжкохворим пацієнтам, особливо якщо відповідь на інгаляцію оксиду азоту була незадовільною [17,21].

5. Внутрішнє застосування силденафілу є показаним для лікування ЛГ у дітей з БЛД, особливо за відсутності інгаляційного оксиду азоту [17].

6. Може бути доцільним внутрішньовенне введення простагліцину або простагліцинів в окремий центральний катетер, а також інгаляційне застосування ілопростолу або епопростолу [17].

7. Вирішення щодо відбору пацієнтів, початку лікування та зміни специфічної терапії ЛГ здійснюють залежно від тяжкості захворювання, пере-

носимості препарату, а також його наявності і вартості після консультації зі спеціалістом з ЛГ [21].

8. У немовлят з тяжкою формою БЛД та ЛГ, або без цього ускладнення, важливим є обережне застосування рідини, а також можливе призначення діуретиків (гідрохлоротіазиду або спіронолактону), якщо переднавантаження на серце є достатнім [17].

Лише два препарати схвалено Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для лікування дітей з ЛГ. Це – силденафіл (якщо маса тіла дитини ≥ 8 кг, вік > 1 року) та бозентан (вік > 1 року). Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) для тривалого застосування у дітей з ЛГ старших 3 років схвалено бозентан. Проте, обидва препарати стандартно використовують для невідкладного і тривалого лікування немовлят з БЛД, ускладненої ЛГ [8]. Покращення гемодинаміки та зниження смертності немовлят з БЛД, ускладненої ЛГ, на фоні застосування силденафілу або бозентану продемонстровано у серії клінічних випадків [27]. Можливість й ефективність корекції ЛГ насамперед залежить від лікування основного захворювання, проте, доцільно також враховувати позитивний вплив на перебіг ЛГ у дітей з БЛД фармакологічних препаратів, спрямованих на патогенетичну терапію цього ускладнення.

Таким чином, розвиток ЛГ є одним з найтяжчих ускладнень БЛД, яке значно впливає на результати лікування. Важливими є своєчасна діагностика та лікування цієї патології, а також безперервний моніторинг стану дитини на фоні захворювання. Провідним методом діагностики ЛГ є ЕхоКГ, використання якого доцільно поєднувати з додатковим визначенням сироваткових біомаркерів, зокрема NT-proBNP, для кращої оцінки динаміки захворювання й ефективності лікування. Катетеризація серця є золотим стандартом діагностики ЛГ, але лише зрідка необхідна для встановлення діагнозу ЛГ у дітей з БЛД. Застосовувати цю процедуру рекомендують перед призначенням легеневої судинорозширювальної терапії. Оптимальні підходи до медикаментозного лікування ЛГ у немовлят з БЛД, а також його вплив на перебіг захворювання потребують додаткового вивчення. Препаратом вибору в наших умовах залишається силденафіл, призначення якого загалом рекомендують для початкового лікування ЛГ в педіатричній практиці.

Література

1. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med.* 2018;16(1):36. doi:10.1186/s12967-018-1417-7
2. Javaid A, Morris I. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Child Health.* 2018;28(1):22-7. doi: 10.1016/j.paed.2017.10.004
3. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(11):1721-31. doi: 10.1080/14767058.2019.1646240
4. Chen Y, Zhang D, Li Y, Yan A, Wang X, Hu X, et al. Risk factors and outcomes of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Front Pediatr [Internet].* 2021[cited 2021 Sep 9];9:695610. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.695610/full> doi: 10.3389/fped.2021.695610
5. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* 1999;46(6):641-3. doi:10.1203/00006450-199912000-00007
6. Paepe ME, Mao Q, Powell J, Rubin SE, DeKoninck P, Appel N, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(2):204-11. doi: 10.1164/rccm.200506-927OC
7. Balinotti JE, Chakr VC, Tiller C, Kimmel R, Coates C, Kisling J, et al. Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(10):1093-7. doi: 10.1164/rccm.200908-1190OC

8. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2021;89(3):446-55. doi:10.1038/s41390-020-0993-4
9. Sun J, Weng B, Zhang X, Chu X, Cai C. Risk factors and clinical characteristics for bronchopulmonary dysplasia associated pulmonary hypertension in very-low-birth-weight infants. *BMC Cardiovasc Disord*[Internet]. 2021[cited 2021 Aug 14];21(1):514. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-021-02330-w> doi: 10.1186/s12872-021-02330-w
10. Vayaltrikkovil S, Vorhies E, Stritzke A, Bashir RA, Mohammad K, Kamaluddeen M, et al. Prospective study of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(2):171-8. doi: 10.1002/ppul.24211
11. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JI, Kinsella JP, Baker CD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(1):87-95. doi: 10.1164/rccm.201409-1594OC
12. Mourani PM, Mandell EW, Meier M, Younoszai A, Brinton J, Wagner BD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants is associated with late respiratory outcomes in childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(8):1020-7. doi: 10.1164/rccm.201803-0428OC
13. Altit G, Bhombal S, Feinstein J, Hopper RK, Tacy TA. Diminished right ventricular function at diagnosis of pulmonary hypertension is associated with mortality in bronchopulmonary dysplasia. *Pulm Circ*[Internet]. 2019[cited 2021 Sep 14];9(3):2045894019878598. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045894019878598?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed doi: 10.1177/2045894019878598
14. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics.* 2007;120(6):1260-9. doi: 10.1542/peds.2007-0971
15. Choi EK, Shin SH, Kim E-K, Kim H-S. Developmental outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension at 18–24 months of corrected age. *BMC Pediatr*[Internet]. 2019[cited 2021 Sep 25];19(1):26. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-019-1400-3> doi: 10.1186/s12887-019-1400-3
16. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2016;181:12-28. doi:10.1016/j.jpeds.2016.10.082
17. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(9):879-901. doi: 10.1016/j.healun.2019.06.022
18. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*[Internet]. 2019[cited 2021 Aug 23];53(1):1801913. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801913.long> doi: 10.1183/13993003.01913-2018
19. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*[Internet]. 2019[cited 2021 Aug 2];53(1):1801916. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801916.long> doi: 10.1183/13993003.01916-2018
20. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol.* 2021;48(3):595-618. doi: 10.1016/j.clp.2021.05.009
21. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, Hopper RK. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*[Internet]. 2017[cited 2021 Sep 15];188:24-34.e1. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(17\)30650-9/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(17)30650-9/fulltext) doi: 10.1016/j.peds.2017.05.029
22. Zhou L, Xiaowen X, Wang L, Chen X, Zhu J, Xia H. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide as a biomarker of bronchopulmonary dysplasia or death in preterm infants: a retrospective cohort analysis. *Front Pediatr.* 2019[cited 2021 Aug 14];7:166. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00166/full> doi: 10.3389/fped.2019.00166
23. Montgomery AM, Bazyz-Asaad A, Asnes JD, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Weismann CG. Biochemical screening for pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2016;109(3):190-4. doi: 10.1159/000442043
24. Ten Kate CA, Tibboel D, Kraemer D. B-type natriuretic peptide as a parameter for pulmonary hypertension in children. A systematic review. *Eur J Pediatr.* 2015;174(10):1267-75. doi: 10.1007/s00431-015-2619-0
25. Ploegstra MJ, Zijlstra WM, Douwes JM, Hillege HL, Berger RM. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;184:198-207. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.038
26. Cuna A, Kandasamy J, Sims B. B-type natriuretic peptide and mortality in extremely low birth weight infants with pulmonary hypertension: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr*[Internet]. 2014[cited 2021 Oct 6];14:68. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-14-68> doi: 10.1186/1471-2431-14-68
27. Kadmon G, Schiller O, Dagan T, Bruckheimer E, Birk E, Schonfeld T. Pulmonary hypertension specific treatment in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology.* 2017;52(2):77-83. doi: 10.1002/ppul.23508

**ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У МЛАДЕНЦЕВ
С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ: ПРИЧИНЫ,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

А.А. Меньшикова, Д.А. Добрянский

**Львовский национальный медицинский
университет имени Данила Галицкого,
МЗ Украины (г. Львов, Украина)**

Резюме. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является ведущей хронической патологией преждевременно рожденных детей, которая изменяет структуру легких и нарушает развитие легочных сосудов. Важнейшим сердечно-сосудистым осложнением БЛД является развитие легочной гипертензии, которое диагностируют у около 25% наиболее тяжело больных младенцев.

**PULMONARY HYPERTENSION IN INFANTS WITH
BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: CAUSES,
DIAGNOSIS, TREATMENT**

A.O. Menshykova, D.O. Dobryansky

**Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Ministry of Health of Ukraine
(Lviv, Ukraine)**

Summary. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a leading chronic pathology of premature infants, which changes the structure of the lungs and disrupts the development of pulmonary vessels. The most important cardiovascular complication of BPD is the development of pulmonary hypertension, which is diagnosed in about 25% of severely ill infants. Pulmonary hypertension associated

Легочная гипертензия, связанная с БЛД, возникает на фоне аномального строения и уменьшения количества легочных сосудов, что приводит к повышению их резистентности и развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. Возникновение этого осложнения ухудшает прогноз выживания у детей с БЛД, продлевает продолжительность пребывания в стационаре, отрицательно сказывается на долгосрочном соматическом и неврологическом развитии и увеличивает частоту повторных госпитализаций. Все это обосновывает необходимость своевременной диагностики и лечения легочной гипертензии у детей с БЛД. В этом обзоре представлены новые данные по определению, диагностике и лечению легочной гипертензии, связанной с БЛД.

Ключевые слова: легочная гипертензия; бронхолегочная дисплазия; преждевременно рожденные младенцы.

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

Researcher ID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

Контактная информация:

Добрянский Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии №2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины (г. Львов, Украина).

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

Researcher ID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

with BPD develops due to lung vascular abnormalities and remodeling of the pulmonary vasculature, both of which lead to an increase in vascular resistance and the development of right ventricular heart failure. The occurrence of this complication worsens the prognosis of survival in infants with BPD, prolongs the total duration of hospital stay, adversely affects long-term somatic and neurological development and increases the frequency of re-hospitalizations. All this justifies the need for timely diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in children with BPD. This review presents new data, for the definition, diagnosis, and treatment of pulmonary hypertension associated with BPD.

Keywords: Pulmonary Hypertension; Bronchopulmonary Dysplasia; Preterm Infants.

Contact Information:

Dmytro Dobryanskyi - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: dmytro_d@hotmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

Researcher ID: S-4134-2016

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

УДК: 616.8-009.11-009.7-039.13-07-08-053.2(048.8)
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.10

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД ДІАГНОСТИКИ І ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО БОЛЮ У ДІТЕЙ З ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Н.В. Орлова, О.О. Різа

Харківський національний медичний університет
(м. Харків, Україна)

Резюме. В останні десятиліття в медичній науці все більше уваги приділяється діагностиці та вивчення механізмів болю в дитячій популяції. За даними експертів в області хронічного болю у дітей, вона зустрічається у 12 % всіх педіатричних пацієнтів, що негативно впливає на якість життя дітей і членів їх сімей. На сьогоднішній день особливо важливою проблемою в більшості країн світу є біль у дітей з паралітичними синдромами III - V рівня за градацією GMFCS. Близько 20 – 35 % дітей з паралітичними синдромами страждають від хронічного болю. Хоча існують засоби та знання про те, як лікувати біль, дитячий біль часто не визнається, ігнорується або навіть заперечується. Більше 50 % дітей з паралітичними синдромами страждають від помірного до тяжкого ступеню болю щодня і в декількох місцях тіла. Міжнародна асоціація вивчення болю (International Association for the Study of Pain, IASP) визначає біль як «неприємний чуттєвий та емоційний досвід, пов'язаний з реальним чи потенційним пошкодженням тканин або сприйманим пошкодженням тканин. Нездатність до вербальної комунікації не заперечує можливість того, що індивід відчуває біль та потребує відповідного знеболювального лікування. Біль завжди є суб'єктивним...». Визначення типу болю допомагає виявити його причину, яка може направляти вибір лікування. Основна причина болю у дітей включає в себе гострий ноцицептивний біль (тобто біль, що виникає в результаті активації периферичних нервових закінчень, включаючи соматичний і вісцеральний біль), невропатичний біль (тобто в результаті пошкодження або дисфункції соматосенсорної системи), психосоціально – духовно - емоційний біль. Хронічний біль є безперервним або періодичним болем, який триває довше за очікуваний нормальний період одужання. Хронічний біль також може виникати і зберігатися за відсутності визначеної патофізіології або медичного захворювання. Вираження болю залежить від віку дитини, когнітивного розвитку та соціокультурного контексту.

Ключові слова: діти; хронічний біль; паралітичні синдроми; добовий рівень вільного кортизолу.

В останні десятиліття в медичній науці все більше уваги приділяється діагностиці та вивчення механізмів болю в дитячій популяції. За даними експертів в області хронічного болю у дітей, вона зустрічається у 12 % всіх педіатричних пацієнтів, що негативно впливає на якість життя дітей і членів їх сімей. Особливо часто хронічний біль асоційований з інвалідністю [1, 2].

Дослідження поширеності болю серед дітей і підлітків, опубліковані англійською або французькою мовами в період з 1991 по 2009 рік, були визначені з використанням баз даних EMBASE, Medline, CINAHL і PsycINFO. З 185 опублікованих документів, підготовлених в результаті пошуку, 58 відповідали критеріям включення і були розглянуті, а 41 було включено в огляд. Показники поширеності значно варіювалися і були наступними: головний біль: 8 – 83 %; біль у животі: 4 – 53 %; біль у спині: 14 – 24 %; біль в опорно-руховому апараті: 4 – 40 %; множинний біль: 4 – 49 %; інші види болю: 5 – 88 %. Показники поширеності болю, як правило, були вищими у дівчаток і збільшувалися з віком для більшості типів болю [3].

Також в одному із Нідерландських досліджень вивчали поширеність болю у дітей віком від 0 до 18 років, а також взаємозв'язок із віковими, гендерними і больовими параметрами. Випадкова вибірка з 1300 дітей у віці від 0 до 3 років була взята з реєстру населення Роттердама, Нідерландів. В районі Роттердама було відібрано 27 початкових шкіл і 14 середніх шкіл для отримання репрезентативної вибірки з 5336 дітей у віці від 4 до 18 років. Залежно від віку дитини, анкета була або відправлена батькам (0 - 3 роки), або поширена в школі (4 - 18 років). З 6636 опитаних дітей 5424

(82 %) відповіли; частка відповідей варіювалася від 64 до 92 % залежно від віку особи і заповнених опитувальників. З респондентів 54 % відчували біль протягом попередніх 3 місяців. У цілому чверть респондентів повідомили про хронічний біль (повторюваний або постійний біль більше 3 місяців). Поширеність хронічного болю збільшувалася з віком і була значно вище для дівчаток ($p < 0,001$). У дівчаток помітно збільшилася кількість повідомлень про хронічний біль у віці від 12 до 14 років. Найбільш поширеними видами болю у дітей були болі в кінцівках, головний біль. Половина респондентів, які відчували біль, повідомили, що мали множинну біль, а третина хронічних хворих відчували частий і сильний біль. Інтенсивність болю була вище в рази хронічного болю ($p < 0,001$) і множинного болю ($p < 0,001$), а при хронічному болю інтенсивність була вище для дівчаток ($p < 0,001$). Ці результати показують, що хронічний біль є поширеною скаргою в дитинстві та підлітковому віці [4].

На сьогоднішній день особливо важливою проблемою в більшості країн світу є біль у дітей з паралітичними синдромами III - V рівня за градацією GMFCS [5 - 7]. Близько 20 – 35 % дітей з паралітичними синдромами страждають на хронічний біль. Хоча існують засоби та знання про те, як лікувати біль, дитяча біль часто не визнається, ігнорується або навіть заперечується [8].

Згідно з дослідженням, опублікованим Національним інститутом здоров'я США, яке включало обстеження 2777 дітей з паралітичними синдромами, народжених у період 2001 - 2012 років, «біль становила значну проблему у дітей та підлітків з паралітичними синдромами» [9]. Більше

50 % дітей з паралітичними синдромами страждають від помірного до тяжкого ступеню болю щодня і в декількох місцях тіла [10, 11].

Цікавим є дослідження 2011 - 2014 рр. щодо визначення болю у когорті дітей з порушеннями розвитку ($n = 544$), які відвідували амбулаторну клініку. Середній вік дітей становив 14 років, причому третина всіх дітей мала церебральний параліч. Разом із емоційними розладами (тривогою та депресією), дітям діагностували хронічний біль та навіть такий, який потребував лікування на третинному рівні медичної допомоги [12].

Міжнародна асоціація вивчення болю (International Association for the Study of Pain, IASP) визначає біль як «неприємний чуттєвий та емоційний досвід, пов'язаний з реальним чи потенційним пошкодженням тканин або сприятливим пошкодженням тканин [13]. Нездатність до вербальної комунікації не заперечує можливість того, що індивід відчуває біль та потребує відповідного знеболювального лікування. Біль завжди є суб'єктивною...». Визначення типу болю допомагає виявити причину, яка може обґрунтувати вибір лікування [14].

Основна причина болю у дітей включає в себе гострий ноцицептивний біль (тобто біль, що виникає в результаті активації периферичних нервових закінчень, включаючи соматичний і вісцеральний біль), невротичний біль (тобто в результаті пошкодження або дисфункції соматосенсорної системи), психосоціально – духовно – емоційний біль. Біль може виходити від одного, але частіше за все включає в себе комбінацію цих патофізіологічних станів [15].

Гострий біль починається раптово, відчувається відразу після ушкодження, є сильним за інтенсивністю, але зазвичай короткочасним. Він виникає внаслідок ушкодження тканин, що стимулює ноцицептори, та переважно зникає, коли ушкодження загоюється [16].

Хронічний біль є безперервним або періодичним болем, який триває довше за очікуваний нормальний період одужання. Хронічний біль може починатися як гострий біль та тривати довший період, або повертатися через стійкість несприятливих подразників, або повторятися при загостренні хвороби. Хронічний біль також може виникати і зберігатися за відсутності визначеної патофізіології або медичного захворювання [17].

Хронічний біль впливає на різні аспекти життя дитини та родини, такі як сон, емоційний стан, соціальні стосунки, розвиток і функціональний статус [18 - 20]. Він може бути викликаний: м'язовою спастикою, контрактурами, деформацією хребців, пролежнями або мацерацією шкіри, гіперсаливацією та/або гіперпродукцією бронхіального секрету, зондовим вигодуванням, трахеостомою, гастростомою, колостомою, судомами, ураженням центральної та периферичної нервової системи [21].

Вираження болю залежить від віку дитини, когнітивного розвитку та соціокультурного контексту. Важливим є звернути увагу на варіанти розвитку в будь-яких поведінкових проявах болю, а також використання інструментів оцінювання болю на основі когнітивної здатності дітей різно-

го віку для забезпечення адекватного контролю болю [22 - 26].

Батьки зазвичай можуть оцінювати біль та добре розуміють своїх дітей, але іноді переоцінюють або недооцінюють ситуацію. Насправді, дослідження показують, що те, як батьки або опікуни реагують на біль дитини, насправді може вплинути на стан дітей [27]. Відповідно до мета-аналізу 460 відповідних досліджень батьки дітей-інвалідів з хронічними захворюваннями показали від малого до помірного підвищення депресивних симптомів у порівнянні з батьками здорових дітей [28].

В іншому дослідженні 60 дітей у віці від 10 до 16 років дослідники дізналися, що ті пацієнти, у яких було менше сну до операції і чий біль перебільшували біль, відчували більш сильний біль через два тижні після процедури [29].

Майже 20 років тому були встановлені стандарти для лікарень по оцінці та лікування болю у всіх пацієнтів. Дослідження продовжують демонструвати мінливі тенденції у вимірі й ефективно-му лікуванню болю у дітей [30].

Для більш об'єктивної оцінки болю існують спеціальні методики, що враховують вік і здібності дитини [31, 32]. Для визначення інтенсивності болю використовують малюнки дітей, кольорові і цифрові шкали [33, 34].

Сучасна стратегія діагностики болю у дітей відображена на рис. 1.1 [35].

Діти з когнітивними порушеннями більш схильні до ризику відчувати біль. Було показано, що це педіатричне населення часто отримує неадекватне знеболення. Біль може бути дуже важко оцінити, особливо в певній підгрупі дітей з розумовими вадами або серйозними когнітивними порушеннями. Відповідно для подолання цього питання було запропоновано кілька інструментів оцінки болю в спостережних даних [36].

Однією із шкал, які широко використовуються при поведінкових больових спостереженнях у дітей з когнітивними порушеннями, є шкала FLACC. В одному із досліджень вивчалась надійність, обґрунтованість та корисність шкали для клінічних та дослідницьких цілей, а також внесення рекомендацій щодо належного використання даної шкали. Пошуком баз даних були MEDLINE, CINAHL, Embase, PsycINFO (з використанням платформ Ovid, PubMed і Ebscohost), Кохранівська база даних систематичних оглядів і Кохранівські контрольовані випробування, а також Google Scholar. Було включено 25 досліджень психометричних оцінок і 52 дослідження РКД. Чисельність, обставини і якість досліджень сильно різнилися. Існує достатньо даних для післяопераційної оцінки болю у немовлят і дітей. Деякі позитивні дані підтверджують психометрію шкали, яка використовується для оцінки післяопераційного болю у дітей з когнітивними порушеннями. Існують обмежені і суперечливі дані, що стосуються процедурної оцінки болю. Тому автори дійшли висновку, що недостатньо даних для використання шкали FLACC у всіх випадках і у всіх груп населення, до яких у даний час застосовується ця шкала і тому вона потребує більш ретельного вивчення для оцінки болю у дітей [33].

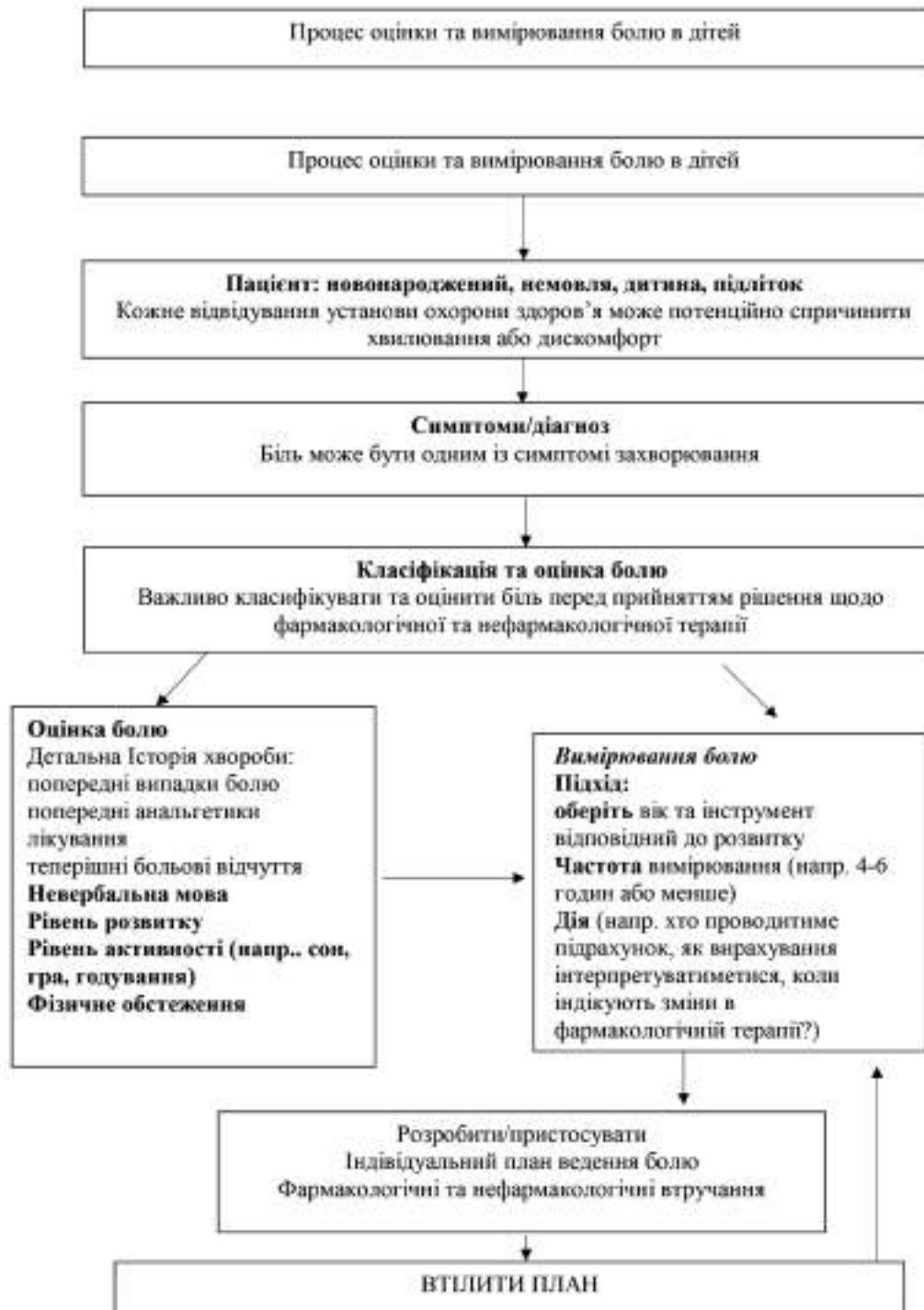


Рис.1.1 Алгоритм оцінки та вимірювання болю

Примітка. Зображення із Наставов ВООЗ щодо фармакологічного лікування стійкого болю у дітей із медичними захворюваннями [35]

Також дуже часто використовують шкалу NCCPC-R для вимірювання болю у дітей у віці від 3 до 18 років із розумовими вадами, які можуть говорити. Використання даної шкали в одному з досліджень показало, що шкала NCCPC-R може бути використана для лікування болю у дітей з розумовими вадами, показуючи хорошу кореляцію у порівнянні з іншими. А також використання даної шкали у повсякденному житті надало можливість для батьків/опікунів, які здійснюють догляд, визначати наявність/відсутність болю у дітей на основі балів, отриманих за допомогою анкети [37].

Низка досліджень щодо визначення добового рівня вільного кортизолу із сечею у дітей з паралітичними синдромами та хронічним болем у доступній літературі замала і результати отримані в них, досить суперечливі. Опубліковані дослідження продемонстрували зміни рівня кортизолу в біологічних рідинах (сліні, сечі, крові) також у волосся в дітей [38 - 40]. Дослідження стосуються різних вікових категорій та різних нозологічних форм і станів. Вивчено вміст сироваткового кортизолу у новонароджених. Рівень вільного кортизолу в сечі часто використовується в дитя-

чій пульмонології для інтерпретації супресивної дії інгаляційних кортикостероїдів і адреналової функції. Доведено, що денний рівень кортизолу сечі більш цінний для діагностики гіперкортицизму, а не гіпокортицизму [41].

Разом з тим, опубліковані дослідження, що пов'язували біль зі зміною рівня кортизолу, нечисленні. Вони також стосуються різних вибірок та різного типу болю. Доведено тривале підвищення базального рівня кортизолу слини у дітей, народжених передчасно, які зазнали процедурної болю [41]. Цікавою є робота Ellen W. Yeung et al. щодо тривалого вимірювання кортизолу і його порушеною регуляції у дітей, які мали жорстоке поводження, з клінічним боєм (фіброміалгією) і дистресом [42].

Регулювання стрес-реактивності за допомогою гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи є фундаментальним пріоритетом всіх організмів, а стресові реакції мають вирішальне значення не тільки для виживання, але також можуть мати фізичну шкоду [43].

Незважаючи на те, що вимір екскреції з сечею кортикостероїдів використовується для оцінки функції наднирників більше 50 років, частіше за все їх застосовують для діагностики синдрому Кушинга або раку надниркових залоз. Переваги методу визначення добової екскреції кортизолу із сечею перед сироватковим полягає в тому, що дає інтегрований індекс продукції стероїдів за 24 години, тоді як вимірювання кортизолу в сироватці дає інформацію тільки на певний момент часу. Тим більше, кортикотропін і кортизол секретуються дискретними імпульсами, внаслідок чого їх концентрація в плазмі крові періодично підвищується і падає. Екскреція кортизолу з сечею є результатом нормальної фільтрації вільного кортизолу в сироватці. Хоча рівень кортизолу в сечі становить менше одного відсотка кортизолу, який виділяється кожен день, це забезпечує достовірний показник його секреції [44, 45].

Крім того, рівень кортизолу в слині й сечі може більш точно відображати концентрацію вільного кортизолу в плазмі, цей метод не є інвазивним, що дуже важливо для дитячої популяції. Відповідно, Jung C et al. підтверджено, що кортизол в слині й сечі з високою точністю відображає концентрацію вільного кортизолу плазми крові [46].

Наступне спеціальне питання для обговорення варіації продукції кортизолу в різному віці. Реакція на стрес осі гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі широко варіює з віком, що пов'язано з процесами дозрівання наднирників, їх чутливістю до кортикотропіну [47]. Вважається, що в перипубертатному періоді реакції на стрес більш виражені, у порівнянні з дорослими, залежать від батьківської заботи і соціальної адаптації. У цьому відношенні обрана нами популяція дітей з паралітичними синдромами відрізняється від популяції здорових дітей як різним рівнем батьківського піклування, так і за зниженням соціалізації [48].

Сучасна стратегія лікування хронічного болю у дітей з паралітичними синдромами та неврологічними ураженнями визначена рекомендаціями ВООЗ 2016 року [35]. Для лікування хронічного болю використовують мультимодальну модель

аналгезії, а саме, широке застосування нефармакологічних методів поряд із фармакологічною терапією [49].

Дана модель аналгезії передбачає: психотерапію, терапію за допомогою гри, фізичну та окупативну терапію, музикотерапію, ароматерапію. Тому прийнято вважати, що кожний компонент мультимодальної аналгезії вгамовує біль [50].

Роль фізичної терапії у зменшенні хронічного болю у дітей з паралітичними синдромами полягає у подоланні спастичності й зниженні м'язового тону [51].

Індивідуальні фізичні методи лікування дітей з паралітичними синдромами підбирають залежно від віку, провідного патологічного синдрому в руховій сфері, ступеня рухових порушень (рівня GMFCS), наявності ускладнень основного патологічного стану (наприклад, епілептичних нападів або вторинних скелетних деформацій), наявності супутніх захворювань. Супутні захворювання та їх лікування варто також враховувати при виборі тактики реабілітації [52].

Хронічний біль має суттєвий вплив не тільки на особу, що його відчуває, але і його чи її сім'ю, громаду та суспільство в цілому. Це відбувається тому, що біль супроводжується іншими симптомами, такими як депресія, тривога та фізичні обмеження, а також соціальною ізоляцією для дітей та їхніх рідних. Адекватне зменшення та нівелювання болю на основі комплексного підходу, який враховує фармакологічний, фізичний, поведінковий і духовний аспекти, пропонує рішення, яке не тільки знімає біль, а й усуває інші проблеми [63].

Як показують дослідження, постійні проблеми з поведінкою і певні вимоги по догляду за дітьми є важливим фактором психологічного благополуччя батьків/опікунів - як прямо, так і опосередковано, через їх вплив на самосприйняття і функції сім'ї. Вимоги по догляду безпосередньо впливають як на психологічне, так і на фізичне здоров'я осіб, які здійснюють догляд дитини. Практичні повсякденні потреби дітей створюють проблеми для батьків [54].

Крім того, ще один вагомий аспект, який впливає на больовий синдром у дітей – це емоційний стан батьків/опікунів. Як показують дослідження, батьки дітей з паралітичними синдромами відчувають хронічний стрес внаслідок невиліковного захворювання у дитини, тому не лише оптимізація фізичного і психологічного здоров'я матерів задля керування стресом, але також їх залучення до активних вправ фізичної терапії, зменшує тривогу, надає впевненості та покращує емоційний стан [55].

Ці дані підтверджують вплив емоційного стану батьків безпосередньо у першу чергу на емоційний стан дитини. Стратегії оптимізації фізичного і психологічного здоров'я особи, яка здійснює догляд, включають підтримку для керування поведінкою і повсякденної функціональної активності, а також методи керування стресом [56]. Тому потрібно пам'ятати про те, що дитина з хронічним боєм і його сім'я перебувають у постійній психоемоційній напрузі і особливо потребують підтримки і готовності надати професійну допомогу з боку психолога [57].

В одному із досліджень було розглянуто діа-

гностику і лікування хронічного болю у дітей і створено спеціальну карту, яка містила рецепти терапії, рекомендації до відповідних вправ і змінні, які можуть вплинути на тяжкість болю. Автори підкреслюють важливість щодо використання комплексного підходу в управлінні хронічного болю у дітей, включаючи програми реабілітації болю в педіатрії. Нарешті, вони наголошують на психологічних чинниках і втручань для лікування хронічного болю відносно дітей та їх родин [58].

У Бельгійському дослідженні наводиться приклад впровадження комплексного підходу і описуються різні переваги, які він пропонує. Наприклад, використовується рання багатоаспектна діагностика хронічного болю і швидкий початок рекомендованої терапії на основі індивідуального плану лікування. Пацієнт отримує безперервний догляд, відповідно полегшення болю супроводжується покращенням фізичного стану, якості життя і зниженням емоційного стресу. Інша перевага була у зниженні депресії в батьків дітей з хронічним болем за рахунок покращення фізичного стану [59].

Мультимодальне знеболювання є корисним методом лікування хронічного болю, як зазначає Takahashi N. Дані по 23 пацієнтам були проаналізовані до і відразу після використання мультимодальної моделі. Статистично значні покращення були помічені у дітей із хронічним болем. Дана модель лікування болю може підвищити здатність

дитини справлятися з хронічним болем, що сприяє поліпшенню якості життя [60].

В якості висновку можна зазначити, що огляд доступних літературних джерел показує існування труднощів щодо діагностики та оцінки хронічного болю у дітей з паралітичними синдромами, проблеми визначення добового рівня кортизолу із сечею для визначення функції надниркової залози, лікування хронічного болю, а саме, вибору підходу лікування болю, а також визначення психоемоційного стану батьків та їхніх дітей, які мають паралітичні синдроми та хронічний біль до та під час проведення реабілітаційних заходів.

У зв'язку з викладеним, вважаємо за доцільне спрямувати подальші власні дослідження на оцінювання й управління болем у практиці педіатричної допомоги, зокрема визначення рівня добового кортизолу із сечею та вивчення його траєкторії у дітей з паралітичними синдромами і хронічним болем; використання мультимодальної моделі анальгезії, що надасть змогу покращити якість життя дітей з паралітичними синдромами та хронічним болем, надати допомогу сім'ям із зазначеною категорією дітей.

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

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain*. 2016;17(9):T10-T20. doi: 10.1016/j.jpain.2015.08.010 дуль
2. Dworkin RH, Bruehl S, Fillingim RB, Loeser JD, Terman GW, Turk DC. Multidimensional Diagnostic Criteria for Chronic Pain: Introduction to the ACTTION—American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT). *J Pain*. 2016;17(9):T1-T9. doi: 10.1016/j.jpain.2016.02.010
3. King S, Chambers CT, Huguet A, MacNevin RC, McGrath PJ, Parker L, et al. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain*. 2011;152(12):2729-38. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.016
4. Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AAJM, Hunfeld JAM, Bohnen AM, van Suijlekom-Smit LWA, Passchier J, et al. Pain in children and adolescents: a common experience. *Pain*. 2000;87(1):51-8. doi: 10.1016/S0304-3959(00)00269-4
5. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol*[Internet]. 1997[cited 2021 Sep 5];39:214-23. Available from: <https://depts.washington.edu/dbpeds/Screening%20Tools/GMFCS-ER.pdf>
6. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214-23. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x
7. Козьявкін ВІ, Качмар ОО, Волошин ТБ. Система класифікації великих моторних функцій у дітей з церебральним паралічем. Розширена та уточнена версія. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 2012;2(3):74-82.
8. Friedrichsdorf SJ, Jordano J, Desai Dakoji K, Warmuth A, Daughtry C, Schulz CA. Chronic Pain in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment of Primary Pain Disorders in Head, Abdomen, Muscles and Joints. *Children* (Basel). 2016;3(4):42. doi: 10.3390/children3040042
9. Alriksson-Schmidt A, Hagglund G. Pain in children and adolescents with cerebral palsy: a population-based registry study. *Acta Paediatr*. 2016;105(6):665-70. doi: 10.1111/apa.13368
10. Doralp S, Bartlett DJ. The prevalence, distribution, and effect of pain among adolescents with cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther*. 2010;22(1):26-33. doi: 10.1097/PEP.0b013e3181ccbabb
11. Parkinson KN, Gibson L, Dickinson HO, Colver AF. Pain in children with cerebral palsy: a cross-sectional multicentre European study. *Acta Paediatr*. 2010;99(3):446-51. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01626.x
12. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 2008;137(3):473-7. doi: 10.1016/j.pain.2008.04.025
13. Haanpää M, Treede F-D. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *IASP Clinical Updates*; 2010;18:1-6.
14. Walco GA, Dworkin RH, Krane EJ, LeBel AA, Treede RD. Neuropathic pain in children: special considerations. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(3):33-41. doi: 10.4065/mcp.2009.0647
15. Mathews L. Pain in Children: neglected, unaddressed and mismanaged. *Indian J Palliat Care*. 2011;17:70-3. doi: 10.4103/0973-1075.76247
16. Kingsnorth S, Orava T, Provvidenza C, Adler E, Ami N, Gresley-Jones T, et al. Chronic Pain Assessment Tools for Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Pediatrics*[Internet]. 2015 [2021 Oct 2];136(4):e947-60. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/136/4/e947/73881/Chronic-Pain-Assessment-Tools-for-Cerebral-Palsy-A?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2015-0273
17. Hechler T, Kanstrup M, Holley AL, Simons LE, Wicksell R, Hirschfeld G, et al. Systematic Review on Intensive Interdisciplinary Pain Treatment of Children With Chronic Pain. *Pediatrics*. 2015;136(1):115-27. doi: 10.1542/peds.2014-3319
18. Орлова НВ, Ріга ОО. Оригінальний опитувач для батьків/законних представників (опікунів). Чек-лис. Свідчення про реєстрацію авторського права на твір № 88107 від 02.05.2019.

19. Von Baeyer CL. Children's self-reports of pain intensity: scale selection, limitations and interpretation. *Pain Res Manag.* 2006;11(3):157-62. doi: 10.1155/2006/197616
20. Hauer J. Identifying and managing sources of pain and distress in children with neurological impairment. *Pediatr Ann.* 2010;39(4):198-205. doi: 10.3928/00904481-20100318-04
21. Comeau M. Financing pediatric palliative and hospice care programs. Catalyst Center[Internet]. 2011[cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://ciswh.org/resources/financing-pediatric-palliative-and-hospice-care-programs/>
22. Stevens BJ, Harrison D, Rashotte J, Yamada J, Abbott LK, Coburn G, et al. Pain assessment and intensity in hospitalized children in Canada. *J Pain.* 2012;13(9):857-65. doi: 10.1016/j.jpain.2012.05.010
23. Simons LE, Lewandowski Holley A, Phelps E, Wilson AC. PRISM: a brief screening tool to identify risk in parents of youth with chronic pain. *Pain.* 2019;160(2):367-74. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001403
24. Pinquart M. Featured Article: Depressive Symptoms in Parents of Children With Chronic Health Conditions: A Meta-Analysis. *J Pediatr Psychol.* 2019;44(2):139-49. doi: 10.1093/jpepsy/jsy075
25. Darnall B, Ciccone TG. Parents Play Role in Child's Postop Pain. *Practical Pain Management*[Internet]. 2015[cited 2021 Sep 8]. Available from: <https://www.practicalpainmanagement.com/resources/news-and-research/parents-play-role-childs-postop-pain>
26. Gaglani A, Gross T. Pediatric Pain Management. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(2):323-34. doi: 10.1016/j.emc.2017.12.002
27. Palermo TM. Assessment of chronic pain in children: current status and emerging topics. *Pain Res Manag.* 2009;14(1):21-6. doi: 10.1155/2009/236426
28. Breau LM, Burkitt C. Assessing pain in children with intellectual disabilities. *Pain Res Manag.* 2009;14(2):116-20. doi: 10.1155/2009/642352
29. Tomlinson D, von Baeyer CL, Stinson JN, Sung L. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. *Pediatrics*[Internet]. 2010[cited 2021 Oct 2]; 126(5):e1168-98. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/126/5/e1168/65231/A-Systematic-Review-of-Faces-Scales-for-the-Self?redirectedFrom=fulltext>
30. Breau LM, McGrath PJ, Camfield CS, Finley GA. Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist-revised. *Pain.* 2002;99(1-2):349-57. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00179-3
31. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs.* 1997;23(3):293-7.
32. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth.* 2006;16(3):258-65. doi: 10.1111/j.1460-9592.2005.01773.x
33. Андрієшин Л, Брацюнь О, редактор. Настанови ВООЗ щодо фармакологічного лікування стійкого болю в дітей із медичними захворюваннями. Київ: «Видавничий дім «Калита»; 2015. 168с.
34. Noyes J, Edwards RT, Hastings RP, Hain R, Totsika V, Bennett V, et al. Evidence-based planning and costing palliative care services for children: novel multi-method epidemiological and economic exemplar. *BMC Palliat Care.* 2013;12(1):18. doi: 10.1186/1472-684X-12-18
35. Murgia M, Izzo R, Bettinelli A, Di Maggio C, De Angelis M, Mangone M, et al. Validity and reliability of Italian version of the Non-Communicating Children's Pain Checklist: revised version. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2019;55(1):89-94. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05314-5
36. APPM Mater Formulary 2012. Association of Pediatric Palliative Medicine, the United Kingdom; 2012. 78 p.
37. Cascella M, Bimonte S, Saettini F, Muzio MR. The challenge of pain assessment in children with cognitive disabilities: Features and clinical applicability of different observational tools. *J Paediatr Child Health.* 2019;55(2):129-35. doi: 10.1111/jpc.14230
38. Tennant F. Cortisol Screening in Chronic Pain Patients. *Practical Pain Management*[Internet]. 2017[cited 2021 Sep 10]12(1). Available from: <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/cortisol-screening-chronic-pain-patients?page=0,2>
39. Karlén J, Ludvigsson J, Hedmark M, Faresjö Å, Theodorsson E, Faresjö T. Early psychosocial exposures, hair cortisol levels, and disease risk. *Pediatrics*[Internet]. 2015[cited 2021 Oct 4];135(6):e1450-7. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/135/6/e1450/75736/Early-Psychosocial-Exposures-Hair-Cortisol-Levels?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2014-2561
40. Yeung EW, Davis MC, Ciaramitaro MC. Cortisol Profile Mediates the Relation Between Childhood Neglect and Pain and Emotional Symptoms among Patients with Fibromyalgia. *Ann Behav Med.* 2016;50(1):87-97. doi: 10.1007/s12160-015-9734-z
41. Durán-Carabali LE, Henaó-Pacheco ML, González-Clavijo AM, Dueñas Z. Salivary alpha amylase and cortisol levels as stress biomarkers in children with cerebral palsy and their association with a physical therapy program. *Res Dev Disabil*[Internet]. 2021[cited 2021 Sep 7];108:103807. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891422220302390?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.ridd.2020.103807
42. Ng PC. Is there a "normal" range of serum cortisol concentration for preterm infants? *Pediatrics.* 2008;122(4):873-5. doi: 10.1542/peds.2008-0516
43. Pescollderung L, Peroni DG, Pietrobello A, Radetti G. Inhaled corticosteroids and urinary free cortisol. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 1):1464-5. doi: 10.1542/peds.112.6.1464
44. Jung C, Greco S, Nguyen HH, Ho JT, Lewis JG, Torpy DJ, et al. Plasma, salivary and urinary cortisol levels following physiological and stress doses of hydrocortisone in normal volunteers. *BMC Endocr Disord*[Internet]. 2014[cited 2021 Sep 5];14:91. Available from: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6823-14-91> doi: 10.1186/1472-6823-14-91
45. Grunau RE, Weinberg J, Whitfield MF. Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. *Pediatrics*[Internet]. 2004[cited 2021 Sep 24];114(1):e77-84. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/114/1/e77/64758/Neonatal-Procedural-Pain-and-Preterm-Infant?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.114.1.e77
46. Herman JP, Nawreen N, Smail MA, Cotella EM. Brain mechanisms of HPA axis regulation: neurocircuitry and feedback in context Richard Kvetnansky lecture. *Stress.* 2020;23(6):617-32. doi: 10.1080/10253890.2020.1859475
47. van Aken MO, Pereira AM, van Thiel SW, van den Berg G, Frölich M, Veldhuis JD, et al. Irregular and frequent cortisol secretory episodes with preserved diurnal rhythmicity in primary adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1570-7. doi: 10.1210/jc.2004-1281
48. Akyuz G, Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93(3):253-9. doi: 10.1097/PHM.0000000000000037
49. Friedrichsdorf SJ, Sidman J, Krane EJ. Prevention and Treatment of Pain in Children: Toward a Paradigm Shift. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(5):804-5. doi: 10.1177/0194599816636100
50. Mack JW, Hilden JM, Watterson J, Moore C, Turner B, Grier HE, et al. Parent and physician perspectives on quality of care at the end of life in children with cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9155-61. doi: 10.1200/JCO.2005.04.010
51. Boldyreva U, Streiner DL, Rosenbaum PL, Ronen GM. Quality of life in adolescents with epilepsy, cerebral palsy,

and population norms. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(5):609-14. doi: 10.1111/dmcn.14450

52. Maestro-Gonzalez A, Bilbao-Leon MC, Zuazua-Rico D, Fernandez-Carreira JM, Baldonado-Cernuda RF, Mosteiro-Diaz MP. Quality of life as assessed by adults with cerebral palsy. *PLoS One*[Internet]. 2018[cited 2021 Aug 17];13(2):e0191960. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0191960> doi: 10.1371/journal.pone.0191960

53. Figueiredo AA, Lomazi EA, Montenegro MA, Bellomo-Brandão MA. Quality of life in caregivers of pediatric patients with cerebral palsy and gastrostomy tube feeding. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(1):3-7. doi: 10.1590/S0004-2803.202000000-02

54. Anttila H, Autti-Rämö I, Suoranta J, Mäkelä M, Malmivaara A. Effectiveness of physical therapy interventions for children with cerebral palsy: a systematic review. *BMC Pediatr*[Internet]. 2008[cited 2021 Aug 9];8:14. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-8-14> doi: 10.1186/1471-2431-8-14

55. Lewandowski AS, Palermo TM, Stinson J, Handley S, Chambers CT. Systematic review of family functioning in families of children and adolescents with chronic pain. *The journal of pain.* 2010;11(11):1027-38. doi: 10.1016/j.jpain.2010.04.005

56. Bystritsky A, Hovav S, Sherbourne C, Stein MB, Rose RD, Campbell-Sills L, et al. Use of complementary and alternative medicine in a large sample of anxiety patients. *Psychosomatics.* 2012;53(3):266-72. doi: 10.1016/j.psym.2011.11.009

57. Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, Alon E, Coluzzi F, Dahan A, et al. The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(9):1127-35. doi: 10.1185/03007995.2013.810615

58. Takahashi N, Takatsuki K, Kasahara S, Yabuki S. Multidisciplinary pain management program for patients with chronic musculoskeletal pain in Japan: a cohort study. *J Pain Res.* 2019;12:2563-76. doi: 10.2147/JPR.S212205

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД ДИАГНОСТИКИ И ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ С ПАРАЛИТИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.В. Орлова, Е.А. Пуга

Харьковский национальный
медицинский университет
(г. Харьков, Украина)

Резюме. В последние десятилетия в медицинской науке все большее внимание уделяется диагностике и изучению механизмов боли в детской популяции. По данным экспертов в области хронической боли у детей, она встречается у 12% всех педиатрических пациентов, что отрицательно сказывается на качестве жизни детей и членов их семей. На сегодняшний день особенно важной проблемой в большинстве стран мира является боль у детей с паралитическими синдромами III – V уровня по градации GMFCS. Около 20 – 35% детей с паралитическими синдромами страдают от хронической боли. Хотя существуют средства и информация о том, как лечить боль, детская боль часто не признается, игнорируется или даже отрицается. Более 50 % детей с паралитическими синдромами страдают от умеренной до тяжелой степени боли ежедневно и в нескольких местах тела. Международная ассоциация изучения боли (IASP) определяет боль как «неприятный чувственный и эмоциональный опыт, связанный с реальным или потенциальным повреждением тканей или воспринимаемым повреждением тканей. Неспособность к вербальной коммуникации не отрицает возможности того, что ребенок чувствует боль и требует соответствующего обезболивающего лечения. Боль всегда субъективна...». Определение типа боли помогает выявить причину, что обуславливает выбор лечения. Основная причина боли у детей включает в себя острую ноцицептивную боль (т.е. боль, возникающую вследствие активации периферических нервных окончаний, включая соматическую и висцеральную боль), невропатическую боль (т.е. вследствие повреждения или дисфункции соматосенсорной системы), психосоциально – духовно - эмоциональную боль. Хроническая боль является непрерывной или периодической болью, которая длится дольше ожидаемого нормального периода выздоровления. Хроническая боль также может возникать и сохраняться в отсутствие определенной патофизиологии или медицинского заболевания. Выражение боли зависит от возраста ребенка, когнитивного развития и социокультурного контекста.

Ключевые слова: хроническая боль; дети; паралитические синдромы; суточный уровень свободного кортизола.

MODERN VIEW OF DIAGNOSIS AND APPROACHES TO THE TREATMENT OF CHRONIC PAIN IN CHILDREN WITH PARALYTIC SYNDROMES (LITERATURE REVIEW)

N. Orlova, O. Riga

Kharkiv National
Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. Over the past decades, more and more attention in medical science has been paid to the diagnosis and study of pain mechanisms in the pediatric population. According to experts in the field of chronic pain in children, it occurs in 12% of all pediatric patients, which negatively affects the quality of children's life and life of their families. Today, a particularly important problem in most countries of the world is pain in children with paralytic syndromes of III - V level according to GMFCS. About 20-35% of children with paralytic syndromes suffer from chronic pain. Although there are means and knowledge on how to treat pain, children's pain is often not recognized, ignored, or even denied. More than 50% of children with paralytic syndromes suffer from moderate to severe pain daily and in several parts of the body. The International Association for the Study of Pain (IASP) defines pain as "an unpleasant, sensual, and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or perceived tissue damage. The inability to communicate verbally does not negate the possibility that the individual is in pain and needs appropriate analgesic treatment. Pain is always subjective ... ". Determining the type of pain helps to identify its cause, which can guide the choice of treatment. The main cause of pain in children includes acute nociceptive pain (ie pain caused by activation of peripheral nerve endings, including somatic and visceral pain), neuropathic pain (ie due to damage or dysfunction of the somatosensory system), psychosocial - spiritual - emotional pain. Chronic pain is a continuous or intermittent pain that lasts longer than the expected normal recovery period. Chronic pain can also occur and persist in the absence of a specific pathophysiology or medical condition. The expression of pain depends on a child's age, cognitive development and socio-cultural context.

Keywords: Chronic Pain; Children; Paralytic Syndromes; Daily Level of Free Cortisol.

Контактна інформація:

Ріга Олена Олександрівна - д.мед.н., професор кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (м. Харків, Україна).

e-mail: yeletskayaelena@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-3914>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/ridU-2881-2017>

© Н.В. Орлова, О.О. Піра, 2021

Контактная информация:

Ріга Елена Александровна - д.мед.н., профессор кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков, Украина).

e-mail: yeletskayaelena@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-3914>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/ridU-2881-2017>

© N. Orlova, O. Riga, 2021

Contact Information:

Riga Olena - MD, Professor of Department of Pediatrics №1 and Neonatology of Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine).

e-mail: yeletskayaelena@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0531-3914>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/ridU-2881-2017>

Надійшло до редакції 1.10.2021 р.

Підписано до друку 15.11.2021 р.

УДК: 616.14-02:577.125.8]-008.9-053.34-07-089
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.11

БЕЗПЕКА ТА ЯКІСТЬ ВНУТРІШНЬОВЕННИХ ЛІПІДІВ ДЛЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ: ВПЛИВ НА КРИТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ (ЧАСТИНА II)

I.O. Anikin¹, V.I. Snisar²

Вищий державний навчальний заклад України
«Запорізький державний медичний університет»
(м. Запоріжжя, Україна)¹

Вищий державний навчальний заклад України
«Дніпровський державний медичний університет»
(м. Дніпро, Україна)²

Резюме. *Передчасні пологи та їх ускладнення спричиняють стресовий стан для немовлят, який обмежує фізичне зростання новонародженої дитини протягом перших кількох тижнів після пологів, а також асоціюються з хронічною захворюваністю та неврологічною інвалідизацією в майбутньому. Недоношені новонароджені зіштовхуються з такими труднощами, як дихальні розлади, серцево-судинні ускладнення, шлунково-кишкова дисфункція та дуже низька вага при народженні. Більшість ускладнень у новонароджених пов'язані з окиснювальним стресом, який розвивається на ранньому періоді росту. Утворення вільних радикалів викликає окисне пошкодження багатьох органів і систем організму та є основним фактором, що відповідає за розвиток типових захворювань недоношених дітей, таких як бронхолегенева дисплазія, відкрита артеріальна протока, ретинопатія недоношених, некротизуючий ентероколіт, внутрішньошлункові крововиливи, перивентрикулярна лейкомаляція, ураження нирок, а також респіраторний дистрес-синдром.*

Передчасно народжені немовлята залежать від адекватного раннього парентерального харчування, яке не тільки гарантує життя, але й забезпечує позитивні результати здоров'я в подальшому. Раннє використання внутрішньовенних ліпідів сприяє запобіганню дефіциту есенціальних жирних кислот, забезпечує енергію та субстрати синтезу клітинних мембран, які є важливими для росту та розвитку немовлят з дуже низькою та екстремально низькою вагою при народженні. У публікації представлені дані щодо впливу внутрішньовенних ліпідів на критичні стани та метаболічні розлади у новонароджених. Проаналізовано літературні джерела та наведено існуючі докази щодо можливого впливу ліпідних емульсій на критичні захворювання у новонароджених. Літературний огляд спрямований для пошуку оптимальних стратегій застосування ліпідних емульсій в інтенсивній терапії новонароджених задля удосконалення якості надання допомоги малюкам, які народилися передчасно. Мета роботи – провести аналіз результатів досліджень, які опубліковано, для вивчення та систематизації даних про доцільність та безпеку використання ліпідних емульсій у новонароджених з критичними захворюваннями перинатального періоду.

Ключові слова: *внутрішньовенні ліпідні емульсії; передчасно народжені діти; есенціальні жирні кислоти, споживання нутрієнтів.*

Вступ

Недоношені діти, внаслідок передчасних пологів, пропустили вирішальний період накопичення та зберігання поживних речовин до народження. Наслідком останнього є те, що функція забезпечення нутрієнтами та енергією залежить від лікувальних стратегій, які повинні забезпечити нормальний постнатальний ріст і розвиток немовлят. Парентеральне харчування (ПХ) є важливим для новонароджених у випадках, коли ентеральне годування не переноситься або можливість щодо дотації нутрієнтів не можуть бути досягнуті [1]. Як важливий компонент в ПХ, ліпідні емульсії повинні забезпечити енергію та надходження незамінних жирних кислот [1,2]. Ліпідні емульсії для новонароджених, які використовують в сучасній практиці, створені на основі соєвої олії, яка багата на ω -6 поліненасичені жирні кислоти. До них відносяться лінолева кислота (LA), гамма-ліноленова кислота, арахідонова кислота (AA). Соєва олія містить мало довголанцюгових поліненасичених жирних кислот, особливо ω -3 (ейкозапентаєнова (EPA), докозагексаєнова (DHA) і альфа-ліноленова (LNA)), які є незамінними для організму людини і повинні надходити з їжею [3,4]. DHA та EPA містяться у великій кількості клітинних мембран, особливо в сітківці

і центральній нервовій системі. У першій частині публікації продемонстровано важливість використання внутрішньовенних ліпідних емульсій (ВЛЕ) в неонатальній популяції дітей, які потребують виходжування та проведення інтенсивної терапії [5]. Більшість публікацій останніх років довели безумовну безпеку та есенціальну потребу в дотації ВЛЕ у категорії передчасно народжених дітей з дуже малою (ДММТ) та екстремально малою масою (ЕММТ), а також можливий вплив емульсій різного складу на ментальний розвиток та хронічну захворюваність цієї категорії новонароджених. Достатньо цікавим та недостатньо вивченим є питання впливу дотації парентеральних жирних емульсій на стан здоров'я новонароджених в гостру стадію захворювання. У даній частині ми проведемо огляд існуючих доказів щодо можливого впливу ліпідних емульсій на стани, які притаманні гострому періоду захворювань у новонароджених, такі як: внутрішньошлунковий крововилив та ЛЕ; взаємозв'язок ліпідів та метаболізму глюкози (гіпо- та гіперглікемія); ВЛЕ та некротичний ентероколіт; відкрита артеріальна протока; ліпіди та тромбозитопенія; гіпербілірубінемія та хронічне ураження печінки.

Ліпідні емульсії та внутрішньошлункові крововиливи у немовлят з ДММТ та ЕММТ. Не-

мовлята з ЕММТ (з масою тіла при народженні до 1000 г) схильні до ризику церебральної кровотечі (ЦК), особливо протягом перших трьох діб життя. Сприяє цьому гіпоксія, притаманна даній категорії немовлят, та флюктуація мозкового кровотоку на тлі незрілих судин у гермінальному матриксі. Разом з неповністю розвинутою авторегуляцією церебрального кровотоку, вищезазначені особливості призводять до геморагічного інсульту з критичними наслідками. Саме негативні результати лікування ЦК народили одне з тверджень, що відтермінування призначення ліпідів зменшує ризик внутрішньочерепних крововиливів (ВЖК), але жодне дослідження не показало, що саме використання внутрішньовенної інфузії ліпідів було причиною кровотечі.

Дослідження 80-90-х років, проведені Hammerman та Gramburg [6], Sosenko та ін. [7], показали, що не було істотної різниці в частоті ВЖК різних ступенів у групах з раннім призначенням ліпідів і без нього. Подальші дослідження вивчали вплив удосконалених, багатокомпонентних ліпідних емульсій на захворюваність передчасно народжених малюків. Так, у 2018 році опубліковано результати ретроспективного когортного дослідження з Мельбурну (Австралія). Вивчали вплив ЛЕ на основі соєвої олії та багатокомпонентного розчину, який містить риб'ячий жир. Наслідки лікування вперше оцінювали за 2013-2015 рр. (епоха 1), та порівнювали їх з даними 2015-2017 рр. (епоха 2), коли багатокомпонентна ЛЕ використовувалась як рутинна практика. Статистично було показано, що ВЖК (будь-якого ступеня), виникало вірогідно більше в епоху 1, порівняно з епохою 2 (44% проти 30%; $p=0,03$, $RR = 0,1 (-0,3, -0,01)$), але не було різниці в частоті ВЖК 3-4 ступеня [8]. Нещодавній метааналіз, опублікований в Кокранівській бібліотеці, продемонстрував відсутність впливу альтернативних ЛЕ без вмісту риб'ячого жиру на розвиток ВЖК 3-4 ступенів [9]. Відповідно, склад ЛЕ не впливав на частоту виникнення перивентрикулярної лейкомаляції. Жирові емульсії не використовуються відокремлено, а є компонентом парентерального харчування. Гіперглікемія та надмірне споживання глюкози є доведеним фактором ризику ВЖК у дітей з ДММТ та ЕММТ. Мозок є основним споживачем глюкози, на нього припадає 90% утилізації у новонароджених, а мозкова кровотеча порушує метаболізм мозку та знижує споживання вуглеводів, що призводить до гіперглікемії [10]. Але існують дані, що використання внутрішньовенних ліпідів у поєднанні з амінокислотами знижує частоту гіперглікемії у дітей.

Таким чином ми очікуємо зниження або принаймні відсутність збільшення частоти ВЖК при використанні внутрішньовенної інфузії ліпідів у дітей з ДММТ та ЕММТ з перших днів після народження. Тому далі розглянемо, як впливає раннє призначення ліпідів на метаболізм глюкози у недоношених новонароджених.

Ліпідні емульсії та розлади метаболізму глюкози: гіпер- та гіпоглікемія. Печінковий глікоген є основним джерелом глюкози у недоношених новонароджених, коли надходження глюкози від материнського організму було втрачено. Дитина швидко виснажує свої запаси глікогену як для забезпечення рівню основного обміну, так і для подолання захворювань перинатального періоду,

якщо не отримує зовнішню дотацію. Виснаження запасів глікогену без зовнішньої дотації глюкози призведе до гіпоглікемії, яка асоціюється з підвищеною летальністю [11]. Sunehag та ін. продемонстрували, що дуже недоношені діти, які отримують глюкозу у поєднанні з відповідною кількістю ліпідів та амінокислот одразу після народження, підтримують нормоглікемію шляхом глюконеогенезу, не втрачаючи власні печінкові запаси [12]. Через чотири роки (2003) Agneta Sunehag опублікувала дві роботи, в яких продемонструвала, що вилучення ліпідів з парентерального харчування призводило до значного зниження швидкості глюконеогенезу. Глюконеогенез вивчали за допомогою радіоізотопних методів. Відміна соєвої ЛЕ призвела до пригнічення глюконеогенезу, в групі без жирів – $6,3 \pm 0,9$ мкмоль/кг/хв, проти $8,4 \pm 0,7$ мкмоль/кг/хв в групі повноцінного ПХ, ($p=0,03$). Відміна дотації амінокислот не впливала на глюконеогенез, але швидкість глікогенолізу збільшувалася. Автори припустили, що ліпідні емульсії відіграють основну роль у підтримці глюконеогенезу [13]. Далі дослідники довели, що саме наявність гліцерину в складі ЛЕ впливає на підтримку глюконеогенезу. Група, яка отримувала лише гліцерин (10 ммоль/кг/хв.) з парентеральною глюкозою та амінокислотами, демонструвала нормалізацію глюконеогенезу [14].

Cotter та інш. (2013) в експериментальній моделі показали, що внутрішньопечінкове окиснення жирних кислот забезпечує енергією, необхідною для підтримки високої швидкості глюконеогенезу. Саме окиснення жирних кислот призводить до утворення АТФ, НАДН, і ацетил-КоА, що забезпечує відповідний рівень глюконеогенеза. Разом ці результати вказують на те, що окиснення периферичних кетонів тіл запобігає гіпоглікемії та підтримує метаболічний гомеостаз печінки, що є критичним для підтримки глікемії під час адаптації після народження [15]. З наведеного вище обговорення можна зробити висновок, що соєва олія є дуже важливим концентрованим джерелом енергії, що забезпечує майже втричі більше енергії, ніж глюкоза на один грам, і раннє введення внутрішньовенної ліпідної емульсії у немовлят з ЕММТ є дуже важливим як для профілактики, так і для лікування гіпоглікемії у перші кілька днів життя.

Гіперглікемія часто зустрічається у новонароджених, які потребують інтенсивного лікування, особливо у недоношених дітей в період між 2 і 7 днем життя, частота зростає при сепсисі та після перинатальної гіпоксії. Клінічне значення та оптимальна стратегія втручання залежать від контексту, але гіперглікемія пов'язана з підвищенням смертності та захворюваності. У немовлят з ЕММТ, які отримують навіть 3–4 мг/кг/хв інфузії глюкози, приблизно у 80% випадків розвинулась гіперглікемія вище 8 ммоль/л, та в подальшому у 57% немовлят – вище 10 ммоль/л [16]. Чинники гіперглікемії можуть бути пов'язані зі зниженням периферичної утилізації глюкози (периферична непереносимість глюкози) та/або інгібуванням дії інсуліну через гальмування вироблення глюкози печінкою (центральна інсулінорезистентність). У цього критичного стану дуже велика кількість доведених чинників, які були відомі ще в 90-х роках

минулого століття, навіть вказано на можливий вплив надмірного введення ЛЕ (соевої олії) в дозах значно вище ніж 4 г/кг/добу [17].

Початкова корекція гіперглікемії завжди полягає в зниженні швидкості парентерального навантаження глюкозою, яке відбувається поступово. Роботи Sunehag показали, що коли швидкість інфузії глюкози знижена, новонароджені з ДММТ та ЕММТ можуть використовувати частину енергії, що постачається неуглеводними джерелами, включаючи гліцерин та амінокислоти. Зниження швидкості інфузії глюкози частково компенсується збільшенням введення ліпідів та амінокислот, та призводить до деякого зниження концентрації глюкози в крові, одночасно зменшуючи ризик дефіциту енергії [13,14]. Починаючи з 2005 року і по теперішній час доведеною стратегією є раннє парентеральне харчування амінокислотами та ліпідами, що запобігає гіперглікемії. Таким чином, забезпечення глюкозою зі швидкістю, еквівалентною базовій швидкості обміну глюкози у немовлят з ДММТ та ЕММТ (5,5–6 мг/кг/хв), в комплексі з ліпідами (~3 г /кг/добу на 3-4 день життя) та амінокислотним субстратом (~3 г/кг/добу), може бути потенційною стратегією для зниження ризику гіперглікемії без збільшення ризику енергетичної недостатності або гіпоглікемії [2,18,19]. Щодо можливого впливу ЛЕ різного складу на глюконеогенез, існує обмежена кількість даних з високим рівнем доказовості. Так, дослідники з Нідерландів в 2006 році представили результати обсерваційного дослідження, в якому передчасно народжені діти отримували однакову дотацію глюкози, але відрізнялись за типом ЛЕ: отримували соєву олію, гліцерол або жирову емульсію, збагачену оливковою олією. Оцінювали рівень глікемії та рівень глюконеогенезу методом радіоізотопів. Під час дослідження концентрації вільних жирних кислот (ЖК) були вищими в обох групах ліпідів порівняно з групою гліцерину ($p < 0,001$). Порівняно з вихідним показником, швидкість вироблення глюкози зросла в групі соєвої олії (містить багато поліненасичених ЖК), тоді як в інших групах вона знизилася ($p = 0,002$). Через значне збільшення глюконеогенезу в групі соєвої олії, концентрація глюкози у плазмі була значно вищою в даній групі порівняно з іншими групами ($p = 0,046$) [20]. Таким чином підвищення вмісту мононенасичених ЖК сприяє нормалізації метаболізму глюкози, що повинно впливати на захворюваність дітей з ДММТ та ЕММТ, а раннє використання ЛЕ є обов'язковою стратегією харчування немовлят.

Некротизуючий ентероколіт та жирові емульсії. Вже багато років некротизуючий ентероколіт (НЕК) є найпоширенішим важким ураженням шлунково-кишкового тракту новонароджених, яке вражає переважно недоношених дітей. Нажаль не існує абсолютної стратегії, яка дозволяє досягти високих показників виживання при розвитку ускладненої (хірургічної) стадії захворювання НЕК [21]. У жодному дослідженні не доведено, що раннє використання будь якої жирової емульсії для парентерального харчування немовлят сприяє виникненню НЕК. В одному рандомізованому дослідженні за участю 110 критично хворих малю-

ків з ЕММТ продемонстровано значне збільшення захворюваності на НЕК у групі без ранніх ліпідів (повільне призначення з дози 0,5 г/кг/добу) – 14%, порівняно з групою раннього використання ліпідів, де не виявлено жодного випадку НЕК [22]. Порівняльний аналіз впливу ЛЕ різного складу проведено в рандомізованому дослідженні за участю 144 дітей, які отримували ПХ з 5 доступними різновидами комерційних формул для парентерального харчування. В якості первинних наслідків вивчали рівень фітостеролів у плазмі немовлят, вторинних – захворювання перинатального періоду, в тому числі НЕК. Жодна комерційна формула не давала статистично значущу перевагу відносно зниження ризику НЕК. Слід додати, що це дослідження включено у Кокрейнівський огляд 2019 року, з аналогічним висновком [9,23]. Одним із доведених механізмів виникнення НЕК є розвиток запалення в кишечнику недоношеного новонародженого. Таким чином, можна припустити, що використання ЛЕ з протизапальною дією впливає на частоту захворювання НЕК, але вивчення цього питання ще потребує подальших досліджень [5,24].

Відкрита артеріальна протока (PDA) на тлі раннього призначення ЛЕ. Щодо частоти виникнення PDA та взаємозв'язку з використанням внутрішньовенних ліпідів - стан наявних досліджень відповідає дослідженням зв'язку НЕК. Поодинокі дослідження повідомляють про відсутність впливу на інцидентність подовженого функціонування PDA, або повторного виникнення шунта через протоку на тлі раннього чи відстроченого призначення ЛЕ [25, 26].

В Кокрейнівському огляді 2019 року також продемонстровано відсутність впливу ліпідних емульсій різного складу на частоту виникнення або закриття PDA. Слід зазначити, що для аналізу було використано лише одно дослідження Savini (2013), як найбільш відповідне критеріям включення.

Тромбоцитопенія, гематологічні розлади та внутрішньовенні ліпіди. Згідно умовної рекомендації робочої групи ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN, у пацієнтів з тяжкою незрозумілою тромбоцитопенією необхідно контролювати сироваткову концентрацію тригліцеридів і розглянути зниження дози внутрішньовенних ліпідних емульсій [2]. Перші дослідження, присвячені пошуку взаємозв'язку зниження кількості тромбоцитів та тривалої інфузії соєвої олії, опубліковано в 1986 році. Це була серія випадків розвитку тромбоцитопенії у дітей з синдромом короткої кишки, які потребували парентерального харчування щонайменше протягом 12 місяців. Методом мічених атомів виявлено зниження тривалості життя тромбоцитів. Причиною таких змін названо активацію ретикулоендотеліальної системи та пошкодження тромбоцитів макрофагами. Клінічна рекомендація авторів вимагала контролювати рівень тромбоцитів у хворих з тривалим ПХ [27].

У подальшому клінічні протоколи з парентерального харчування містили застереження щодо розвитку розладів згортання крові внаслідок впливу ЛЕ на агрегацію тромбоцитів [28]. Тривале введення ПХ з чистою СО викликало гіперактивацію моноцитів-макрофагів з гематологічними аномаліями, у тому числі з рецидивуючими тромбоцитопеніями через підвищений гемофагоцитоз

у кістковому мозку [28]. Таким чином, дана проблема частіше виникає при тривалій потребі в ПХ, та не є типовою у більшості дітей з ДММТ та ЕММТ.

Сучасні рекомендації вимагають введення дозованої дози ЛЕ шляхом повільної інфузії протягом доби [2]. Синдром жирового перевантаження (FOS) є добре відомим ускладненням внутрішньовенної терапії ліпідними емульсіями. Він характеризується головними болями, лихоманкою, жовтяницею, гепатоспленомегалією, респіраторним дистресом і спонтанними крововиливами. Інші симптоми включають анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, низький рівень фібриногену та коагулопатію [29]. Зниження кліренсу ліпідів плазми призводить до перенавантаження жиром ретикулоендотеліальної системи. Вплив ліпідної емульсії може призвести до клініко-лабораторного FOS з описаними вище симптомами. Раніше (1989–2010 роки) FOS пов'язували з надмірним використанням емульсій з соєвої олії, та вважали, що саме великі дози СО призводять до цього ускладнення, чого позбавлені ЛЕ з риб'ячим жиром [29,30]. Але в 2014 році з'явилися дані, які свідчили про можливий вплив швидкості введення ліпідів на пригнічення функції тромбоцитів. Повідомлено клінічний випадок синдрому жирового перевантаження у 2-х річної дівчинки з синдромом короткої кишки при домашньому парентеральному харчуванні. Синдром жирового перевантаження виник у результаті випадкового, дуже швидкого вливання 20% чотирьохкомпонентної ЛЕ (з вмістом риб'ячого жиру). Панцитопенія, яка розвинулася, потребувала тривалої замісної терапії. На підставі цього факту зробили вищевказаний висновок про важливість повільного введення жиру внутрішньовенно [31].

Можливою причиною тромбоцитопенії у малюків, які потребують тривалого парентерального харчування, є вплив гепарину на тромбоцитарний гомеостаз. Останній має три фази: зміна форми, мікроагрегація (первинна агрегація) і макроагрегація (вторинна агрегація) клітин. Гепарин погіршує первинний гемостаз, принаймні частково, порушуючи агрегацію тромбоцитів [32]. Це дослідження з Об'єднаного Королівства продемонструвало, що у дорослих пацієнтів після аорто-коронарного шунтування гепаринізація також зменшувала кількість тромбоцитів з 127 тис.(110–170) до 95 тис.(64–117), при $p=0.023$. Пригнічення макроагрегації тромбоцитів не залежить від дози гепарину. Звичайна практика використання центральних венозних доступів у немовлят з ДММТ та ЕММТ потребує введення гепарину від 0,5 до 1 одиниці на 1 мл розчину для парентерального харчування протягом відносно тривалих періодів [2]. Таким чином, для достовірного визначення причин тромбоцитопенії та шляхів її запобігання потрібні подальші, якісно сплановані дослідження.

Гіпербілірубінемія, асоційована з внутрішньовенними ліпідами. У більшості передчасно народжених немовлят розвивається клінічно значуща гіпербілірубінемія (жовтяниця), що потребує лікування. Немовлята з ДММТ та ЕММТ піддаються більш високому ризику розвитку ядерної жовтяниці при рівнях некон'югованого білірубіну значно нижчих, ніж у немовлят, народжених в тер-

мін. Точні рівні білірубіну, які впливають на виникнення білірубінової енцефалопатії, ніколи не були з'ясовані. Існує лише припущення, що вільні жирні кислоти, які виділяються після ліполізу парентеральних жирів, можуть витіснити білірубін із місць зв'язування з альбуміном. Швидке утворення вільних радикалів може підсилювати цей процес. Частота цього ускладнення є обернено пропорційною терміну гестації та вазі дитини [33].

Дослідження показали, що переривчаста інфузія ліпідів пов'язана зі значними коливаннями молярного співвідношення вільних жирних кислот та альбуміну, які не відбуваються при безперервній інфузії [34]. Також у цьому дослідженні з використанням вищої початкової дози (3–4 г/кг/добу) внутрішньовенних ліпідів у немовлят показали, що висока доза (3–4 г/кг/добу) одразу після народження може переноситися без негативного впливу на концентрацію білірубіну. Оскільки гіпербілірубінемія та ліпиди сироватки є клінічно незалежними факторами, не існує об'єктивних обґрунтувань припинити введення ЛЕ немовлятам з жовтяницею, які отримують повне парентеральне харчування [2].

Розвиток кон'югованої (прямої) гіпербілірубінемії найчастіше пов'язаний з розвитком холестазу та подальшим розвитком печінкового фіброзу. У 1975 році Райджер та Файнголд опублікували першу статтю – повідомлення про внутрішньопечінковий холестаз у немовлят, які отримують ПХ [35]. Після цього звіту з'явилися додаткові докази зв'язку між недоношеністю, низькою вагою при народженні, сепсисом, відсутністю ентерального харчування, тривалістю ПХ та важкістю холестазу. Частіше повідомлялося про захворюваність і смертність пацієнтів, які не можуть харчуватися ентерально, і тому потребують довготривалого ПХ [36, 37].

У 2007 році Роберт Шульман та Бет Картер (США) опублікували огляд сучасних досліджень щодо холестазу, асоційованого з парентеральним харчуванням (PNAС). Детально описано поступовий патогенез змін у печінці немовлят від стеатозу, гострого дуктального холестазу з проліферацією протоків, внутрішньодолькового фіброзу до цирозу печінки – фінальної стадії процесу, який найчастіше призводив до потреби в трансплантації органу у віці після 1 року життя [37]. Молекулярний механізм, який полягає в основі холестазу, індукованого ліпідами, описано в моделях на щурах та в дослідженнях у людей. Високий рівень фітостеролів (стигмастерину, фітостерину), які містяться у ЛЕ на основі соєвої олії, антагонізує експресію РНК найважливіших гомеостатичних білків жовчних кислот, які беруть участь у захисті гепатоцитів від підвищеного навантаження жовчними кислотами [38,39]. Пізніше, на підтвердження теорії пошкодження фітостеролами, з'явилася публікація про повну редукцію холестазу у двох малюків, яким соєву олію повністю замінили на ЛЕ з чистого риб'ячого жиру [40].

На даний час вважається, що у 40–60% новонароджених при тривалому ПХ розвивається холестаз. Сучасні методи лікування PNAС, включаючи засоби зв'язування жовчних кислот, «жовчогінні засоби», такі як урсодезоксихолева кислота, циклічне призначення ПХ, введення або обмеження мікроелементів, дотація тауріну, мають недостат-

ньо підтверджуючих доказів у немовлят. Подальші спроби накопичити докази ефективності використання ЛЕ з додаванням ри�'ячого жиру для зниження ризиків виникнення РНАС частково обмежувались малою кількістю профільних педіатричних пацієнтів. В 2015 році з'явився метааналіз (Нуе Won Park et al), що включав 7 рандомізованих та нерандомізованих досліджень (1105 дітей), який виявив, що використання ЛЕ, що містять ри�'ячий жир, порівняно з формулами на основі лише рослинних олій, є ефективним для усунення холестазу в новонароджених, який вже розвинувся (OR: 6.14; 95% CI: 2.27, 16.6; p < 0.01), тоді як користі щодо профілактики останнього не було (OR: 0.56; 95% CI: 0.28, 1.10; p = 0.09) [41]. Аналогічні висновки містить метааналіз, проведений Кокрейнівськими дослідниками (2019) [9]. Нажаль, використання ри�'ячого жиру як основного джерела внутрішньовенних ліпідів обмежується терміном двох-трьох тижнів в дозі 1 г/кг/добу. Тривале використання останнього не в змозі забезпечити енергетичні потреби та субстрат для нормального розвитку малюків [42]. Потрібні подальші дослідження щодо пошуку ефективних за-

собів профілактики РНАС у немовлят з потребою в пролонгованому ПХ.

Наприкінці вважаємо за доцільне підсумувати результати двох частин представленою огляду. Позитивний вплив раннього використання внутрішньовенних ліпідів доведено вагомими дослідженнями, які вказують на важливість саме такої стратегії, що сприяє запобіганню дефіциту есенціальних жирних кислот, забезпечує енергією та субстратами синтезу клітинних мембран, які є важливими для росту та розвитку немовлят з ДММТ та ЕММТ. Переваги клінічної практики призначення внутрішньовенної інфузії ліпідів 2–3 г/кг на добу з першого дня життя у недоношених немовлят нівелюють ризики, яких значно менше відносно позитивних ефектів. Ретельний контроль за станом хворих, використання новітніх винаходів в галузі клінічної нутриціології дозволять покращити результати виходжування новонароджених.

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

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Valentine CJ, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(2):183-93. doi: 10.1177/0115426507022002183
2. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B. ESPGHAN/ESPE/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2324-36. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.946
3. Lee EJ, Simmer K, Gibson RA. Essential fatty acid deficiency in parenterally fed preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 1993;29(1):51-5. doi: 10.1111/j.1440-1754.1993.tb00440.x.
4. Kerner JA Jr, Poole RL. The use of IV fat in neonates. *Nutr Clin Pract.* 2006;21(4):374-80. doi: 10.1177/0115426506021004374
5. Анікін ІО, Снісарь ВІ. Безпека та якість внутрішньовенних ліпідів для новонароджених: сучасні знання та майбутні перспективи (частина I). *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2021;11(2):41-52. doi:10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.7
6. Hammerman C, Aramburo MJ. Decreased lipid intake reduces morbidity in sick premature neonates. *J Pediatr.* 1988;113(6):1083-8. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80587-0
7. Sosenko IR, Rodriguez-Pierce M, Bancalari E. Effect of early initiation of intra-venous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *J Pediatr.* 1993;123(6):975-82. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80397-x
8. Choudhary N, Tan K, Malhotra A. Inpatient outcomes of preterm infants receiving ω-3 enriched lipid emulsion (SMOFlipid): an observational study. *Eur J of Pediatrics.* 2018;177(5):723-31. doi: 10.1007/s00431-018-3112-3
9. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2019[cited 2021 May 5];6(6):CD013163. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013163.pub2/full> doi:10.1002/14651858.CD013163.pub2
10. Bier DM, Leake RD, Haymond MW, Arnold KJ, Gruenke LD, Sperling MA, et al. Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes.* 1977;26(11):1016-23. doi: 10.2337/diab.26.11.1016
11. Rozance PJ. Update on neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(1):45-50. doi: 10.1097/MED.0000000000000027
12. Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ, Reeds PJ, Bier DM. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes.* 1999;48(4):791-800. doi: 10.2337/diabetes.48.4.791
13. Sunehag AL. The role of parenteral lipids in supporting gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res.* 2003;54(4):480-6. doi: 10.1203/01.PDR.0000081298.06751.76
14. Sunehag AL. Parenteral glycerol enhances gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res.* 2003;53(4):635-41. doi: 10.1203/01.PDR.0000054774.90893.0F
15. Cotter DG, Ercal B, d'Avignon DA, Dietzen DJ, Crawford PA. Impact of peripheral ketolytic deficiency on hepatic ketogenesis and gluconeogenesis during the transition to birth. *J Biol Chem.* 2013;288(27):19739-49. doi: 10.1074/jbc.M113.454868
16. Beardsall K. Hyperglycaemia in the Newborn Infant. *Physiology Verses Pathology Front Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2021 Aug 21];9:641306. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.641306/full>
17. Anusha H, Richard M. Neonatal hyperglycaemia. *Pediatr Rev.* 1999;20:16. doi: 10.1542/pir.20.7.e16
18. Adamkin H. Nutrition management of the very low-birthweight infant: I. Total parenteral nutrition and minimal enteral nutrition. *NeoReviews*[Internet]. 2006[cited 2021 Sep 9];7(12):e602-7. Available from: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/7/12/e602/88611/Nutrition-Management-of-the-Very-Low-birthweight?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/neo.7-12-e602
19. Murdock N, Crighton A, Nelson LM, Forsyth JS. Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. II. Randomised study of biochemical tolerance of intravenous glucose, amino acids, and lipid. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;73(1):F8-12. doi: 10.1136/fn.73.1.f8

20. van Kempen AA, van der Crabben SN, Ackermans MT, Endert E, Kok JH, Sauerwein HP. Stimulation of gluconeogenesis by intravenous lipids in preterm infants: response depends on fatty acid profile. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(4):E723-30. doi: 10.1152/ajpendo.00303.2005
21. York DJ, Smazal AL, Robinson DT, De Plaen IG. Human Milk Growth Factors and Their Role in NEC Prevention: A Narrative Review. *Nutrients*[Internet]. 2021[cited 2021 Aug 12];13(11):3751. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/11/3751> doi: 10.3390/nu13113751
22. Douglas D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macwan KS. Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics.* 2008;122(4):743-51. doi: 10.1542/peds.2007-2282.
23. Savini S, D'Ascenzo R, Biagetti C, Serpentine G, Pompilio A, Bartoli A, et al. The effect of 5 intravenous lipid emulsions on plasma phytosterols in preterm infants receiving parenteral nutrition: a randomised clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):312-8. doi: 10.3945/ajcn.112.056556
24. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(2):111-5. doi:10.1097/00008480-200104000-00004
25. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop R. Aggressive early total parenteral nutrition in low-birthweight infants. *J Perinatol.* 2004;24(8):482-6. doi:10.1038/sj.jp.7211114
26. Salama GS, Kaabneh MA, Almasaeed MN, Alquran MIA. Intravenous lipids for preterm infants: a review. *Clin Med Insights Pediatr.* 2015;9:25-36. doi: 10.4137/CMPed.S21161
27. Goulet O, Girot R, Maier-Redelsperger M, Bougle D, Virelizier JL, Ricour C. Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1986;10(3):284-8. doi:10.1177/0148607186010003284.
28. Gregory K. Update on nutrition for preterm and full-term infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*[Internet]. 2005[cited 2021 Aug 12];34:98e108. Available from: [https://www.jognn.org/article/S0884-2175\(15\)34236-2/fulltext](https://www.jognn.org/article/S0884-2175(15)34236-2/fulltext) doi:10.1177/0884217504272805
29. Gura KM, Puder M. Rapid infusion of fish oil-based emulsion in infants does not appear to be associated with fat overload syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(4):399-402. doi:10.1177/0884533610373770
30. Herson VC, Block C, Eisenfeld L, Maderazo EG, Krause PJ. Effects of intravenous fat infusion on neonatal neutrophil and platelet function. *J Parenter Enteral Nutr.* 1989;13(6):620-2. doi:10.1177/0148607189013006620
31. Hojsak I, Kolacek S. Fat overload syndrome after the rapid infusion of SMOF lipid emulsion. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:119-21. doi: 10.1177/0148607113482001.
32. Belcher PR, Muriithi EW, Milne EM, Wanikiat P, Wheatley DJ, Armstrong RA. Heparin, platelet aggregation, neutrophils and cardiopulmonary bypass. *Thromb Res.* 2000;98(4):249-56. doi:10.1016/s0049-3848(99)00243-1
33. Adamkin DH. Early total parenteral nutrition in very low birthweight infants: is it safe? Is it worth it? *J Pediatr.* 2013;163(3):622-4. doi:10.1016/j.jpeds.2013.04.041
34. Brans YW, Ritter DA, Kenny JD, Andrew DS, Dutton EB, Carrillo DW. Influence of intravenous fat emulsion on serum bilirubin in very low birthweight neonates. *Arch Dis Child.* 1987;62(2):156-60. doi: 10.1136/adc.62.2.156
35. Rager R, Finegold MJ. Cholestasis in immature newborn infants: is parenteral alimentation responsible? *J Pediatr.* 1975;86(2):264-9. doi: 10.1016/S0022-3476(75)80486-0
36. Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4(5):277-87. doi:10.1038/ncpgasthep0796
37. Wales PW, de Silva N, Kim JH, Lecce L, Sandhu A, Moore AM. Neonatal short bowel syndrome: a cohort study. *J Pediatr Surg.* 2005;40(5):755-62. doi:10.1016/j.jpedsurg.2005.01.037
38. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):525-32. doi: 10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00003
39. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24(6):345-50. doi: 10.1177/0148607100024006345
40. Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistran BR, Puder M. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics*[Internet]. 2006[cited 2021 Aug 12];118(1):e197-201. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/118/1/e197/69595/Reversal-of-Parenteral-Nutrition-Associated-Liver?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2005-2662
41. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim SN. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr*[Internet]. 2015[cited 2021 Aug 17];145:277e83. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/145/2/277/4585710> doi: 10.3945/jn.114.204974
42. Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, Zurakowski D, Potemkin AK, Arsenault DA, et al. Parenteral fish-oil-based lipid emulsion improves fatty acid profiles and lipids in parenteral nutrition-dependent children. *Am J Clin. Nutr.* 2011;94(3):749-58. doi:10.3945/ajcn.110.008557

**БЕЗОПАСНОСТЬ И КАЧЕСТВО ВНУТРИВЕННЫХ
ЛИПИДОВ ДЛЯ НОВОРОЖДЁННЫХ: ВЛИЯНИЕ
НА КРИТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МЕТАБОЛИ-
ЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА (ЧАСТЬ II)**

И.А. Аникин¹, В.И. Снисарь²

Высшее государственное учебное заведение
Украины «Запорожский государственный
медицинский университет»
(г. Запорожье, Украина) ¹

Высшее государственное учебное заведение
Украины «Днепропетровский государственный
медицинский университет»
(г. Днепр, Украина) ²

Резюме. Преждевременные роды и их осложнения вызывают стрессовое состояние у младенцев, ограничивающее физический рост новорожденного в течение первых нескольких недель после родов, а также ассоциируется с хронической заболеваемостью и неврологической инвалидизацией в будущем. Недоношенные новорожденные сталкиваются с такими состояниями, как дыхательные расстройства, сердечно-сосудистые расстройства, желудочно-кишечная дисфункция и очень низкий вес при рождении. Большинство осложнений у новорожденных связано с окислительным стрессом, который развивается на раннем этапе роста. Образование свободных радикалов вызывает окислительное повреждение многих органов и систем организма и является основным фактором, отвечающим за развитие типичных заболеваний недоношенных детей, таких как бронхолегочная дисплазия, открытый артериальный проток, ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит, внутрижелудочковые кровоизлияния, а также респираторный дистресс-синдром. Преждевременно рожденные младенцы зависят от адекватного раннего парентерального питания, которое не только гарантирует жизнь, но и обеспечивает положительные результаты развития в будущем. Ранее использование внутривенных липидов способствует предотвращению дефицита эссенциальных жирных кислот, обеспечивает энергию и субстраты синтеза клеточных мембран, которые важны для роста и развития младенцев с очень низким и экстремально низким весом при рождении. В публикации представлены данные о влиянии внутривенных липидов на критические состояния и метаболические расстройства у новорожденных. Проанализированы литературные источники и приведены существующие доказательства возможного влияния липидных эмульсий на критические заболевания у новорожденных. Литературный обзор направлен на поиск оптимальных стратегий применения липидных эмульсий в интенсивной терапии новорожденных для улучшения качества оказания помощи малышам, которые родились преждевременно. Цель работы – провести анализ результатов опубликованных исследований для изучения и систематизации данных о целесообразности и безопасности использования липидных эмульсий у новорожденных с критическими заболеваниями перинатального периода.

Ключевые слова: внутривенные липидные эмульсии; преждевременно рожденные дети; эссенциальные жирные кислоты; потребление нутриентов.

Контактна інформація:

Анікін Іван Олександрович – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії та анестезіології, Вищий державний навчальний заклад України «Запорізький державний медичний університет», м. Запоріжжя, Україна.

e-mail: anikin1974@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1125-0123>

Контактная информация:

Аникин Иван Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии, Высшее государственное учебное заведение Украины «Запорожский государственный медицинский университет», г. Запорожье, Украина.

e-mail: anikin1974@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1125-0123>

**SAFETY AND QUALITY OF INTRAVENOUS LIPIDS
FOR NEWBORNS:
EFFECTS ON CRITICAL DISEASES AND
METABOLIC DISORDERS (PART II)**

I. Anikin¹, V. Snisar²

Higher State Educational Establishment of Ukraine
«Zaporizhzhia

State Medical University»¹

(Zaporizhzhia, Ukraine)

Higher State Educational
Establishment of Ukraine «Dnipro State Medical
University»²

(Dnipro, Ukraine)

Summary. Premature birth and its complications cause stress in newborns, which restrains their physical growth for several weeks after birth and is associated with chronic morbidity and neurological disability in the future. Preterm infants face such difficulties as respiratory distress, cardiovascular disease, gastrointestinal dysfunction and very low birth weight. Most complications in newborns are associated with oxidative stress that develops during the early period of growth. The formation of free radicals entails oxidative damage to many organs and systems of the body and is the main factor responsible for the development of typical diseases of preterm infants, such as bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, and respiratory distress syndrome.

Premature infants depend on adequate early parenteral nutrition, which not only guarantees they will survive but also ensures positive health outcomes later in life. Early use of intravenous lipids helps to prevent essential fatty acid deficiencies, provides energy and substrates for cell membrane synthesis, which are important for the growth and development of infants with very low and extremely low birth weight. This publication represents data on the effect of intravenous lipids on critical conditions and metabolic disorders in newborns. Literature sources are analyzed and the existing evidence of the possible influence of lipid emulsions on critical diseases in newborns is presented: intraventricular hemorrhage; necrotizing enterocolitis, patent ductus arteriosus and thrombocytopenia; glucose metabolism (hypo- and hyperglycemia); hyperbilirubinemia and chronic liver damage. The literature review is aimed at finding optimal strategies for the use of lipid emulsions in intensive care of newborns to improve the quality of care for premature infants. The purpose of this work is to analyze the results of published studies and systematize data on the feasibility and safety of lipid emulsions used in newborns with critical diseases of the perinatal period.

Keywords: Intravenous Lipid Emulsions; Prematurely Born Children; Essential Fatty Acids, Nutrient Intake.

Contact Information:

Ivan Anikin – PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Zaporizhzhia State Medical University», Zaporizhzhia, Ukraine.

e-mail: anikin1974@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1125-0123>

СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ / STANDARDS OF MEDICAL CARE FOR NEWBORNS

DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.12

СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
«ІНВАЗІЙНИЙ КАНДИДОЗ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ»Д.О. Добрянський, О.І. Гуленко,
Т.К. Знаменська, О.В. ВоробйоваВсеукраїнська громадська організація "Асоціація
неонатологів України", Державний експертний
центр Міністерства охорони здоров'я України
(м.Київ, Україна)

Резюме. Ураження грибками *Candida* (кандидоз) є важливою клінічною проблемою у новонароджених дітей, які потребують лікування в умовах сучасних відділень інтенсивної терапії. Органні та/або системні інфекції, спричинені цими грибками, називають інвазійним кандидозом (ІК). Новонароджені особливо вразливі щодо ІК, і їх захворюваність у 3-5 разів перевищує відповідні показники у дітей або дорослих. Інвазійні грибкові інфекції, спричинені *Candida*, є третьою за поширеністю пізньою інфекцією у немовлят, народжених з масою тіла < 1500 г. ІК новонароджених асоціюється з приблизно 20 % смертністю, а близько половини тих, хто вижили, мають серйозні довгострокові неврологічні порушення. Останніми роками отримані нові дані щодо діагностики, профілактики та лікування ІК у новонароджених, що визначило зміну лікувальних рекомендацій. Відповідно виникла нагальна потреба забезпечення відповідності вітчизняної клінічної практики сучасним науково-обґрунтованим підходам. Рання діагностика кандидозу та швидке лікування ефективними такими протигрибковими засобами, як-от флуконазол, амфотерицин В і мікафунгін, за наявності відповідних показань мають вирішальне значення для покращення результатів.

Ключові слова: інвазійний кандидоз, діагностика, профілактика, лікування, новонароджені немовлята

Діагноз

Інвазійний кандидоз новонародженого (ІКН)

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: P37.5, Кандидоз новонародженого.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У СТАНДАРТАХ

АмВ амфотерицин В
 ВІТН відділення інтенсивної терапії новонароджених
 ГВ гестаційний вік
 ГКМЕ гематогенний кандидозний менінгоенцефаліт
 ДІК дисемінований інвазійний кандидоз
 ДММТ дуже мала маса тіла при народженні (<1500 г)
 ЗАК загальний аналіз крові
 ЗОЗ заклад охорони здоров'я
 ЕММТ екстремально мала маса тіла при народженні (<1000 г)
 ЕХ Ехінокандини
 ІК інвазійний кандидоз
 ІКН інвазійний кандидоз новонароджених
 ІСШ інфекція сечовивідних шляхів
 КЛС кислотнo-лужний стан крові
 КМП клінічний маршрут пацієнта
 МРТ магнітнорезонансна томографія
 НЕК некротизуючий ентероколіт
 ПЛР полімеразна ланцюгова реакція
 СМР спинномозкова рідина
 СРБ С-реактивний білок
 УКПМД уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
 ФК флуконазол
 ЦНС центральна нервова система
 ШВЛ штучна вентиляція легень
 BDG β-D-glucan

Форма № 003/о Медична карта стаціонарного хворого, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 669/20982 (зі змінами)

Форма № 096/о Медична карта новонародженого, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29 «Про внесення змін до первинних облікових форм та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстрованої в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360

Форма № 097/о Медична карта новонародженого, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29 «Про внесення змін до первинних облікових форм та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстрованої в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360

Загальна частина

Стандарти створені на підставі адаптованої для системи охорони здоров'я України клінічної настанови, розробленої з урахуванням рекомендацій двох міжнародних клінічних настанов «Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis» і «ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp.», які були обрані мультидисциплінарною робочою групою як приклади найкращої практики надання медичної допомоги новонародженим з ІК, та ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних утручань, фармакотерапії й організаційних принципів її надання.

Інвазійний кандидоз (ІК) – грибоквіа інфекція, яка виникає внаслідок проникнення (інвазії) грибів Candida у шкіру, слизові оболонки, кров (кандидемія), а також у випадках дисемінації збудника у тканини головного мозку й інших внутрішніх органів.

ІК спричинює потрапляння у тканини нитчастої форми грибка Candida. Цю форму кандидозу частіше виявляють в органах, які містять багатошаровий плоский епітелій (порожнина рота, стравохід), і рідше – за наявності циліндричного епітелію (шлунок, кишечник).

Клінічно ІК у новонароджених може виявлятися як кандидемія, ІСШ і/або ураження будь-якої іншої тканини або органу. Зокрема, специфічним для передчасно народжених дітей є ГКМЕ з інвазією грибків Candida у ЦНС. Це ускладнення виникає в 15-20% випадків ІК і може бути причиною підвищеної смертності і довгострокових неврологічних наслідків.

Підтверджений, імовірний і можливий ІК

Відповідно до загальних міжнародних рекомендацій ІК вважають підтвердженим, якщо грибок виявлено у матеріалі із стерильного середовища за допомогою гістологічного аналізу, посіву зразка тканини, взятої з ділянки ураження, або посіву крові.

Ймовірні інвазійні грибоквіа інфекції визначають за 3 критеріями: особливості пацієнта високого ризику; клінічні ознаки та симптоми, що відповідають сутності захворювання; а також мікологічні дані, які для ІК включають результати непрямого тесту, як-от, наприклад, виявлення грибоквіа антигену (BDG).

ІК вважають можливим за наявності лише 2 перших критеріїв і відсутніх мікологічних даних.

Враховуючи обмеження щодо використання непрямих тестів у новонароджених, у цій групі пацієнтів мова може йти лише за підтверджений або можливий (підозрюваний) ІК.

Найбільш поширені клінічні форми ІК

Системний кандидоз. Кандидемія новонароджених переважно виникає внаслідок інфікування катетера або поширення локалізованої інвазійної інфекції з наступною дисемінацією у нирки, ЦНС й інші органи. Клінічно це найчастіше виглядає як бактеріальний сепсис з погіршенням загального стану, млявістю, зниженою толерантністю до ентерального харчування, гіпербілірубінемією, апное, порушеною гемодинамікою, дихальними розладами тощо. З кандидемією вірогідно пов'язана стійка тромбоцитопенія і, якщо вона є, слід передбачити можливість розвитку кандидемії. Абсцеси шкіри у вигляді ущільнень (вузликів) або скупчень безболісних пустул на гіперемованій основі також були описані у новонароджених з кандидемією.

Інфекція, пов'язана з катетером, без поліорганного ураження. Немовлята, яких лікують з використанням катетерів (насамперед у центральних судинах), мають підвищений ризик розвитку інфекції Candida, пов'язаної з катетером. На кінчику катетера може утворитися інфікований тромб або грибоквіа клубок, який захоплює тромбоцити і є джерелом септичних емболів.

Інвазійні вогнищеві (органні) інфекції (ДІК). Виникнення додаткових вогнищ інвазійної інфекції, як правило, є результатом гематогенної дисемінації. Хоча можливим є ураження будь-якого органу, найчастіше вогнища грибоквіа інфекції виникають в очах, сечовивідній системі, серці та ЦНС.

Інфекція сечовивідних шляхів. Кандидозна ІСШ наявна, якщо виявляється більше 103-6 КУО/мл у сечі, отриманій за допомогою надлобкової пункції сечового міхура, або більше 104-7 КУО/мл у сечі, зібраній за допомогою стерильного катетера, введеного у сечовий міхур. Чинники ризику ІСШ, спричиненої грибоквіа Candida, включають природжені аномалії нирок і сечовивідних шляхів, обструкцію, застій сечі, а також катетеризацію сечового міхура. У кількох серіях випадків частота ураження нирок у новонароджених з кандидемією коливалася від 5 до 33 %. Для виявлення будь-якої інфільтрації паренхіми нирок, міцетоми чашечки або грибоквіа мас у сечовивідних шляхах застосовують ультразвукове дослідження. Накопичення грибоквіа мас у сечовивідних шляхах може бути причиною олігурії.

Інфекція ЦНС. Менінгіт є найбільш поширеним грибоквіа ураженням ЦНС. Іншими клінічними варіантами інфекції, які рідше трапляються, є абсцеси мозку, венікуліт, васкуліт і накопичення грибоквіа мас у субарахноїдальному просторі. Частота ураження ЦНС у дітей з дисемінованим кандидозом коливається від 10 до 64 %. Такі коливання насамперед пояснюють відмінностями у підходах до діагностики су-

путніх захворювань ЦНС у новонароджених з кандидемією. Клінічні ознаки грибкового менінгіту можуть бути такими ж, як і у випадку гострого бактеріального менінгіту. Результати аналізу СМР можуть бути різними залежно від типу ураження ЦНС (менінгеальне проти паренхіматозного). Нормальні результати біохімічного дослідження СМР, цитоз і фарбування за Грамом не виключають ураження ЦНС, оскільки запальна реакція може бути обмеженою або відстроченою, або ж кількість грибків у лікворі може бути малою. За допомогою нейровізуальних досліджень у деяких немовлят первинно можуть виявлятися абсцеси у паренхімі мозку. Ускладнення після грибкової інфекції ЦНС включають обструктивну гідроцефалію, що вимагає шунтування, атрофію мозку та негативні довгострокові неврологічні результати.

Перитоніт. В окремих випадках і серіях випадків описано перитоніт, спричинений грибами *Candida* у немовлят з ДММТ з НЕК або вогнищевими перфораціями травного каналу. Зокрема, спонтанна перфорація кишечника може бути пов'язаною з системною інфекцією *Candida*. На користь цього зокрема свідчить невелика серія випадків спонтанної перфорації кишечника у недоношених дітей, з яких у 33 % виділили грибки *Candida* із крові, перитонеальної рідини, СМР або сечі. Водночас, невідомо, чи перфорація спричинена первинною інвазією *Candida* у слизову оболонку, чи грибки лише колонізують стінку кишечника, проникаючи у неї після первинного ушкодження.

Ураження очей. Клінічними формами кандидозу очей є хоріоретиніт (з мінімальним або відсутнім запаленням склоподібного тіла) та ендодальміт (явне запалення склоподібного тіла). У передчасно народжених немовлят з дисемінованим кандидозом частота грибкового ураження очей коливається від 6 до 50 %. За допомогою непрямой офтальмоскопії можна виявити вогнищеві, блискучі, білі, інфільтративні, часто горбоподібні ураження сітківки з нечіткими межами. Часом можна побачити розширення склоподібного тіла, за що можуть свідчити зниження його прозорості або поява у ньому пухнастих білих кульок («сніжки»). Кандидемія без ендодальміту ймовірно пов'язана з підвищеним ризиком розвитку тяжкої ретинопатії недоношених.

Кістково-суглобові інфекції. Кандидозний остеомієліт або артрит лише зрідка можуть бути ізольованими, а переважно виникають на тлі дисемінованої грибкової інфекції. Ознаки та симптоми подібні до тих, що характеризують бактеріальний септичний артрит або остеомієліт, з набряком, обмеженнями самовільних рухів кінцівкою і болючістю під час пасивних рухів. Грибкову інфекцію підтверджують виділенням грибків *Candida* із синовіальної рідини або кісткового аспірату.

Ендокардит. За даними ехокардіографії частота утворення тромбів або вегетацій у серці немовлят з кандидемією може досягати 15 %. Новонароджені з кандидемією, яка тривала 5 і більше днів, частіше мають ураження серця, нирок або очей.

Лише декілька клінічних ознак і лабораторних тестів мають доведену діагностичну цінність щодо виявлення ІКН, тому запобігання інфекції є надзвичайно важливим. У разі встановлення діагнозу кандидозу необхідно негайно розпочати лікування ефективними протигрибковими засобами. Ранній початок лікування покращує кінцеві результати; отже, своєчасні клінічна підозра і застосування додаткових діагностичних тестів є дуже важливими.

Стандарт 1. Профілактика

1.1. Положення стандарту

Профілактичні заходи вважаються більш дієвими для зменшення частоти негативних наслідків, пов'язаних з ІК, аніж існуючі методи і стратегії лікування. Це насамперед пов'язано із труднощами діагностики інвазивних грибкових інфекцій у новонароджених.

1.2. Обґрунтування

Оскільки профілактичні заходи можуть суттєво зменшити кількість новонароджених з ІК тому інфекційний контроль в неонатальних відділеннях має включати моніторинг мікробіологічної ситуації та інфекційної захворюваності, а також вибору і тривалості емпіричного призначення антибактеріальних препаратів. Немовлята з ЕММТ (<1000 г) мають найвищий ризик виникнення ІК, який залежить від гестаційного віку. Так, показники захворюваності новонароджених з гестаційним віком 23-24, 25-27 і ≥ 28 тижнів становлять відповідно 10-20 %, 5-10 % і <5 %. Така сама залежність існує і щодо маси тіла при народженні: у немовлят масою тіла <750 г, 750–1000 г і >1000 г частота ІК відповідно становить >10 %, 5-10 % і <5 %.

Іншими чинниками ризику щодо розвитку ІК у ВІТН є використання центральних судинних катетерів, будь-яких дренажних трубок, уретрального катетера; парентеральне харчування; захворювання шлунково-кишкового тракту, насамперед НЕК; абдомінальні хірургічні втручання; перитонеальний діаліз; застосування антибіотиків широкого спектру; інтубація трахеї та ШВЛ, призначення блокаторів H2-рецепторів та стероїдів; а також кандидоз у матері під час вагітності та/або пологів.

1.3. Обов'язкові критерії якості:

1. Дотримання заходів інфекційного контролю.
2. Доступність стерильних медичного інструментарію, розхідних матеріалів й обладнання.
3. Запровадження у відділеннях для недоношених новонароджених, насамперед у ВІТН, політики підтримки грудного вигодовування (годування грудним (материнським, донорським) молоком), яка б передбачала підтримку ранньої лактації з використанням молоковідсмоктувачів, сприяння ефективному зціджуванню молозива і грудного молока у перші 6 год після пологів, орофарингеальне введення молозива, сприяння використанню методик «нехарчового смоктання», регулярному контакту матері та дитини «шкіра-до-шкіри» та виходжування за методом Кенгуру. Молочні суміші для вигодовування недоношених новонароджених дітей призначати лише тоді, коли власне материнське або донорське молоко недоступні.
4. Використання материнського молока для початку ЕХ.

5. Уникнення необґрунтованих інвазійних утручань.
6. Раціональне використання антибіотиків.
7. Профілактичне призначення протигрибкових препаратів новонародженим із групи високого ризику.
8. Не рекомендується призначення пробіотичних препаратів та лактоферину з профілактичною метою.

1.4. Бажані критерії якості:

1. Надавачі медичних послуг розміщують інформаційні матеріали стосовно шляхів запобігання інфікування грибами *Candida* у доступних місцях.
2. Матерям та особам, які здійснюють догляд за дитиною надається інформація щодо чинників ризику виникнення ІК, дотримання гігієни, правильного догляду та харчування з метою уникнення подальшого інфікування.

Стандарт 2. Діагностика

2.1. Положення стандарту медичної допомоги

Своєчасна діагностика та початок лікування новонароджених з ІК після появи його перших симптомів гарантовано веде до зниження смертності, запобігає тяжким ускладненням та сприяє оптимальному одужанню.

ІК у новонароджених не має специфічних клінічних ознак, та його клінічна картина не відрізняється від такої у випадку бактеріального сепсису новонароджених з наявним або відсутнім поліорганним ураженням. У немовлят з грибковим сепсисом можуть частіше виявлятися тромбоцитопенія і гіперглікемія. Внаслідок відсутності специфічних діагностичних критеріїв, необхідна стандартизація діагностики ІК у новонароджених.

2.2. Обґрунтування

Враховуючи вищий ризик, пов'язаний з розвитком ІК, у передчасно народжених дітей, недоношених немовлят з клінічними або лабораторними ознаками (можливого) кандидозу потрібно обстежувати на наявність дисемінованої форми захворювання. Клінічна підозра на ІК у новонародженої дитини із симптомами неонатального сепсису має виникати, якщо відсутня позитивна динаміка захворювання, незважаючи на адекватну антибіотикотерапію, за наявності відповідних чинників ризику та стерильної (щодо бактерій) культури крові.

2.3. Обов'язкові критерії якості

1. Передбачати можливу наявність ІК у новонародженої дитини із симптомами неонатального сепсису, якщо відсутня позитивна динаміка захворювання, незважаючи на адекватну антибіотикотерапію, за наявності відповідних чинників ризику (додаток 1) і стерильної (бактеріальної) культури крові.

2. У разі клінічної підозри на ІК для виключення дисемінованого кандидозу загалом показані:

- мікробіологічне дослідження (посів) крові, ліквору і сечі;
- рентгенографія органів грудної клітки;
- УЗД головного мозку, органів черевної порожнини;
- ехокардіографія;
- офтальмологічне обстеження.

3. Кров для посіву потрібно взяти з мінімум двох різних судин за допомогою венепункції у разовому об'ємі щонайменше 1 мл. Тривалість інкубації культури крові – мінімум 5 днів. Якщо у дитини використовується центральний венозний катетер (ЦВК), одну з порцій крові слід взяти з катетера для диференціації дисемінованої інфекції та кандидемії, пов'язаної з катетером. Якщо центральний катетер видаляють, потрібно відправити на мікробіологічне дослідження його кінець. Кількість мікробіологічних досліджень крові слід визначати індивідуально, враховуючи ризики для новонародженої дитини, пов'язані із забором великого об'єму крові.

4. У випадку позитивної культури крові повторні дослідження на тлі лікування рекомендуються через 24-48 год., до її санації. Якщо культура крові є стало позитивною, потрібно виконати УЗД або КТ сечостатевого шляхів, печінки та селезінки.

5. Новонародженим з позитивними культурами крові та/або сечі, рекомендується люмбальна пункція, дослідження СМР й обстеження сітківки.

6. Для виключення/підтвердження кандидозної ІСШ – сечу для посіву і загального аналізу слід отримати за допомогою надлобкової пункції сечового міхура або уведеного у сечовий міхур стерильного катетера.

7. У разі клінічної підозри на ІК ЦНС виконується люмбальна пункція та береться СМР на посів і для загального аналізу. Додатково у цьому випадку рекомендуються УЗД головного мозку, а за наявності показань – МРТ головного мозку.

8. У разі клінічної підозри на ІК кістково-суглобової системи показані мікробіологічне дослідження кісткового аспірату та/або синовіальної рідини, а також рентгенографія кінцівки.

9. У разі клінічної підозри на ІК легень показані мікробіологічне дослідження трахеобронхіального аспірату і рентгенографія легень.

10. У разі клінічної підозри на кандидоз слизової оболонки порожнини рота, глотки або кишечника потрібні мікробіологічне дослідження матеріалу зі слизової зіву і відхідника, а також калу.

2.4. Бажані критерії якості

1. Рекомендованим на сьогодні протоколом мікробіологічного дослідження крові на кандидемію є одноразовий посів крові із трьох різних судин за допомогою венепункції у сумарному об'ємі 2-4 мл

(оптимально 3 порції по 1 мл кожна).

2. Рекомендована частота такого дослідження, якщо підозра на інфекцію зберігається, – кілька послідовних днів. Застосування цього протоколу може бути проблематичним у передчасно народжених дітей з огляду на технічні труднощі та потенційні ризики, пов'язані із забором такої кількості крові.

Стандарт 3. Лікування

3.1. Положення стандарту медичної допомоги

1. Переведення дитини у ВІТН лікарні III рівня (якщо дитина не перебуває у такому відділенні).
2. Клінічний, лабораторний та інструментальний моніторинг стану дитини та підтримувальні заходи (патогенетична і симптоматична терапія поліорганних уражень);
3. Призначення протигрибкового ЛЗ будь-якій новонародженій дитині з підозрюваним або підтвердженим ІК;
4. Призначення протигрибкового ЛЗ будь-якій передчасно народженій дитині з підозрою на природжений кандидоз або доношеній дитині з підозрою висипкою на шкірі, ознаками дихальних розладів або сепсису.
5. Негайне видалення центральних венозних катетерів у разі підтвердження або обґрунтованої підозри на ІК.

3.2. Обґрунтування

Можливі дві стратегії лікування ІКН: цільова терапія або емпіричне/превентивне/діагностичне лікування (додаток 2 до цих Стандартів).

Призначаючи специфічне протигрибкове лікування, потрібно враховувати:

- епідеміологічні дані конкретного відділення щодо циркуляції певних видів грибків *Candida*;
- здатність протигрибкового препарату, який призначається, проникати у внутрішні органи, сечу, ЦНС та біоплівки *Candida*.
- статус колонізації, встановлений за результатами попереднього мікробіологічного обстеження;
- стан і особливості використання центрального венозного катетера та можливість/ймовірність утворення біоплівок;
- попередню протигрибкову профілактику.

3.3. Обов'язкові критерії якості

Лікування ІКН без ураження ЦНС

1. За наявності підтверженого або підозрюваного ІК настійно рекомендується видалити центральний венозний катетер. Несвоєчасне видалення або заміна центрального венозного катетера у немовлят з кандидозом призводить до підвищення ризику тривалої інфекції, смертності та незворотних неврологічних порушень. Потрібно видалити катетер і катетеризувати іншу судину, якщо є показання.

2. Для лікування новонароджених з дисемінованим кандидозом призначити АмВ дезоксихолат у дозі 1 мг/кг/добу.

3. ФК, 12 мг/кг/добу внутрішньовенно або внутрішньо, є прийнятною альтернативою у лікуванні немовлят, яким цей препарат не призначали з профілактичною метою.

4. Ліпідний комплекс АмВ, 3-5 мг/кг/добу, може бути ще однією альтернативою, але його слід застосовувати з обережністю, особливо за наявності ураження сечовивідних шляхів.

5. Ехінокандини (враховуючи потенційні побічні ефекти) слід також застосовувати з обережністю і, як правило, обмежуватись рятувальною терапією або ситуаціями, коли стійкість грибків або токсичність виключають можливість застосування АмВ дезоксихолату або ФК.

6. У новонароджених, які отримують АмВ дезоксихолат, слід здійснювати моніторинг рівня калію, магнію та креатиніну, а також активності ферментів печінки у сироватці крові, а також періодично повторювати загальний аналіз крові.

7. Рекомендована тривалість терапії кандидемії без явних метастатичних вогнищ інфекції після підтвердженої санації крові і резолюції ознак, пов'язаних з кандидемією, становить 2 тиж. У немовлят з органічними ураженнями тривалість терапії має бути довшою. Ендокардит потрібно лікувати протягом 4-12 тиж, а найдовшого лікування вимагає кандидозний остеомієліт – 12 міс.

Лікування інфекції ЦНС

1. Інфіковані пристрої у ЦНС, включаючи вентрикулостомічні дренажі та шунти, слід видалити, якщо це можливо.

2. Розпочати лікування, призначивши АмВ дезоксихолат у дозі 1 мг/кг/добу внутрішньовенно. Альтернативою може бути ліпосомний АмВ у дозі 5 мг/кг/добу. Додавання флуцитозину, 25 мг/кг 4 рази на добу, може розглядатися як рятувальна терапія у пацієнтів, стан яких не покращився після початку лікування АмВ, але побічні ефекти терапії цим препаратом є частими.

3. На завершальному етапі, якщо початковий етап лікування був ефективним, рекомендується перейти на лікування ФК у дозі 12 мг/кг/добу, якщо виділені грибки чутливі до нього.

4. Терапію слід продовжувати до повної резолюції всіх ознак і симптомів хвороби та санації СМР.

Стандарт 4. Рекомендації щодо виписування зі стаціонару

4.1. Положення стандарту медичної допомоги

Критерії виписки мають відповідати положенням чинних медико-технологічних документів з догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні.

4.2. Обґрунтування

Новонароджену дитину, яка перенесла ІК, можна виписати зі стаціонару, якщо:

- клінічний стан дитини є задовільним, відсутні ознаки дисфункцій органів та систем у разі наявності ускладнень;
- дитина толерує повний об'єм ЕХ і має позитивну динаміку маси тіла;
- протигрибкова терапія припинена щонайменше за 24 год до виписки.

4.3. Обов'язкові критерії якості

1. Батькам перед випискою дитини зі стаціонару в усній та письмовій формі надається інформація щодо потенційних довгострокових (віддалених) наслідків хвороби дитини та щодо ймовірних заходів з відновлення (надаючи інформацію і плануючи подальші дії, слід враховувати розуміння стану справ та побажання батьків).

2. Перед випискою із ЗОЗ батькам в усній та письмовій формі радять, що їм потрібно звернутися до лікаря-педіатра (лікаря загальної практики – сімейного лікаря) або ЗОЗ за місцем реєстрації або проживання, центру екстреної медичної допомоги або лікарні швидкої медичної допомоги), якщо у дитини виникає будь-який з небезпечних симптомів (згідно з рекомендаціями чинних медико-технологічних документів з догляду за новонародженою дитиною).

3. Забезпечити можливість амбулаторного спостереження лікарем-педіатром/ лікарем загальної практики - сімейним лікарем, лікарем-неврологом дитячим, лікарем офтальмологом-дитячим (терміновість оглядів визначається тяжкістю перенесеного захворювання);

4. Після виписки додому, протягом перших 48 год немовля має оглянути лікар-педіатр (лікар загальної практики – сімейний лікар).

5. Інші критерії виписки мають відповідати положенням чинних медико-технологічних документів з догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні.

Стандарт 5. Подальше спостереження

5.1. Положення стандарту медичної допомоги

Спостереження потрібно здійснювати згідно з вимогами до спостереження дітей раннього віку з хронічними захворюваннями відповідно до чинних медико-технологічних документів стосовно катамnestичного спостереження за новонародженими та дітьми віком до 3-х років та дітей із групи ризику щодо затримки розвитку і/або виникнення хронічних захворювань.

5.2. Обґрунтування

Після виписки дитини зі стаціонару повинна бути забезпечена можливість амбулаторного спостереження лікарем-педіатром/ лікарем загальної практики - сімейним лікарем, лікарем-неврологом дитячим, лікарем офтальмологом-дитячим (терміновість оглядів визначається тяжкістю перенесеного захворювання);

5.3. Обов'язкові критерії якості

1. Кількість та терміновість оглядів визначається тяжкістю захворювання, перенесеного дитиною, та станом, в якому вона була виписана додому.

ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Для оцінки якості медичної допомоги новонародженим з НЕК рекомендовано використовувати індикатори якості, які є інструментами клінічного аудиту та моніторингу якості надання медичної допомоги. За допомогою індикаторів можливим є не тільки визначення якості надання медичної допомоги у певному лікувальному закладі, а також можливість порівняння якості медичної допомоги між декількома лікувальними закладами не тільки в одній області, а також між різними регіонами. Для кожного індикатора існує порогове значення, а також надається методологія його розрахунку. Джерелом для встановлення порогового значення для кожного індикатора є результати досліджень, вже перевірений досвід найкращих лікувальних закладів/регіонів, а також думки спеціалістів.

Водночас, в більшості закладів існують особливості як надання медичної допомоги новонародженим дітям, так і особливості проблем, а тому на рівні лікувального закладу/регіону можуть бути розроблені додаткові індикатори якості, які будуть враховувати ці особливості і сприяти покращенню якості надання медичної допомоги.

6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікуючого лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу новонародженій дитині з ІК, внутрішніх документів ЗОЗ/клінічного маршруту пацієнта (КМП).

2. Відсоток ІК у недоношених новонароджених з масою тіла при народженні менше 1500 г і/або терміном гестації <32 тижнів до моменту виписки зі стаціонару.

3. Відсоток новонароджених дітей з ІК, які померли, серед усіх немовлят з таким діагнозом.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікуючого лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу новонародженій дитині з ІК, внутрішніх документів ЗОЗ/клінічного маршруту пацієнта (КМП).

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей».

Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ. Бажаний рівень значення індикатора:

2022 рік – 80%;

2023 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються керівниками ЗОЗ, що надають допомогу новонародженим на всіх рівнях надання медичної допомоги, розташованими на території обслуговування структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надсилаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від керівників ЗОЗ, які надають допомогу новонародженим на всіх рівнях надання медичної допомоги, розташованими на території обслуговування структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Чисельник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ на всіх рівнях надання медичної допомоги новонародженим, підлеглих структурним підрозділам з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, для яких задокументований факт наявності внутрішніх документів ЗОЗ/клінічного маршруту пацієнта (КМП) із питань надання медичної допомоги новонародженим з НЕК (наданий примірник документа).

Джерелом інформації є внутрішній документ ЗОЗ/клінічний маршрут пацієнта (КМП), наданий закладом.

Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів охорони здоров'я на всіх рівнях надання медичної допомоги новонародженим, підлеглих структурним підрозділам з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій; джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів охорони здоров'я на всіх рівнях надання медичної допомоги новонародженим.

Значення індикатора наводять у відсотках.

2. Відсоток ІК у немовлят з масою тіла при народженні менше 1500 г і/або терміном гестації <32 тижнів до моменту виписки зі стаціонару.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми дотримання вимог щодо моніторингу клінічного стану пацієнта, застосування превентивних технологій.

Бажаний рівень значення індикатора – менше 5%.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає медичну допомогу новонародженим дітям.

Керівник отримує дані від лікарів-неонатологів даного ЗОЗ.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою. Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється керівниками ЗОЗ після надходження інформації від всіх лікарів-неонатологів. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість виписаних і померлих новонароджених з масою <1500 г і/або ГВ <32 тижнів при народженні. Джерелом інформації є:

Форма № 003/о – Медична карта стаціонарного хворого;

Форма № 096/о – Медична карта новонародженого;

Форма № 097/о – Медична карта новонародженого.

Чисельник індикатора складає кількість немовлят з масою <1500 г (ГВ <32 тижнів) при народженні зі встановленим діагнозом ІК до моменту виписки зі стаціонару.

Джерелом інформації є:

Форма № 003/о – Медична карта стаціонарного хворого;

Форма № 096/о – Медична карта новонародженого;

Форма № 097/о – Медична карта новонародженого.

Значення індикатора наводять у відсотках.

3. Відсоток новонароджених дітей з ІК, які померли, серед усіх немовлят з таким діагнозом.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми дотримання вимог щодо лікування новонароджених немовлят з ІК.

Бажаний рівень значення індикатора:

2022 рік – менше 30 %;

2023 рік та подальший період – менше 20 %.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає медичну допомогу новонародженим дітям.

Керівник отримує дані від лікарів-неонатологів даного ЗОЗ.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою. Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється керівниками ЗОЗ після надходження інформації від всіх лікарів-неонатологів. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість виписаних і померлих немовлят з діагнозом ІК. Джерелом інформації є:

Форма № 003/о – Медична карта стаціонарного хворого;

Форма № 096/о – Медична карта новонародженого;

Форма № 097/о – Медична карта новонародженого.

Чисельник індикатора складає кількість немовлят, які померли з діагнозом автопсії ІК.

Джерелом інформації є:

Форма № 003/о – Медична карта стаціонарного хворого;

Форма № 096/о – Медична карта новонародженого;

Форма № 097/о – Медична карта новонародженого.

Значення індикатора наводять у відсотках.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ, ВИКОРИСТАНИХ ПРИ РОЗРОБЦІ СТАНДАРТІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Некротизуючий ентероколіт у передчасно народжених дітей», 2021.

2. Наказ МОЗ України від 29.08.2006 № 584 «Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні».

3. Наказ МОЗ України від 03.08.2021 № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах / закладах надання соціальних послуг / соціального захисту населення» Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 р. за N 1318/36940

4. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 738 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів багатoproфільної дитячої лікарні інтенсивного лікування».

5. Наказ МОЗ України від 14.11.2011 № 783 «Про затвердження Примірних табелів оснащення перинатальних центрів III рівня».

6. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974 (зі змінами).

7. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313 (зі змінами).

8. Наказ МОЗ України від 25.07.2013 № 640 «Про затвердження Примірного табеля оснащення перинатального центру II рівня».

9. Наказ МОЗ України від 28.11.2013 № 1024 «Про затвердження Порядку транспортування новонароджених дітей високого перинатального ризику в Україні» зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 грудня 2013 року за № 2110/24642.

10. Наказ МОЗ України від 22.04.2021 № 792 «Про затвердження тринадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

ДОДАТКИ ДО СТАНДАРТІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Додаток 1

до Стандартів медичної допомоги
«Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей»

- Чинники ризику грибкових інфекцій у ВІГН
- Грибкова інфекція у матері під час вагітності або пологів
- Колонізація новонародженої дитини грибками Candida
- Надзвичайна (екстремальна) недоношеність (термін гестації менше 28 тиж)
- Чоловіча стать
- Попереднє гіпоксичне ураження, шок
- Незрілість шкіри, опіки, пошкодження шкіри
- Особливості антибіотикотерапії (застосування антибіотиків широкого спектра дії за тиждень до посіву; використання цефалоспоринов 3-4 генерації або карбапенемів; використання >2 антибіотиків)
- Попередня бактеріальна інфекція крові
- Використання центрального венозного катетера
- Використання дренажних трубок, сечового катетера
- Інтубація та необхідність штучної вентиляції легень
- Тривала ШВЛ
- Застосування жирових емульсій довше 7 днів
- Парентеральне харчування довше 5 днів
- Відсутність ентерального харчування
- Ускладнене захворювання шлунково-кишкового тракту
- Абдомінальні хірургічні втручання
- Перитонеальний діаліз
- Використання H2-блокаторів, стероїдів
- Гіперглікемія, тромбоцитопенія

Додаток 2

до Стандартів медичної допомоги
«Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей»

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ПІДОЗРЮВАНОГО АБО ПІДТВЕРДЖЕНОГО ДИСЕМІНОВАНОГО ІК



Додаток 3
до Стандартів медичної допомоги
«Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей»

Особливості протигрибкових препаратів, рекомендованих до використання в новонароджених

Існують 4 групи системних протигрибкових засобів з доведеною ефективністю щодо лікування ІК: полієни (АМВ дезоксихолат, ліпосомальний АМВ, ліпідний комплекс АМВ та колоїдна дисперсія АМВ), триазоли (ФК, ітраконазол, вориконазол і позаконазол), ехінокандини (мікафунгін, каспофунгін і анідулафунгін), а також аналози нуклеозидів (флуцитозин). Для використання у новонароджених рекомендуються препарати АМВ (АМВ дезоксихолат, ліпосомальний АМВ, ліпідний комплекс АМВ), ФК, мікафунгін/каспофунгін, а також флуцитозин.

Препарати амфотерицину В (АМВ)

Полієни зв'язують ергостерин у клітинній мембрані грибка, що призводить до порушення цілості останньої і смерті клітини. Більшість видів грибків *Candida* чутливі до АМВ дезоксихолату, який є ефективним і добре переноситься новонародженими.

Побічні ефекти АМВ дезоксихолату у новонароджених спостерігаються рідше, ніж у дітей старшого віку та дорослих. Вони включають гіпокаліємію та гіпомагніємію, спричинені надмірною втратою через нирки, пригнічення кісткового мозку з анемією і тромбоцитопенією та підвищення рівня печінкових ферментів. Ці відхилення трапляються нечасто, залежать від дози і зникають після припинення прийому препарату.

Використання ліпідних препаратів АМВ дозволяє використовувати вищі дози амфотерицину з нижчим рівнем токсичності, але ці препарати значно дорожчі, ніж звичайний АМВ дезоксихолат. Зазвичай вони призначені для новонароджених, в яких під час введення АМВ дезоксихолату виникають реакції, пов'язані з інфузією, або порушення функції нирок. У випадках грибового ураження сечовивідних шляхів слід уникати призначення ліпідних препаратів АМВ, оскільки вони можуть погано проникати у паренхіму нирок.

АМВ дезоксихолат рекомендується використовувати для лікування ІКН у дозі (1 мг/кг/добу. Ця рекомендація підтверджується відносно обмеженими клінічними даними щодо ІК та ГКМЕ. Рекомендація також підтверджується обмеженими фармакокінетичними даними. Немає конкретної клінічної інформації щодо оптимальної схеми лікування ГКМЕ, хоча АМВ дезоксихолат був ефективним у доклінічній моделі такого ураження. Ліпосомальний АМВ (2,5–7 мг/кг/добу) можна використовувати для лікування ІК у новонароджених, і він є безпечним. Хоча немає конкретної клінічної інформації щодо оптимальної схеми лікування ГКМЕ, ліпосомальний АМВ проникав у ЦНС у доклінічній моделі ГКМЕ і чинив протигрибкову дію у мозку. Ліпідний комплекс АМВ (2,5-5 мг/кг/добу в/в) є альтернативним щодо інших препаратів АМВ. Існують докази щодо ефективності та популяційної фармакокінетики ліпідного комплексу АМВ в новонароджених. Крім того, доклінічні дані свідчать, що ліпідний комплекс АМВ ефективний у лікуванні ГКМЕ. Нижчий рівень доказовості порівняно з іншими препаратами АМВ відображає триваючу невизначеність щодо використання цього препарату АМВ для лікування ІК загалом (не лише для дітей, а і дорослих) та відносну мізерність клінічних даних порівняно з іншими препаратами.

Триазоли

Триазоли пригнічують активність 14- α -стеролдеметиلاзи у системі цитохрому Р450, яка необхідна для продукції ергостерину, основного компонента клітинної мембрани грибків. Кілька досліджень показали, що ФК, триазол першого покоління, ефективний у лікуванні системного кандидозу в новонароджених. ФК характеризується високою біодоступністю після перорального прийому, що потенційно знижує потребу у внутрішньовенному введенні. Після введення препарату будь-яким шляхом досягаються оптимальні терапевтичні концентрації у всьому організмі, включаючи СМР. Крім того, ФК є ефективним засобом для лікування кандидозних ІСШ, оскільки він виводиться із сечею у незміненому стані у високих концентраціях.

Існує відносно небагато досліджень, які прицільно вивчали ефективність ФК в новонароджених. ФК (12 мг/кг з урахуванням дози навантаження 25 мг/кг, хоча необхідні додаткові дослідження її безпеки) можна використовувати для лікування ІК у новонароджених, які попереднього не отримували цього препарату. Ця рекомендація заснована на даних щодо ефективності та безпеки ФК у новонароджених. Нещодавні популяційні фармакокінетичні дослідження були використані для визначення потрібної схеми лікування. Немає доклінічних або клінічних даних, які б обґрунтовували точну схему лікування ГКМЕ. Потенційні обмеження ФК включають відносно вузький спектр протигрибкової активності порівняно з іншими протигрибковими засобами (резистентність *S. krusei* і *S. glabrata*) та фунгістатичний (на відміну від фунгіцидного) протигрибковий ефект.

Ехінокандини

Ехінокандини запобігають утворенню гліканових полімерів, основного компонента клітинної стінки грибка, шляхом пригнічення ферментного комплексу 1,3- β -D-глюкансинтази. Ехінокандини не рекомендується застосовувати рутинно і потреба їхнього використання може розглядатись у немовлят, для яких застосування ФК та АМВ протипоказано через токсичність або резистентність. Водночас, на практиці ехінокандини все частіше використовуються для лікування ІК у ВІТН. Рекомендації щодо застосування мікафунгін (4-10 мг/кг/добу) ґрунтуються на результатах об'єднаного фармакокінетичного і фармакодинамічного дослідження та детальному вивченні фармакокінетики препарату. Мікафунгін, призначений у дозі 4 мг/кг, приблизно забезпечує ту саму експозицію препарату, що досягається у дорослих. Якщо вважається, що ГКМЕ є ймовірним, слід застосовувати вищі дози (наприклад, 10 мг/кг), враховуючи дозозалежне проникнення мікафунгін у ЦНС. Європейська медична агенція (ЕМА) видала попередження найвищого рівня, яке вказує, що мікафунгін слід використовувати лише в тому випадку, якщо інші засоби не підходять. Це попередження ґрунтується на даних щодо підвищеної частоти пухлин печінки у щурів, які тривало отримували мікафунгін. На сьогодні, однак, не існує відповідних клінічних даних, незважаючи на широке клінічне використання мікафунгін у всьому світі. Крім того, подібні дослідження не проводилися для інших ехінокандинів, а тому невідомо, чи цей доклінічний результат стосується усієї групи препаратів. Рекомендована доза каспофунгін для немовлят (25 мг/м²/добу) ґрунтується на досягненні АUC, подібної до кривої у дорослих. Хоча клінічна ефективність була продемонстрована в невеликій кількості повідомлень та серій випадків, немає доказів того, що ця доза є достатньою для лікування немовлят з ГКМЕ. Крім того, використання площі поверхні тіла як показника розміру може бути неточним у новонароджених.

Аналоги нуклеозидів

Призначення флуцитозину як монотерапії супроводжується швидким розвитком резистентності, тому рекомендується застосовувати його лише у комбінації з АМВ в новонароджених з кандидозом ЦНС, якщо СМР не

стає стерильною протягом кількох днів лікування або якщо стан пацієнта погіршується на монотерапії АмВ дезоксихолатом. Флуцитозин відмінно проникає у СМР і діє синергічно з АмВ дезоксихолатом. Його рутинне застосування для лікування інфекцій ЦНС також не рекомендується через труднощі підтримання належної концентрації у сироватці крові та ризик токсичності. Під час лікування потрібно контролювати рівні флуцитозину у сироватці крові, щоб уникнути пригнічення кісткового мозку, яке асоціювалось із сироватковим рівнем флуцитозину > 100 мкг/мл.

Додаток 4

до Стандартів медичної допомоги
«Інвазійний кандидоз у новонароджених дітей»

ЧИННИКИ, ЯКІ ПОТРІБНО ВРАХОВУВАТИ, ПРИЗНАЧАЮЧИ СПЕЦИФІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ІК

Можливі дві стратегії протигрибкового лікування: цільова терапія або емпіричне/превентивне/діагностичне лікування.

Перша з них полягає у призначенні протигрибкових препаратів на підставі виділення грибків роду *Candida* із крові або інших стерильних внутрішніх органів/порожнин, або ж за наявності високої концентрації грибків у сечі (цільова терапія). Відповідно до іншої емпіричної або превентивне/діагностичне лікування призначають, як у випадку інших пацієнтів з ослабленим імунітетом. Зокрема, лікування слід розпочинати, якщо існує високий ступінь підозри на системну грибкову інфекцію за наявності специфічних клінічних ознак і чинників ризику (емпіричне лікування), або коли ця ситуація супроводжується наявністю прямих або непрямих мікробіологічних даних, які підтверджують клінічну підозру (превентивне/діагностичне лікування).

Надзвичайно важливою є наявність епідеміологічних даних щодо циркуляції і потенційної ролі певних видів грибків *Candida* у відділенні, в якому перебуває дитина. Ця інформація є ключовою для визначення препарату, який буде використовуватись для початкового лікування. Навіть якщо *C. albicans* і *C. parapsilosis* ідентифікуються найчастіше, менша, але важлива частка випадків пов'язана з іншими видами *Candida*, які за своєю природою стійкі (частково або повністю) до флуконазолу (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. krusei*).

Важливою особливістю є здатність протигрибкових препаратів потрапляти у внутрішні середовища організму: у новонароджених гематоенцефалічний бар'єр є відносно легко проникним, що визначає підвищений ризик виникнення кандидозного менінгоенцефаліту. Якщо це виглядає вірогідним, слід використовувати протигрибкові препарати, ефективні для лікування ЦНС й активного впливу на біоплівки *Candida*.

Призначаючи протигрибкову терапію, потрібно враховувати статус грибкової колонізації дитини. Якщо попереднє мікробіологічне обстеження виявляло будь-який вид *Candida* з будь-якої ділянки організму немовляти, ймовірно, що той самий вид грибка може бути причиною системного ІК внаслідок реплікації, проліферації колоній та поширення у кровоплин з первинного локусу колонізації.

Обов'язково потрібно враховувати наявність і тривалість використання центральних венозних й інших катетерів/дренажних трубок у контексті можливості/ймовірності утворення у них грибкових біоплівок. Якщо катетери або дренажі використовуються тривало, це ускладнення є дуже ймовірним. Щоб виключити катетер-асоційовану грибкову інфекцію, доцільно взяти кров на мікробіологічне дослідження і з центрального катетера, і з периферичної судини (див. п. 3.2 цього УКПМД).

Необхідно виключити наявність дисемінованого ураження ЦНС і внутрішніх органів: якщо біоплівка, ймовірно, утворилася, існує висока вірогідність відокремлення і потрапляння інфікованих тромбів у кровоплин, тому всі органи слід обстежити за допомогою візуалізації та функціональних тестів, щоб виключити їх ураження. Якщо будуть виявлені вогнища ураження в органах, це вплине на вибір протигрибкових засобів і (найбільше) на тривалість лікування.

Потрібно обов'язково враховувати попередню протигрибкову профілактику, якщо така була. Розвиток грибкової інфекції, незважаючи на профілактику ФК, є можливим, якщо: 1) збудник є стійким до флуконазолу; або 2) збудник походить із біоплівок, оскільки вони захищають грибок від дії ФК, який погано впливає на такі утворення. Незалежно від причини неефективності профілактики у такому випадку слід призначити протигрибковий препарат з іншої групи.

Література

1. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, Walsh TJ, Hope WW, Benjamin DK, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2014;133(2):236-42. doi: 10.1542/peds.2013-0671
2. Ascher SB, Smith PB, Watt K, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(5):439-43. doi: 10.1097/INF.0b013e3182467a72
3. Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr*. 1990;116(5):791-7. doi: 10.1016/s0022-3476(05)82674-5
4. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(2):632-8. doi: 10.1128/AAC.50.2.632-638.2006
5. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):634-40. doi: 10.1542/peds.112.3.634
6. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, Castro L, Sánchez PJ, Kaufman D, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(1):93-9. doi: 10.1038/clpt.2009.200
7. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117(1):84-92. doi: 10.1542/peds.2004-2292
8. Benson JM, Nahata MC. Pharmacokinetics of amphotericin B in children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(11):1989-93. doi: 10.1128/AAC.33.11.1989
9. Chitnis AS, Magill SS, Edwards JR, Chiller TM, Fridkin SK, Lessa FC. Trends in *Candida* central line-associated bloodstream infections among NICUs, 1999-2009. *Pediatrics*[Internet]. 2012[cited 2021 Sep 6];130(1):e46-52. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/130/1/e46/29937/Trends-in-Candida-Central-Line-Associated?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/peds.2011-3620
10. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, Steinbach WJ, Alexander BD, Cotten CM, et al. Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol*. 2007;27(2):97-100. doi: 10.1038/sj.jp.7211628
11. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin,

an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(6):590-8. doi: 10.1177/0091270004265644

12. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, Wainer S, Muwazi F, Hahn D, et al. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(12):1107-12. doi: 10.1097/00006454-199612000-00011

13. Driscoll TA, Frangoul H, Nemecek ER, Murphey DK, Yu LC, Blumer J, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised adolescents and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5780-9. doi: 10.1128/AAC.05010-11

14. Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, Krance RA, Nemecek E, Blumer J, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5770-9. doi: 10.1128/AAC.00531-11

15. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis.* 2000;31(2):458-63. doi: 10.1086/313973

16. Fisher BT, Ross RK, Localio AR, Prasad PA, Zaoutis TE. Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States. *Clin Infect Dis.* 2014;58(1):74-7. doi: 10.1093/cid/cit679

17. Groll AH, Giri N, Petraitis V, Petraitiene R, Candelario M, Bacher JS, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis.* 2000;182(1):274-82. doi: 10.1086/315643

18. Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, Petraitis V, Lyman CA, Bacher JS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(10):2845-55. doi: 10.1128/AAC.45.10.2845-2855.2001

19. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, van den Anker JN, Blumer JL, Kovanda L, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(12):1110-5. doi: 10.1097/01.inf.0000245103.07614.e1

20. Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(12):1200-6. doi: 10.1086/668425

21. Hong Y, Shaw PJ, Nath CE, Yadav SP, Stephen KR, Earl JW, et al. Population pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in pediatric patients with malignant diseases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(3):935-42. doi: 10.1128/AAC.50.3.935-942.2006

22. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, Hughes JE, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida meningoenzephalitis*: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis.* 2008;197(1):163-71. doi: 10.1086/524063

23. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(7):38-52. doi: 10.1111/1469-0691.12040

24. Hope WW, Smith PB, Arrieta A, Buell DN, Roy M, Kaibara A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2633-7. doi: 10.1128/AAC.01679-09

25. Koren G, Lau A, Klein J, Golas C, Bologna-Campeanu M, Soldin S, et al. Pharmacokinetics and adverse effects of amphotericin B in infants and children. *J Pediatr.* 1988;113(3):559-63. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80653-x

26. Lee JW, Seibel NL, Amantea M, Whitcomb P, Pizzo PA, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *J Pediatr.* 1992;120(6):987-93. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81975-4

27. Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Hope WW. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(6):1381-95. doi: 10.1111/bcp.12025

28. Linder N, Klinger G, Shalit I, Levy I, Ashkenazi S, Haski G, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(4):663-7. doi: 10.1093/jac/dkg419

29. Livermore JL, Felton TW, Abbott J, Sharp A, Goodwin J, Gregson L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anidulafungin for experimental *Candida endophthalmitis*: insights into the utility of echinocandins for treatment of a potentially sight-threatening infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):281-8. doi: 10.1128/AAC.01387-12

30. Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vasquez S, Alfaro B, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(12):1093-7.

31. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016[cited 2021 Sep 15];62(4):e1-50. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/62/4/e1/2462830> doi: 10.1093/cid/civ933

32. Piper L, Smith PB, Hornik CP, Cheifetz IM, Barrett JS, Moorthy G, et al. Fluconazole loading dose pharmacokinetics and safety in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(5):375-8. doi: 10.1097/INF.0b013e318202cbb3

33. Sáez-Llorens X, Macias M, Maiya P, Pineros J, Jafri HS, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):869-75. doi: 10.1128/AAC.00868-08

34. Saxén H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54(3):269-77. doi: 10.1038/clpt.1993.147

35. Seay RE, Larson TA, Toscano JP, Bostrom BC, O'Leary MC, Uden DL. Pharmacokinetics of fluconazole in immunocompromised children with leukemia or other hematologic diseases. *Pharmacotherapy.* 1995;15(1):52-8.

36. Smith PB, Morgan J, Benjamin JD, Fridkin SK, Sanza LT, Harrison LH, Sofair AN, et al. Excess costs of hospital care associated with neonatal candidemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(3):197-200. doi: 10.1097/01.inf.0000253973.89097.c0

37. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, Arrieta A, Takada A, Kovanda LL, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(5):412-5. doi: 10.1097/INF.0b013e3181910e2d

38. Starke JR, Mason EO Jr, Kramer WG, Kaplan SL. Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. *J Infect Dis.* 1987;155(4):766-74. doi: 10.1093/infdis/155.4.766

39. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(12):1252-7. doi: 10.1097/INF.0b013e3182737427

40. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004;292(19):2357-65. doi: 10.1001/jama.292.19.2357

41. Wade KC, Wu D, Kaufman DA, Ward RM, Benjamin DK Jr, Sullivan JE, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(11):4043-9. doi: 10.1128/AAC.00569-08

42. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):2166-72. doi: 10.1128/AAC.48.6.2166-2172.2004

43. Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, Figg WD, Hill S, Chanock SJ, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(9):1944-8. doi: 10.1128/AAC.41.9.1944

44. Warn PA, Livermore J, Howard S, Felton TW, Sharp A, Gregson L, et al. Anidulafungin for neonatal hematogenous *Candida meningoenkephalitis*: identification of candidate regimens for humans using a translational pharmacological approach. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(2):708-14. doi: 10.1128/AAC.05826-11
45. Wynn JL, Tan S, Gantz MG, Das A, Goldberg RN, Adams-Chapman I, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):331-9. doi: 10.1093/cid/cir800
46. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(9):1187-93. doi: 10.1086/513196

**СТАНДАРТИ МЕДИЦИНСКОЇ
ПОМОЦІ «ИНВАЗИВНИЙ КАНДИДОЗ
У НОВОРОЖДЕНИХ ДІТЕЙ»**

*Д.А. Добрянський, О.І. Гуленко,
Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова*

**Всеукраїнська громадська організація
"Асоціація неонатологів України",
Державний експертний центр Міністерства
здоров'я України
(м.Київ, Україна)**

Резюме. Інфікування грибами *Candida* (кандидоз) є важливою клінічною проблемою у новонароджених дітей, що потребують лікування в умовах сучасних відділень інтенсивної терапії. Органні та/або системні інфекції, викликані цими грибами, називають інвазивним кандидозом (ИК). Новонароджені особливо вразливі в відношенні ІК, і їх захворюваність в 3-5 раз перевищує відповідні показники у дітей або дорослих. Інвазивні грибкові інфекції, викликані *Candida*, є третьою за поширеністю пізньої інфекцією у немовлят, народжених з масою тіла < 1500 г. ІК новонароджених асоціюється з приблизно 20% смертністю, а близько половини виживших мають серйозні довготривалі неврологічні порушення. В останні роки отримані нові дані про діагностику, профілактику та лікування ІК у новонароджених, що визначило зміну лікувальних рекомендацій. Відповідно виникла необхідність забезпечення відповідності вітчизняної клінічної практики сучасним науково-обґрунтованим підходам. Рання діагностика кандидозу та швидке лікування ефективними протигрибковими засобами, такими як флуконазол, амфотерицин В та мікафунгін, при наявності відповідних показань, мають вирішальне значення для покращення результатів.

Ключові слова: інвазивний кандидоз, діагностика, профілактика, лікування, новонароджені немовлята

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>
Researcher ID: S-4134-2016
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

© Д.О. Добрянський, О.І. Гуленко,
Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова, 2021

**STANDARDS OF MEDICAL CARE
"INVASIVE CANDIDIASIS
IN NEWBORNS"**

*D.O. Dobryansky, O.I. Gulenko,
T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova*

**All-Ukrainian public organization
"Association of Neonatologists of Ukraine",
State Expert Center of the Ministry
of Health of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. *Candida* infection (candidiasis) is an important clinical problem in newborns who need treatment in modern intensive care units. Organ and/or systemic infections caused by these fungi are called invasive candidiasis (IC). Newborns are especially vulnerable to IC, and their incidence is 3-5 times higher than the corresponding rates in children or adults. Invasive fungal infections caused by *Candida* are the third most common late-onset infection in infants born with a birth weight <1500 g. IC in newborns is associated with approximately 20% mortality, and about half of survivors have serious long-term neurological damage. In recent years, new data have been obtained on the diagnosis, prevention and treatment of IC in newborns, which has determined a change in treatment recommendations. Accordingly, the need arose to ensure the compliance of our clinical practice with modern evidence-based approaches. Early diagnosis of candidiasis and prompt treatment with effective antifungal agents such as fluconazole, amphotericin B, and micafungin, when indicated, are critical to improving outcomes.

Key words: invasive candidiasis, diagnosis, prevention, treatment, newborn infants

Contact Information:

Dmytro Dobryansky - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>
Researcher ID: S-4134-2016
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57191844155>

© D.O. Dobryansky, O.I. Gulenko,
T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova, 2021

Надійшло до редакції 15.11.2021 р.
Підписано до друку 24.11.2021 р.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ НЕОНАТОЛОГІЇ RECOMMENDATIONS FOR THE IMPLEMENTATION OF NEONATOLOGY

УДК: 616.993.192.1-053.1-071

DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.13

Т.К. Знаменська¹, О.В. Воробйова¹,
О.М. Бакаєва², С.Я. Старенька²,
К.А. Федчук², Т.В. Голота¹,
В.Д. Самініна¹

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»¹,
Національна дитяча спеціалізована лікарня МОЗ
України «ОХМАТДИТ»²
(м. Київ, Україна)

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ТА КЛІНІЧНИЙ
ДОСВІД ДІАГНОСТИКИ ПРИРОДЖЕНОГО
ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Резюме. Діагностика природженого токсоплазмозу є однією із найбільш актуальних та складних проблем перинатології. Труднощі при інтерпретації серологічних досліджень, відсутність чітко викладених кроків при виявленні сероконверсії у жінок призводить до несвоєчасного встановлення правильного діагнозу та розвитку незворотних змін і важких ускладнень з боку організму новонародженого. При інфікуванні під час вагітності захворювання перебігає вкрай несприятливо для плода та може призводити до мимовільного абортів, мертвонародження, внутрішньоутробної затримки розвитку або формуванню природжених вад. У даній статті представлений огляд літератури щодо сучасної діагностики природженого токсоплазмозу та наведений власний клінічний випадок діагностичного пошуку даного інфекційного захворювання у новонародженого. Практикуючим лікарям слід пам'ятати пренатальні УЗД-маркери, основні прояви захворювання та методи діагностики, адже своєчасно розпізнаний та підтверджений природжений токсоплазмоз відповідно матиме кращі віддалені результати лікування та прогноз у дитини.

Ключові слова: природжений токсоплазмоз; новонароджені; пренатальна та серологічна діагностика.

Токсоплазмоз — це паразитарна інфекція, що характеризується поліорганністю ураження внаслідок здатності внутрішньоклітинного збудника *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) проникати майже в усі органи і тканини. Виділяють 3 основних генотипи (I, II та III тип) *T. gondii*, які відрізняються за їх патогенністю та поширеністю серед популяції людей. Наприклад, у Європі та США генотип II типу спричиняє більшість випадків природженого токсоплазмозу. *T. gondii* інфікує велику частку населення у світі, але не завжди призводить до важкого захворювання серед дорослих осіб. Для окремих категорій токсоплазмоз є загрозливим для життя, серед них, - плід під час вагітності, новонароджені та пацієнти з імунodefіцитним станом [1].

З курсу мікробіології пам'ятаємо, що *T. gondii* має 2 різних життєвих цикли (позначені на Рис.1): статевий цикл, який проходить тільки в остаточному господареві (представники сімейства котячих), та нестатевий цикл, який проходить в інших ссавцях (у тому числі, в організмі людей). Збудник може існувати у 3-х формах: тахізоїти, брадізоїти та спорозоїти. Тахізоїти можуть вражати будь-які клітини ссавців, реплікувати шляхом ендоситозу з подальшим руйнуванням клітин організму хазяїна; вони зумовлюють розвиток гострої інфекції. Брадізоїти існують у вигляді справжніх цист, персистуючи в тканинах організму до кінця життя, викликаючи хронічну латентну інфекцію; вони можуть бути джерелом рецидивуючої інфекції. Спорозоїти проходять свій цикл лише в клітинах кишечника представників сімейства котячих, які

виділяють незрілі ооцисти протягом 3–6 тиж. від початку інфекції. Механізм передачі інфекції залежить від форми існування токсоплазми - фекально-оральний (ооцисти, цисти), контактний (тахізоїти), трансмісивний (тахізоїти, брадізоїти, цисти) та трансплацентарний (тахізоїти) [2].

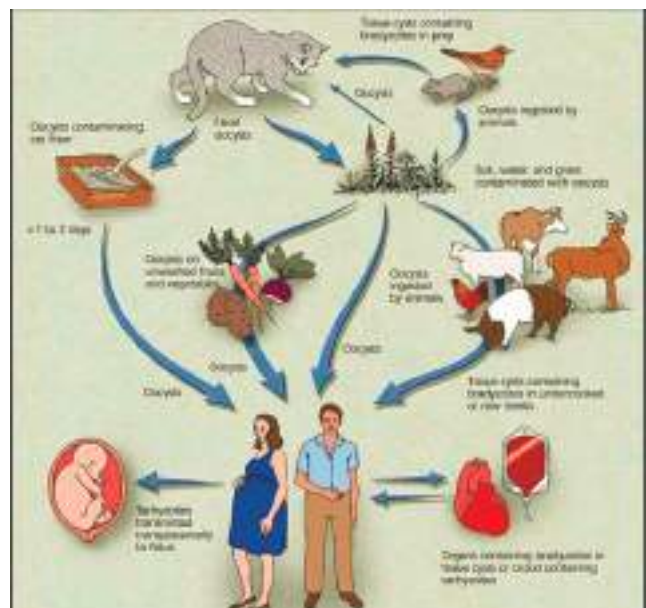


Рис.1 Життєвий цикл збудника токсоплазмозу *T.Gondii*

Тільки 10-20% випадків токсоплазмозу у дорослих та дітей можуть проявлятися клінічними

симптомами. Природжений токсоплазмоз має широкий спектр симптомів протягом перинатального періоду, він може перебігти як легке чи важке захворювання, з клінічною маніфестацією протягом першого місяця життя або в будь-який час пізніше, як наслідок раніше не діагностованої інфекції [3].

Природжений токсоплазмоз (підтверджена інфекція плода або новонародженого) виникає внаслідок трансплацентарного перенесення внутрішньоклітинного паразита *Toxoplasma gondii*. Незалежно від загального стану та симптомів внутрішньоутробної інфекції при народженні, у немовлят можуть розвинути серйозні віддалені наслідки, зокрема судоми, гідроцефалія, порушення органів зору та слуху, моторні розлади з можливим розвитком інвалідності в ранньому віці. Своєчасна діагностика сприяє ранньому початку терапії, спрямованої на попередження або поліпшення важких клінічних проявів [4].

Діагностика може бути утрудненою, оскільки інфіковані матері часто безсимптомні, тому виникає необхідність проведення парних серологічних лабораторних досліджень. Інфекція може бути передана плоду трансплацентарно від вперше (гостро) інфікованої вагітної. Від матері зі скомпрометованою імунною системою токсоплазмоз може передаватися як при гострій інфекції, так за умови реактивації хронічної латентної інфекції. Можливий мимовільний аборт, мертвонародження або формування вроджених вад розвитку. Відсоток тих дітей, що виживають, народжених з токсоплазмозом, залежить від того, коли відбулась трансплацентарна передача збудника, зокрема він збільшується з 15% протягом 1-го триместру до 30% під час 2-го і 60% під час 3-го триместру. Як видно із графіку на 2 Рис., ризик реалізації клінічних проявів природженого токсоплазмозу прогресивно знижується зі збільшенням терміну вагітності, на якому відбулось інфікування. [5].

Природжений токсоплазмоз у новонароджених

внаслідок інфікування на ранніх термінах вагітності може проявлятися відразу після народження жовтяницею, висипом, гепатоспленомегалією та характерною тетрадою таких розладів як: двосторонній ретинохореїдит, церебральні кальцифікати, гідроцефалія або мікроцефалія та затримка психомоторного розвитку. Прогноз при таких ранніх проявах несприятливий. Більшість немовлят, що були інфіковані від матерів протягом 3-го триместру вагітності, можуть виглядати здоровими при народженні, але знаходяться в групі ризику розладів з боку центральної нервової системи, що можуть проявлятися у вигляді судомних нападів, ментальної ретардації, ретинохореїдиту або інших симптомів, які проявляються протягом перших місяців та років життя [6].

При діагностиці природженого токсоплазмозу слід одночасно обстежувати і матір, і дитину на наявність антитіл класу IgG та IgM. У новонароджених із підозрою на природжений токсоплазмоз можуть бути наявні високі титри IgG і IgM або тільки IgG. Відсутність IgM не виключає наявності вродженого токсоплазмозу, тому що вони можуть з'явитися пізніше, у залежності від терміну інфікування плода. Внаслідок проходження специфічних IgG через плаценту їх можна виявити в підвищених концентраціях як в інфікованих, так і у неінфікованих дітей. У здорових дітей вони в динаміці будуть знижуватися до повного зникнення, а результати визначення IgM завжди негативні. Як правило, виявлення специфічних антитіл IgM у новонароджених передбачає природжену інфекцію, оскільки материнські IgG проходять через плаценту, а IgM - ні. Виявлення *Toxoplasma*-специфічних IgA є більш чутливим дослідженням, ніж IgM у пренатально інфікованих немовлят, проте дослідження залежить від можливостей місцевих референс-лабораторій [7]. З метою систематизації наведених результатів серологічних досліджень у матері та дитини наводимо інтерпретацію цих даних у табл. 1.

Таблиця 1

Інтерпретація загальних лабораторних досліджень (матері та дитини) при підозрі на токсоплазмоз

Лабораторний тест	Інтерпретація
Скринінговий тест на виявлення специфічних антитіл до <i>T. gondii</i> .	<ul style="list-style-type: none"> Найчастіше аналіз латексної аглютинації або ІФА для ідентифікації комбінації антитіл (IgM та G)
Виявлення IgM специфічних до <i>T. gondii</i>	<ul style="list-style-type: none"> Перший імуноглобулін, який виявляється: з'являється протягом 1–2 тижнів після інфікування; Може бути складним для інтерпретації, оскільки: <ol style="list-style-type: none"> може виявлятися протягом 2 років після інфікування в деяких високочутливих аналізах; відсоток хибно позитивних результатів до 2%; трансплацентарне потрапляння материнського IgM, специфічного для <i>T. gondii</i>, може призвести до низького позитивного рівня IgM, специфічного для <i>T. gondii</i> у неінфікованої дитини незабаром після народження (зникає протягом 1–2 тижнів); лише 50–60% інфікованих новонароджених мають виявлені рівні специфічних для <i>T. gondii</i> IgM (і IgA) протягом першого місяця життя; рівні можуть бути невизначеними навіть при тяжкому захворюванні, якщо сероконверсія у матері відбулась на ранніх термінах вагітності, або якщо лікування проводилось під час вагітності або під час або незабаром після народження; Розгляньте вроджену інфекцію, якщо специфічний для <i>T. gondii</i> IgM присутній у немовляти, а не у матері.

Виявлення IgA специфічних до T. gondii	<ul style="list-style-type: none"> ● IgA може проникати через плаценту (зазвичай зникає до 2 тижнів життя), тому: <ul style="list-style-type: none"> а) слід виключити пасивне перенесення; б) вважати позитивний результат значущим лише в тому випадку, якщо у матері негативний IgA, специфічний для T. gondii; ● Не утворюється в організмі інфікованої дитини у перші місяці життя.
Виявлення IgG специфічних до T. gondii	<ul style="list-style-type: none"> ● Негативний неонатальний IgG, специфічний для T. gondii виключає природжений токсоплазмоз; ● З'являється після 2 тижнів первинної інфекції і зберігається протягом усього життя; ● Матері: сероконверсія IgM, IgG або IgA під час вагітності свідчить про недавню гостру токсоплазмозу інфекцію матері; ● Новонароджені: IgG проникає через плаценту і, отже, у новонародженого може відображати перенесену або поточну інфекцію матері; ● Трансплацентарний материнський IgG, специфічний для T. gondii, має період напіввиведення приблизно 3–4 тижні. Враховується, що стійкість IgG, понад 12 місяців є підтвердженням вродженої інфекції.
Тест Сабіна-Фельдмана (реакція на барвник)	<ul style="list-style-type: none"> ● Вимірює специфічні для T. gondii антитіла IgM та IgG; ● Особливо корисно, якщо: <ul style="list-style-type: none"> а) початкові тести на барвник значно підвищилися або результати серійних тестів на барвник демонструють підвищення рівня з часом; б) рівні тесту на фарбування для немовлят $\geq 4 \times$ рівнів матері вказують на вроджену інфекцію.
Тест на авідність	<ul style="list-style-type: none"> ● Вимірює функціональну спорідненість антитіл IgG, специфічних до T. gondii; ● Корисно, коли специфічні для T. gondii зразки IgM є двозначними: можуть допомогти розрізнити перенесену (особливо перед вагітністю) і нещодавно набуту інфекцію; ● Висока авідність надійно виключає нещодавнє інфікування, але низька авідність не є надійним показником нещодавньої перенесеної інфекції, оскільки підвищення авідності може бути відстроченим у деяких осіб.
Тест ампліфікації нуклеїнових кислот специфічних до T. gondii.	<ul style="list-style-type: none"> ● Методи молекулярної діагностики, наприклад ПЛР; ● Можна зробити за зразками навколоплідних вод, крові або спинномозкової рідини; ● Виявлення T. gondii в амніотичній рідині або зразках немовлят підтверджує вроджену інфекцію.

Діагностика на природжений токсоплазмоз, крім інтерпретації лабораторних обстежень, включає також дані пренатальної ультразвукової діагностики. Ознаки внутрішньоутробної інфекції неспецифічні, проте варті особливої уваги при підозрі природженого токсоплазмозу. Нижче наводимо ультразвукові маркери можливої інфекції у плода [8, 9]:

- ▶ внутрішньочерепні кальцифікати;
- ▶ вентрикуломегалія;
- ▶ гідроцефалія;
- ▶ асцит;
- ▶ гепатоспленомегалія \pm внутрішньопечінкові кальцифікати;
- ▶ затримка внутрішньоутробного розвитку;
- ▶ ехогенний кишечник;
- ▶ перикардіальний та/або плевральний випіт;
- ▶ водянка плода;
- ▶ багатоводдя.

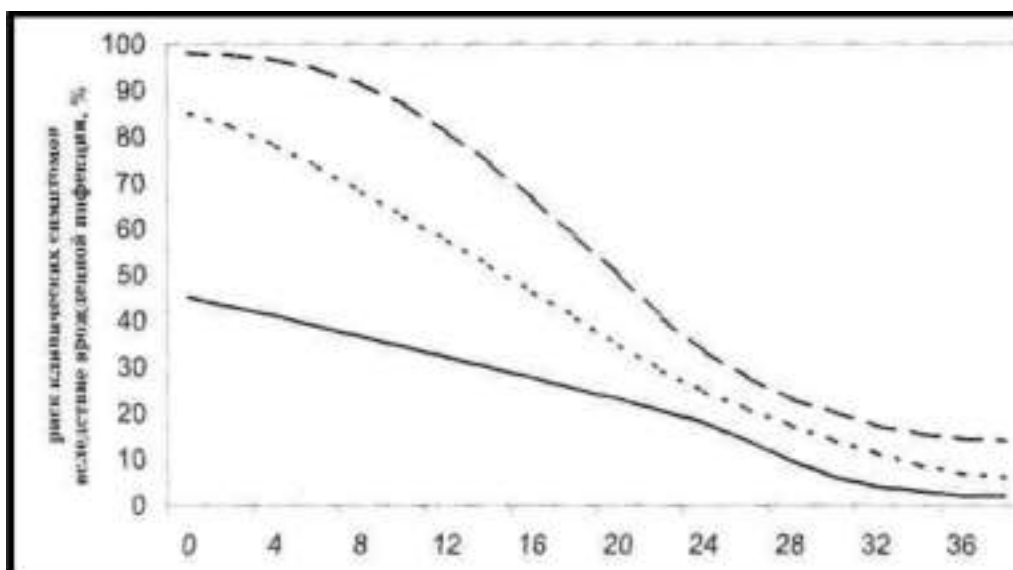


Рис.2 Ризик реалізації клінічних проявів природженого токсоплазмозу в залежності від терміну інфікування

У даній статті систематизуємо дані діагностичного пошуку у разі підозри природженого токсоплазмозу щодо серологічних обстежень матері та дитини та наводимо власний випадок із практики підтвердженої інфекції у новонародженого.

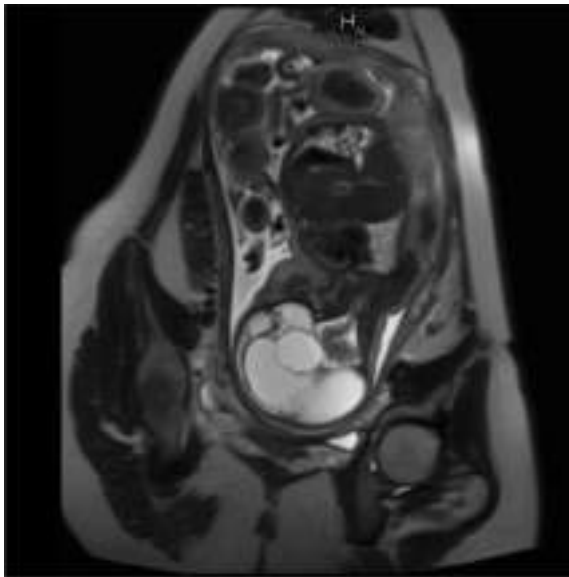


Рис. 3. Пренатальне МРТ дослідження плода, ГВ 36 тижнів. Грубі атрофічні зміни паренхіми півкуль

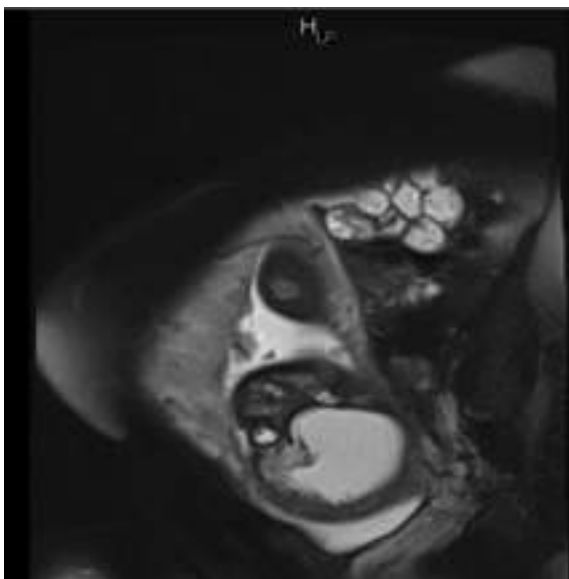


Рис.4. Пренатальне МРТ дослідження плода, ГВ 36 тижнів. Мікрофтальмія

Дитина, хлопчик К., народився шляхом кесарського розтину від I вагітності, I пологів, на 37 тиж. з вагою – 2490 г, зростом – 45 см, окружністю голівки – 32 см, окружністю грудей – 30 см, оцінкою за шкалою Апгар – 7/7 балів.

З анамнезу відомо, що мати хлопчика перебувала на обліку жіночої консультації з 8-го тиж вагітності. На плановому пренатальному ультразвуковому дослідженні (УЗД) в терміні 20 тиж було виявлено незначне розширення бокових шлуночків мозку до 9,6 мм, великої цистерни до 3,7 мм. При повторному УЗД дослідженні в 22 тиж гестації розміри бокових шлуночків зросли до 14,4 мм протягом 2 тиж, а розміри великої цистерни – 4,1

мм. При наростанні в динаміці вентрикулоділяції у плода жінці було рекомендовано пройти обстеження на TORCH-інфекції. За результатами обстеження в терміні 25-26 тиж. гестації були виявлені позитивні IgG до токсоплазмозу (16,69 Од/мл) та негативні IgM. До цитомегаловірусу, вірусу простого герпесу 1/2 типів, вірусу краснухи, хламідій IgG та IgM – негативні. Для виключення вродженої вади центральної нервової системи жінка була скерована у спеціалізований заклад на консультацію до лікаря-генетика, повторних УЗД та подальшого обстеження можливих причин вентрикулоділяції. За даними пренатального УЗД в терміні 34 тиж у плода виявлено вроджену ваду розвитку (ВВР) ЦНС: гідроцефалія; непропорційний розвиток; УЗ-маркери внутрішньоутробного інфікування та хромосомної патології плода. Був виконаний трансабдомінальний кордоцентез з наступним цитогенетичним (за результатами – нормальний чоловічий каріотип (46XY)) та імунологічним дослідженням матеріалу.

При народженні загальний стан дитини важкий, дитина знаходилась у відділенні інтенсивної терапії новонароджених з попереднім діагнозом: Інша вроджена гідроцефалія. Інша низька маса тіла при народженні. Неопущення яєчка, двобічне, неуточненої локалізації. Стан в динаміці залишається тяжким. Дихання самостійне, періодично відмічались епізоди тахіпноє, залежність від кисню через лицеву маску. Тони серця звучні, ритмічні. Ентеральне харчування грудним молоком засвоює. З'явилась жовтяниця та гепатомегалія (печінка + 3см з-під краю реберної дуги). Випорожнення та сечовиділення самостійні, без порушень.

За даними лабораторних методів обстеження: група крові матері – В(III) резус- негативна; у дитини – В(III) резус-позитивна; рівень глюкози крові в межах 2,6 ммоль/л; в загальному аналізі крові (ЗАК) відмічався лейкоцитоз із зсувом формули вліво); в біохімічному аналізі крові: загальний білок, сечовина, креатинін, АЛТ – в межах вікової норми, відмічалось підвищення АСТ – до 73 ОД та гіпербілірубінемія за рахунок непрямого білірубину (білірубін загальний – 189 мкмоль/л, білірубін прямий –14 мкмоль/л, білірубін непрямої –175 мкмоль/л). У динаміці наростає непрямої білірубін та маркери цитолізу з максимальними значеннями показників білірубину загального- 351мкмоль/л, прямого – 91мкмоль/л, непрямого –260 мкмоль/л; АСТ –93 ОД; АЛТ – 50 ОД. Також у дитини були виявлені позитивні IgM до токсоплазми (14.62 Од/мл) та IgG (200 Од/мл).

На 3 добу життя стан дитини залишався тяжким за рахунок неврологічної симптоматики, дихальних розладів. При огляді: крик слабкий; на огляд реагує млявими рухами; рефлекси пригнічені, відмічаються еквіваленти судом; м'язовий тонус дистонічний, шкірні покриви іктеричні; дихання самостійне, з подачею кисню через лицеву маску, аускультативно – послаблене у базальних відділах, провідні хрипи; печінка + 3, селезінка + 1 см нижче реберної дуги.

За період перебування у високоспеціалізованому стаціонарі дитині було проведено ряд інструментальних методів обстеження та консультацій спеціалістів. За результатами нейросонографії

(НСГ): структури центровані; ліквор анехогенний; бокові шлуночки розширені: передні роги правий 20,3 мм, лівий 24,6 мм; розміри тіл достовірно виміряти неможливо (через великі розміри); під ІІІ шлуночком візуалізується кістозне анехогенне утворення з чіткими рівними контурами, розмірами 46x34,4x49,2 мм – супратенторіальна кіста (?). За даними УЗД органів черевної порожнини (ОЧП): печінка: права доля – 55мм, ліва доля – 28мм (не збільшена); контури чіткі, рівні, ехогенність середня, ехоструктура збережена. Селезінка: розміри 54,3x25,2x25,0мм – збільшена; контури чіткі, ехогенність середня, ехоструктура збережена. Нирки: розташовані типово, ехоструктура збережена, ехогенність помірно підвищена. Права нирка - 43 мм на 16 мм. Ліва нирка - 42 мм на 19 мм. За даними ехокардіографії (Ехо-Кг): праві відділи серця незначно збільшені, незначна гіпертензія легеневої артерії (ГЛА) новонароджених; скоротливість міо-

карду не порушена; відкрите овальне вікно (ВОВ) – 2 мм; даних за коарктацію аорти немає. За даними рентгенологічного дослідження органів грудної клітки (ОГК): легені розправлені; легеневий малюнок посилений, деформований в медіальних відділах; контур середостіння не розширений; видимі легеневі поля без достовірних ознак вогнищевих змін. Кишечник пневматизований; ознак вільного газу в черевній порожнині не відмічається. Заключення магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку (позначені на Рис.3 і Рис.4): явища внутрішньої оклюзійної тривентрикулярної гідроцефалії з кістозним розширенням просвіту ІІІ шлуночка; грубі атрофічні зміни паренхіми півкуль головного мозку та базальних ядер з масивними ділянками геморагічного просочування, звапненнями, та ішемічно-енцефаломаліаційними змінами. МР-ознаки двобічної мікрофтальмії, ліворуч з явищами субретинального крововиливу.

Таблиця 2

Інструкція для педіатрів щодо ведення дітей, народжених від матерів з підозрою або підтвердженням токсоплазмозом під час вагітності

<p>Оцінити дані зі сторони матері:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Всі материнські серологічні обстеження специфічні для T. gondii (якщо доступні аналізи зроблені до вагітності) 2. Дані пренатального УЗД/МРТ 3. Деталі лікування матері під час вагітності 4. Якщо був проведений амніоцентез, результати тесту на ампліфікації нуклеїнових кислот специфічних до T.gondii. в амніотичній рідині. 5. Відправити материнські серологічні дослідження специфічні для T. gondii при народженні дитини.
<p>Оцінити стан новонародженого:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Детальний огляд новонародженого (виключити: мікроцефалію, гідроцефалію, наявність висипу, гепатоспленомегалію, захворювання очей) 2. Вимірювання неонатальних специфічних до T. gondii IgM, IgG або IgA при народженні (парно з материнськими зразками)/тест ампліфікації нуклеїнових кислот специфічних до T.gondii; загальний аналіз крові; печінкові проби, нирковий профіль (+тести для виключення інших можливих інфекцій) НЕ ВИКОРИСТОВУВАТИ ПУПОВИННУ КРОВ 3. Ургентна консультація офтальмолога та скринінг слуху 4. Ургентна НСГ або МРТ (якщо доступно)

Стан дитини тяжкий за рахунок перебігу при-родженого токсоплазмозу. З'являється нова пато-логічна симптоматика у вигляді тонічних судом, для купування яких застосовується протисудомна терапія. По шлунковому зонду стаз з домішками крові, періодично відмічається лихоманка.

Була проведена люмбальна пункція з подаль-шим дослідженням спинномозкової рідини: кіль-кість – 2 мл; колір – жовтий, прозорий; реакція Панді +++; цитоз – 4/мкл; білок – 18573,9 мг/л; хлор – 132 ммоль/л; глюкоза – 0,07 ммоль/л.

Протягом перебування у відділенні дитина була проконсультована спеціалістами: офталь-мологом - наслідки внутрішньоутробного увеїту обох очей; мікрофтальмія обох очей; катаракта; фіброз скловидного тіла обох очей; неможливо ви-ключити відшарування сітківки; ендокринологом - враховуючи лабораторні дані ТТГ – 1,13 мкМО/мл; Т4 – 0,595 нг/дл у дитини вторинний гіпотиреоз, рекомендовано у лікуванні додати еутирокс 6,25 мкг/добу при ініціації ентерального харчу-вання. Консультація невролога - перинатальне ураження головного мозку у дитини із природже-ним токсоплазмозом. Вроджена внутрішня оклю-зійна гідроцефалія, грубі атрофічні зміни парен-хіми півкуль головного мозку та базальних ядер. Синдром церебрального пригнічення. Судомний

синдром у вигляді поліморфних нападів.

При оцінці лабораторних показників динаміці у загальному аналізі крові відмічається тромбо-цитопенія, анемія та лейкопенія; за результатами біохімічних аналізів крові спостерігається гіпер-білірубінемія за рахунок прямої фракції, наростання маркерів цитолізу (АЛТ, АСТ), що свідчить про наростання печінково-клітинної недостатності. Коагулограма демонструє стан гіпокоагуляції за рахунок подовження АЧТЧ та протромбінового часу. При повторному дослідженні крові дитини отримані позитивні антитіла IgG та IgM до ток-соплазмозу.

Стан дитини залишається вкрай тяжким за ра-хунок основного захворювання, гепатоспленоме-галії, проявів ДВЗ синдрому (шлунково-кишкова кровотеча), брадикардії, кисневої залежності. Спостерігається активне збільшення маркерів цитолізу, загального білірубіну та гамма-глута-матрансферази (ГГТ), що корелює з клінічним станом хворого і є лабораторним підтвердженням печінково-клітинної недостатності та розгляда-ється як один з проявів фіброзу печінки.

Враховуючи дані пренатального анамнезу, УЗД-маркери, результати лабораторних та інстру-ментальних методів обстеження, клінічний статус та зміни в динаміці дитині встановлено:



Основний діагноз: природжений токсоплазмоз. Внутрішня оклюзійна тривентрикулярна гідроцефалія з кістозним розширенням III шлуночку. Грубі атрофічні зміни паренхіми півкуль головного мозку, звапненнями та ішемічно-енцефаломаліючими змінами. Гепатит. Двобічна мікрофтальмія, катаракта, фіброз скловидного тіла обох очей.

Ускладнення: синдром поліорганної недостатності (СПОН): легкі дихальні розлади; ДВЗ-синдром, шлунково-кишкова кровотеча (куповані); тромбоцитопенія (купована); гостра ниркова недостатність: стадія поліурії. Вторинний гіпотиреоз. Синдром холестаза. Судомний синдром (купований).

Супутній: дитина замала до терміну вагітності. ВОВ (2 мм).

Під час встановлення основного діагнозу дитина знаходилась на парентеральному харчуванні та отримувала терапію бісептолом та кліндамицином протягом двох тижнів. Одночасно із антибактеріальною терапією були призначені гепатопротектори (гептрал; глутаргін; бетаргін; урсофальк), преднізолон, протисудомні препарати (фенобарбітал, клоназепам) та гемостатична терапія відповідно до показань. Після початку ентерального харчування та засвоєння дитиною більше 50% від вікових потреб, проводилась антипротозойна терапія піриметаміном (в дозі навантаження 2 мг/кг/добу протягом двох днів, з наступною підтримуючою дозою - 1 мг/кг/добу), також додана до

призначень - фолінова кислота (лейковорин). Враховуючи сучасні рекомендації, позитивну динаміку загального стану дитини та купування проявів гепатиту, до лікування було додано сульфадіазин (100 мг/кг/добу). З метою корекції вторинного гіпотиреозу призначений еутирокс.

На фоні проведених лікувальних заходів у біохімічному аналізі крові відмічалась нормалізація показників цитолізу (АЛТ, АСТ, ГГТП), рівня білірубину, значень коагулограми. За даними клінічного стану дитини: куповані прояви ДВЗ-синдрому, поступово зменшується іктеричність шкіри, прояви гепатиту, куповані судомні напади. Дитина засвоює ентеральне харчування молочною сумішшю в повному обсязі, починає набирати вагу. За період перебування у стаціонарі дитина була проконсультована рядом фахівців мультидисциплінарної команди. Нажаль, прогресування негативних змін відмічено повторним заключенням дитячого офтальмолога: наслідки внутрішньоутробного увітту обох очей, мікрофтальмія обох очей, початкова катаракта обох очей, фіброз скловидного тіла обох очей, локальне відшарування сітківки правого ока, повне відшарування сітківки лівого ока.

Дитина була виписана додому у віці 2,5 міс з наступними рекомендаціями:

- продовжувати терапію піриметаміном у дозі 1 мг/кг/добу до 6 міс. віку (щодня), після 6 міс. – прийом піриметаміну в такому ж дозуванні (3

рази на тиждень);

- контроль показників загального аналізу крові (1-2 рази на тиждень при прийомі препаратів щодня, у віці після 6 міс - 2 рази на місяць);

- загальний огляд педіатром (щомісяця);

- консультація невролога (кожні 3 міс до 3-х річного віку);

- офтальмологічне дослідження (кожні 3 міс до 18 років);

- серологічний контроль із визначенням Ig M та IgG у сироватці крові (кожні 2 міс до досягнення 18 міс віку).

Приведений у статті клінічний випадок природженого токсоплазмозу у новонародженого ілюструє важкий перебіг захворювання внаслідок ймовірно первинного інфікування матері на ранніх термінах вагітності. У таблиці 2 наводимо коротку інструкцію для неонатологів щодо ведення дітей, народжених від матерів з підозрою або підтвердженим токсоплазмозом під час вагітності [10].

Отже, важливого значення у діагностиці токсоплазмозу, особливо у випадку диференціації гострого та хронічного процесів, набуває динаміка специфічних імуноглобулінів класів M і G. Підвищення вмісту Ig M свідчить про активність процесу, Ig G – про його хронізацію. Крім того, діагностика токсоплазмозу ґрунтується на клінічних даних (патологічні зміни з боку ЦНС, очей, лімфовузлів, печінки, селезінки і т. ін.), а також результатах спеціальних досліджень (ЕКГ, огляд очного дна, рентгенографія черепа й уражених м'язів). У разі природженого токсоплазмозу патогномонічними симптомами є: гідроцефалія при наявності зміненого ліквору; хоріоретиніт, увеїт; внутрішньочерепні кальцифікати, ознаки гострої перинатальної інфекції у новонароджених і дітей перших місяців життя - лихоманка, гепатосплено-

мегалія, жовтяниця, менінгоенцефаліт, передчасні пологи, судомний синдром, шкіряні висипання, лімфаденопатія; у матері - лихоманка, лімфаденопатія, міалгії і позитивна сероконверсія під час вагітності.

Безумовним доказом токсоплазмозу є виявлення паразита (при гострій формі - у

лікворі і крові, у випадках мертвонароджених - у тканинах за допомогою біологічної проби і при гістологічному дослідженні). Специфічними для токсоплазмозу патогістологічними знахідками вважають вогнища некрозу і звапнення із наявністю в таких ділянках вільних форм токсоплазм, псевдоцист і цист, частіше у наднирниках, скелетних м'язах, міокарді та інших органах.

Наведений у статті клінічний випадок природженого токсоплазмозу в новонародженого ілюструє важкий перебіг захворювання внаслідок ймовірно первинного інфікування матері на ранніх термінах вагітності. Поліморфізм клінічних проявів, складнощі у визначенні стадії інфекційного процесу (особливо у вагітних жінок) та оцінки ризиків розвитку хвороби є факторами, що ускладнюють діагностику природженого токсоплазмозу в практичній діяльності лікаря. Саме це обґрунтовує необхідність удосконалення методології діагностики та профілактики токсоплазмозу. Впровадження скринінгових аналізів для діагностики токсоплазмозу під час вагітності дозволить зменшити кількість мертвонароджень, спонтанних абортів та вроджених вад розвитку. Своєчасно діагностований природжений токсоплазмоз - запорука сприятливого прогнозу для новонародженого.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література

1. Kliegman RM, Geme JSt. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Elsevier Health Sciences; 2019. Chapter 316. Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*); p.7416-47.
2. Cantey JB, editors. Neonatal Infections. Pathophysiology, Diagnosis and Management. Switzerland. Springer; 2018. 254 p.
3. Hökelek M. Toxoplasmosis. Medscape[Internet]. 2019[update 2019 May 8; cited 2021 Sep 5]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/229969-overview>
4. Pearson RD. Toxoplasmosis. MSD Manual Professional Version [Internet]. 2020[cited 2021 Oct 4]. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/extraintestinal-protozoa/toxoplasmosis>
5. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. J Clin Microbiol[Internet]. 2016[cited 2021 Aug 28]. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.00487-16>
6. Saso A, Bamford A, Grewal K, Noori M, Hatcher J, D'Arco F, et al. Fifteen-minute consultation: Management of the infant born to a mother with toxoplasmosis in pregnancy. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2020;105(5):262-9. doi: 10.1136/archdischild-2018-316603
7. Joynson DH, Payne R. Screening for toxoplasma in pregnancy. Lancet. 1988;2(8614):795-6. doi: 10.1016/s0140-6736(88)92443-9
8. Guegan H, Stajner T, Bobic B, Press C, Olariu RT, Olson K, et al. Maternal Anti-Toxoplasma Treatment during Pregnancy Is Associated with Reduced Sensitivity of Diagnostic Tests for Congenital Infection in the Neonate. J Clin Microbiol[Internet]. 2021[cited 2021 Sep 15];59(2):e01368-20. Available from: https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.01368-20?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed doi: 10.1128/JCM.01368-20
9. Codaccioni C, Picone O, Lambert V, Maurice P, Pomar L, Winer N, et al. Ultrasound features of fetal toxoplasmosis: A contemporary multicenter survey in 88 fetuses. Prenat Diagn. 2020;40(13):1741-52. doi: 10.1002/pd.5756
10. Weerakkody Y, Murphy A. Fetal toxoplasmosis. Radiopaedia.org[Internet]. 2019[cited 2021 Sep 4]. Available from: <https://doi.org/10.53347/rID-13967>

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД И КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА

*Т.К. Знаменская¹, О.В. Воробьёва¹, Е.Н. Бакаева²,
С.Я. Старенькая², К.А. Федчук¹
Т.В. Голота¹, В.Д. Саминина¹*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой НАМН Украины»¹,
Национальная детская специализированная больница МОЗ Украины «ОХМАТДИТ»²
(г. Киев, Украина)

Резюме. Диагностика врожденного токсоплазмоза - одна из наиболее актуальных и сложных проблем перинатологии. Трудности при интерпретации серологических исследований, отсутствие четко изложенных шагов при выявлении сероконверсии у женщин приводит к несвоевременному установлению правильного диагноза и развитию необратимых изменений и тяжелых осложнений со стороны организма новорожденного. При инфицировании во время беременности заболевание протекает крайне неблагоприятно для плода и может приводить к самопроизвольному аборту, мертворождению, внутриутробной задержке развития или формированию врожденных пороков. В данной статье представлен обзор литературы по современной диагностике врожденного токсоплазмоза и приведен собственный клинический случай диагностического поиска данного инфекционного заболевания у новорожденного. Практикующим врачам следует помнить пренатальные УЗИ-маркеры, основные проявления заболевания и методы диагностики, ведь своевременно распознанный и подтвержденный врожденный токсоплазмоз соответственно будет иметь лучшие отдаленные результаты лечения и прогноз у новорожденного.

Ключевые слова: врожденный токсоплазмоз; новорожденные; пренатальная и серологическая диагностика.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України", завідувач відділу неонатології, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м. Київ, Україна)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна – член-кореспондент НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

MODERN APPROACH AND CLINICAL EXPERIENCE OF DIAGNOSIS OF CONGENITAL TOXOPLASMOZIS

*T.K. Znamenska¹, O.V. Vorobiova¹, O.M. Bakaeva²,
S.Ya. Starenka², K.A. Fedchuk¹,
T.V. Holota¹, V.D. Saminina¹*

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine¹,
National Children's Specialized Hospital "OKHMATDIT" of the Ministry of Health of Ukraine²
(Kyiv, Ukraine)

Summary. Diagnosis of congenital toxoplasmosis is one of the most pressing and complex problems of perinatology. Difficulties in the interpretation of serological tests, the lack of clearly defined steps in the detection of seroconversion in women leads to late diagnosis and the development of irreversible changes and severe complications from the newborn. When infected during pregnancy, the disease is extremely unfavorable for the fetus and can lead to miscarriage, stillbirth, intrauterine growth retardation or the formation of birth defects. This article presents a review of the literature on the modern diagnosis of congenital toxoplasmosis and presents his own clinical case of diagnostic search for this infectious disease in the newborn. Practitioners should keep in mind prenatal ultrasound markers, the main manifestations of the disease and methods of diagnosis, because timely recognized and confirmed congenital toxoplasmosis will have the best long-term treatment results and prognosis in the newborn.

Key words: Congenital Toxoplasmosis; Newborns; Prenatal and Serological Diagnosis.

Contact Information:

Tetiana Znamenska – DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)
E-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

© Т.К. Знаменська, О.В. Воробьіова, О.М. Бакаєва, С.Я. Старенька, К.А. Федчук, Т.В. Голота, В.Д. Самініна, 2021

© T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova, O.M. Bakaeva, S.Ya. Starenka, K.A. Fedchuk, T.V. Holota, V.D. Saminina, 2021

Надійшло до редакції 09.10.2021 р.
Підписано до друку 10.11.2021 р.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК: 616.12-008.331.1-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.14

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ У НОВОНАРОДЖЕНОЇ
ДИТИНИ

*К.Т. Берцун², О.С. Рубіна²,
О.М. Горбатюк¹,
О.А Моравська³, Т.В. Машицька³,
Н.М. Любаренко³, К.І. Сліпчук³,
Р.О. Гомон³*

Національний університет охорони здоров'я
України імені П.Л. Шупика¹
(м. Київ, Україна)
Вінницький національний медичний
університет імені М.І. Пирогова²
(м. Вінниця, Україна)
Комунальне некомерційне підприємство
«Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня
Вінницької обласної Ради»³
(м. Вінниця, Україна)

Резюме

Мета роботи – на власному клінічному досвіді спостереження та лікування новонародженої дитини зі стійкою артеріальною гіпертензією (АГ), спричиненою стенозом лівої ниркової артерії, продемонструвати сучасний стан даної проблеми в умовах обмеженого досвіду роботи з подібними рідкісними патологіями у дітей.

Матеріал та методи дослідження. В основу дослідження покладено аналіз обстеження та лікування новонародженої дитини з діагнозом стійкої АГ, спричиненої стенозом лівої ниркової артерії. Комплекс діагностичних заходів включав: клініко-лабораторні дослідження, рентгенологічні методи дослідження (із застосуванням контрастних речовин), магнітно-резонансну томографію, ультразвукові дослідження та доплерографію, гістологічні дослідження операційного матеріалу.

Результати дослідження. Консервативне лікування АГ пацієнта із застосуванням антигіпертензивних препаратів не показало бажаних результатів.

Враховуючи можливі етіологічні та патогенетичні чинники АГ у новонароджених, була виключена коарктація аорти, вроджена патологія наднирників і патологія головного мозку. В плані дообстеження проведена СКТ з контрастуванням, під час якого виявлені КТ-ознаки критично малого діаметру лівої ниркової артерії (вірогідна дисекція) з вираженими кістозно-ішемічними змінами латеральної половини лівої нирки, без видільної функції на 15 хвилині. Були визначені покази до хірургічного лікування – видалення лівої нирки, як до патогенетичного методу лікування в даній клінічній ситуації.

Основні лікувальні заходи включали наступні кроки: адекватну передопераційну підготовку, анестезіологічне забезпечення та вибір адекватної та ефективною оперативної методики усунення патології. Єдиним доступним методом оперативного втручання була визначена нефректомія – видалення лівої нирки.

Інтраопераційних і післяопераційних ускладнень не було. Стійка стабілізація артеріального тиску відбулась протягом 1 год. після здійснення хірургічного втручання.

Висновки. 1. У разі виявлення стійкої артеріальної гіпертензії у новонародженої дитини необхідно виключити наявність органічної патології. 2. За наявності у пацієнта органічної патології, що спричиняє стійке підвищення артеріального тиску, необхідно за можливості усунути першопричину патологічного стану. 3. Консервативне лікування стійкої АГ у дітей, що спричинена нирково-судинними або нирковими чинниками, не дає вагомих результатів і не є доцільним. 4. Патогенетичним методом лікування АГ новонародженої дитини зі стенозом ниркової артерії є нефректомія.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; новонароджена дитина; нефректомія.

Вступ

Гіпертензія визначається як стійкий тиск крові, вищий за 2 стандартних відхилення над середньою величиною. Клінічні ознаки і симптоми цього стану, які можуть бути відсутніми або неспецифічними, включають: серцево-респіраторні аномалії, такі, як тахіпное, кардіомегалія або застійна серцева недостатність; неврологічні – такі, як драгівливість, летаргія або судоми; підвищений ризик смертності або шлунково-кишкові проблеми [4, 6, 11].

Неонатальна гіпертензія має багато причин, які можна встановити з анамнезу та фізикального обстеження, а також із дослідження рідинного стану організму, використання і розташування пупкового артеріального катетера, анамнезу хвороби матері та інших клінічних даних, таких, як внутрішньочерепна кровотеча і хронічне легеневе захворювання. Зокрема, передчасно народжені немовлята з бронхолегеневою дисплазією або немовлята, яким робили катетеризацію пупкової

артерії, мають підвищений ризик гіпертензії [1-3]. Якщо існує підозра щодо певної особливої причини, необхідно провести відповідне лабораторне дослідження. В інших випадках увага перш за все концентрується на нирково-судинних і ниркових чинниках, які найчастіше викликають неонатальну гіпертензію. Необхідно провести аналіз сечі, визначити функцію нирок, рівні електролітів сироватки і дані ультразвукового дослідження нирок. Дослідження кровообігу за допомогою доплерівського методу можуть виявити аортальний або ренальний васкулярний тромбоз. Ренальне сканування може виявити сегментні інфаркти ниркової артерії. У новонароджених можна встановити рівні реніну плазми [4].

Тромбоз ниркової артерії (ТНА) часто пов'язаний з використанням постійних катетерів

пупкової артерії. Лікувальна тактика буває різноманітною. Вибір лікування включає хірургічне видалення тромбу, тромболітичні препарати і консервативне лікування, що включає гіпотензивну терапію [5, 7]. Кількість випадків збереження нирки хірургічним шляхом не більша, ніж при терапевтичному лікуванні, тому що летальність складає 33 %. Хворі з одностороннім ТНА, які отримували консервативне лікування, досягали нормального тиску до 2-річного віку і мали нормальний кліренс креатиніну, хоча деякі з них мають односторонню атрофію нирки з компенсаторною гіпертрофією протилежної нирки [8-10].

Розширений перелік причин виникнення артеріальної гіпертензії (АГ) у новонароджених дітей представлений у таблиці 1.

Таблиця 1

Причини виникнення АГ у новонароджених дітей

Судинні	Тромбоз ниркової артерії
	Тромбоз ниркової вени
	Коарктація аорти
	Стеноз ниркової артерії
	Ідіопатична артеріальна кальцифікація
Ниркові	Обструктивна уропатія
	Полікістозна хвороба нирок
	Ниркова недостатність
	Ниркова пухлина
	Пухлина Вільямса
	Гломерулонефрит
Ендокринні	Піелонефрит
	Вроджена гіперплазія надниркових залоз
	Первинний гіперальдостеронізм
Неврологічні	Гіпертиреозидизм
	Підвищений внутрішньочерепний тиск
	Хвороба Кушинга
	Пухлина нервового гребеня
	Церебральна ангиома
Легеневі	Наркотична абстиненція
	Бронхолегенева дисплазія
Медикаментозні	Кортикостероїди
	Теофілін
	Адренергічні препарати
	Фенілефрин
Інші	Рідинне/електролітне перевантаження
	Хірургічна операція черевної порожнини
	Асоційовані з екстракорпоральною мембранною оксигенацією (ЕКМО)

Лікування АГ направлене на корекцію основної причини, якщо це можливо. Гіпотензивна терапія вживається у випадку стабільної гіпертензії, не пов'язаної з об'ємним перевантаженням або впливом медикаментів.

Мета роботи – на власному клінічному досвіді спостереження та лікування новонародженої дитини зі стійкою АГ, спричиненою стенозом лівої ниркової артерії, продемонструвати сучасний стан даної проблеми в умовах обмеженого досвіду роботи з подібними рідкісними патологіями у дітей.

Матеріал та методи дослідження

В основу дослідження покладено аналіз обстеження та лікування новонародженої дитини з

діагнозом стійкої АГ, спричиненої стенозом лівої ниркової артерії, на базі двох відділень Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної Ради» (м. Вінниця, Україна) – відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених дітей, відділення патології новонароджених дітей та недоношених новонароджених дітей.

Комплекс діагностичних заходів включав:

1. Клінічну оцінку вади (моніторинг змін артеріального тиску протягом доби) та клініко-лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні дослідження крові, КОС, бактеріологічні дослідження посівів з очей, носу, пупкового залишку, мокротиння тощо).

2. Рентгенологічні методи дослідження (оглядова рентгенографія органів грудної та черевної порожнин, спіральна комп'ютерна томографія із застосуванням контрастних речовин).

3. Магнітно-резонансну томографію структур головного мозку.

4. Ультразвукові дослідження та доплерографію (нейросонографію, ехокардіографію, доплерографію судин серця, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та заочеревинного простору).

5. Гістологічне дослідження операційного матеріалу.

Клінічний випадок

Дитина Л. народилась від III вагітності, II пологів. I вагітність завершилась фізіологічними пологами, друга вагітність завмерла. Теперішня вагітність проходила без особливостей, пологи відбулись без особливостей. Хлопчик народився з масою 3360 г. Оцінка за шкалою Апгар 8/9 балів на 1/5 хвиликах. Виписаний з пологового будинку на 3 добу. Стан дитини погіршився на 6 добу життя за рахунок дихальної недостатності, порушення мікроциркуляції, дитину госпіталізували в центральну районну лікарню, де вона перебувала протягом 6 годин до приїзду виїзної бригади невідкладної допомоги відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених дітей (ВАІТН) КНП «ВОДКЛ ВОР». Лікар виїзної бригади констатував явища шоку: зниження артеріального тиску, симптом «білої плями» більше 2 секунд, анурію. Для стабілізації стану пацієнта згідно наказу №1024 проводилось наступне лікування: інфузійна терапія, інотропна терапія (дофамін+добутамін), після чого дитина була транспортована у ВАІТН КНП «ВОДКЛ ВОР».

При поступленні встановлено діагноз: Серцево-судинна недостатність (кардіогенний шок?). Внутрішньоутробне інфікування (?), двобічна пневмонія(?), гепатит(?), мікротромбоз правої руки.

Стан дитини в динаміці погіршувався за рахунок прогресування дихальної та серцево-судинної недостатності. Пацієнта перевели на ШВЛ, збільшили дозу інотропів: дофамін та добутамін вводили з розрахунку до 20 мкг/кг/хв. Встановлено діагноз: Неонатальний сепсис, дифузний неревматичний кардит, НК II Б, двобічна пневмонія, гепатит (цитолітичний синдром), нефрит, ДВЗ-синдром, флеботромбоз правої руки, парез кишечника. Внутрішньоутробне інфікування (?).

З 2 доби лікування у відділенні відбулась стабілізація гемодинаміки на тлі поступового зменшення доз інотропів та повної їх відміни. Незважаючи на відміну симпатоміметиків, у дитини спостерігалась стійка АГ. Враховуючи можливі етіологічні та патогенетичні чинники АГ у новонароджених, було виконано доплерографічне обстеження з метою виключення ВВС (коарктації аорти). Дитина в телефонному режимі консультована фахівцями Науково-практичного центру дитячої кардіології та кардіохірургії – коарктацію аорти виключено.

З метою диференціальної діагностики були виконані наступні обстеження: аналіз крові на TORCH-інфекції — цитомегаловірус (ПЛР), гер-

пес 1,2 типу (ПЛР), токсоплазмоз (IG M і G). Результати - TORCH-інфекції не виявлено.

Визначення рівнів кортизолу та 17-ОН прогестерону з метою виключення патології наднирників продемонструвало наступні показники: рівень кортизолу становив на 173,9% вище від максимально допустимої межі; рівень 17-ОН прогестерону становив на 9,9% вище за норму.

Зважаючи на наявність неврологічної симптоматики виконано МРТ головного мозку в судинному режимі - патології не виявлено.

У зв'язку із наявністю стійкої АГ, що не коригувалась медикаментозно, було призначено проведення СКТ з контрастуванням, під час якого були виявлені КТ-ознаки критично малого діаметру лівої ниркової артерії (вірогідна дисекція) з вираженими кістозно-ішемічними змінами латеральної половини лівої нирки, без видільної функції на 15 хвилині (рис. 1).

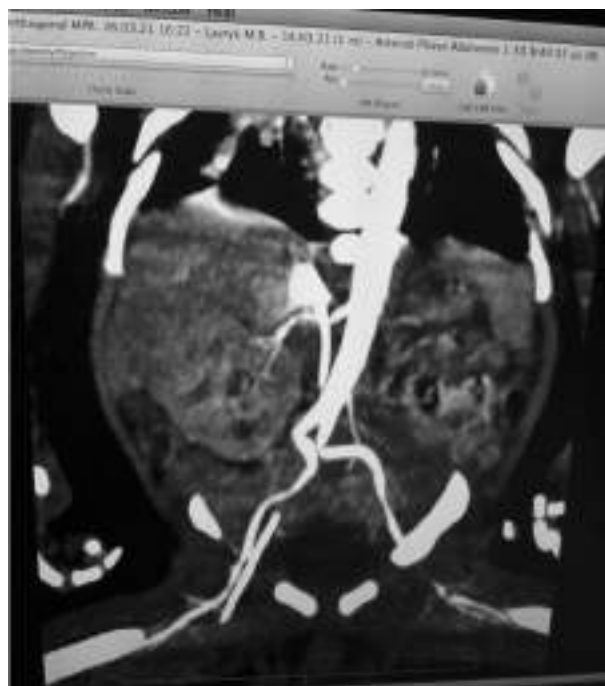


Рис. 1. СКТ з контрастуванням

Консервативне лікування АГ пацієнта із застосуванням антигіпертензивних препаратів не показало бажаних результатів.

На консультацію викликали дитячого уролога Науково - дослідного інституту педіатрії, акушерства та гінекології к.м.н. Пономаренко М.В. Додатково виконано рентгенографію нирок з контрастом. Підтверджено діагноз критичного стенозу лівої ниркової артерії. За рішенням консилиуму, враховуючи дані додаткових методів обстеження, було вирішено виконати оперативне лікування – нефректомію.

Основні лікувальні заходи включали наступні кроки: адекватну передопераційну підготовку, анестезіологічне забезпечення та вибір адекватної й ефективної оперативної методики усунення патології. Єдиним доступним методом оперативного втручання була визначена нефректомія - видалення лівої нирки.

За результатами патолого-анатомічного дослідження видаленої лівої нирки діагноз під-

тверджено: тканина нирки зі збереженою гістоархітектонікою, без ознак дисплазії з поширеними крововиливами, геморагічними некрозами, вогни-

щами поліморфно-клітинної інфільтрації запального характеру, артеріоли зі склерозованими стінками (дослідження № 2134 від 29.03.2021) (рис. 2).



Рис. 2. Гістопрепарат видаленої нирки пацієнта

Заключний діагноз: Критичний стеноз лівої ниркової артерії з частковим інфарктом нирки (стан після операції 29.03.21 - видалення нирки).

Аналізуючи результати дослідження, можна відзначити, що єдиним дієвим методом лікування даної патології є нефректомія. Після виконання оперативного втручання стійка стабілізація артеріального тиску відбулась протягом 1 год.

Висновки

1. У разі виявлення стійкої артеріальної гіпертензії у новонародженої дитини необхідно виключити наявність органічної патології.

2. За наявності органічної патології у пацієнта, що спричиняє стійке підвищення артеріального тиску, необхідно за можливості усунути першопричину патологічного стану.

3. Консервативне лікування стійкої АГ у дітей, що спричинена нирково-судинними або нирковими чинниками, не дає вагомих результатів і не є доцільним.

Література

1. Dionne JM, Flynn JT. Management of severe hypertension in the newborn. Arch Dis Child. 2017;102(12):1176-9. doi: 10.1136/archdischild-2015-309740
2. Flynn JT. Neonatal hypertension: diagnosis and management. Pediatr Nephrol. 2000;14(4):332-41. doi: 10.1007/s004670050771
3. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. Pediatr Nephrol. 2000;14(10-11):1037-44. doi: 10.1007/s004670050068
4. Guignard JP, Gouyon JB, Adelman RD. Arterial hypertension in the newborn infant. Biol Neonate. 1989;55(2):77-83. doi: 10.1159/000242899
5. Kilian K. Hypertension in neonates causes and treatments. J Perinat Neonatal Nurs. 2003;17(1):65-74. doi: 10.1097/00005237-200301000-00006
6. Skalina ME, Kliegman RM, Fanaroff AA. Epidemiology and management of severe symptomatic neonatal hypertension. Am J Perinatol. 1986;3(3):235-9. doi: 10.1055/s-2007-999874
7. Starr MC, Flynn JT. Neonatal hypertension: cases, causes, and clinical approach. Pediatr Nephrol. 2019;34(5):787-99. doi: 10.1007/s00467-018-3977-4
8. Strafford MA, Griffiths SP, Gersony WM. Coarctation of the aorta: a study in delayed detection. Pediatrics. 1982;69(2):159-63.
9. Troele DG, Muster AJ, Paul MH. Recognition of coarctation of the aorta. A Continuing Challenge for the Primary Care Physician. Am J Dis Child. 1987;141(11):1201-4.
10. Watkinson M. Hypertension in the newborn baby. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002;86(2):F78-1. doi: 10.1136/fn.86.2.f78
11. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. J Perinatol. 1995;15(6): 470-9.

4. Єдиним адекватним методом лікування АГ новонародженої дитини зі стенозом ниркової артерії є нефректомія.

Перспективи подальших досліджень

АГ новонароджених дітей – складний діагноз, який може бути викликаний цілим рядом факторів та першопричин. Перед дитячими анестезіологами-реаніматологами, неонатологами та дитячими хірургами постає завдання детального вивчення кожного клінічного випадку, аналізу отриманих результатів та розробки адекватної тактики обстеження та лікування, алгоритму перед- та післяопераційного забезпечення і ведення таких пацієнтів.

Принципи біоетики дотримані. Стаття написана з урахуванням існуючих етичних норм і стандартів по проведенню клінічних досліджень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерело фінансування: стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБѢНКА

*К.Т. Берцун², Е.С. Рубина², О.М. Горбатюк¹,
А.А. Моравская³, Т.В. Машицкая³, Н.М. Любаренко³,
К.И. Слипчук³, Р.А. Гомон³*

Национальный университет здравоохранения
Украины им. П.Л. Шупика
(г. Киев, Украина)¹

Винницкий Национальный медицинский университет
имени М.И. Пирогова
(г. Винница, Украина)²

Коммунальное некоммерческое предприятие
«Винницкая областная детская клиническая
больница Винницкого областного Совета»
(г. Винница, Украина)³

Резюме

Цель работы – на собственном клиническом опыте наблюдения и лечения новорожденного ребёнка со стойкой артериальной гипертензией (АГ), вызванной стенозом левой почечной артерии, продемонстрировать современное состояние данной проблемы в условиях ограниченного опыта работы с подобными редкими патологиями у детей.

Материал и методы исследования. В основу исследования положен анализ обследования и лечения новорожденного с диагнозом стойкой АГ, вызванной стенозом левой почечной артерии. Комплекс диагностических мероприятий включал клинико-лабораторные исследования, рентгенологические методы исследования (с применением контрастных веществ), магнитно-резонансную томографию, ультразвуковые исследования и доплерографию, гистологические исследования операционного материала.

Результаты исследования. Консервативное лечение новорожденного ребёнка со стойкой АГ не показало желаемых результатов.

Учитывая возможные этиологические и патогенетические факторы АГ у новорожденных, была исключена коарктация аорты, врождённая патология надпочечников и патология головного мозга.

В плане дообследования проведена СКТ с контрастированием, во время которого выявлены КТ-признаки критически малого диаметра левой почечной артерии (вероятная диссекция) с выраженными кистозно-ишемическими изменениями латеральной половины левой почки без выделительной функции на 15 минуте. Были выставлены показания к хирургическому лечению – удалению левой почки, как патогенетическому методу лечения в данной клинической ситуации. Интраоперационных и послеоперационных осложнений не было. Стойкая стабилизация АД произошла в течение 1 часа после выполнения хирургического вмешательства.

Выводы. 1. В случае выявления стойкой АГ у новорожденного необходимо исключить наличие органической патологии. 2. При наличии у пациента органической патологии, что приводит к стойкому повышению артериального давления, необходимо по возможности устранить первопричину патологического состояния. 3. Консервативное лечение стойкой АГ у детей, вызванное почечно-сосудистыми или почечными факторами, не даёт весомых результатов и нецелесообразно. 4. Патогенетическим методом лечения АГ новорожденного ребёнка со стенозом почечной артерии является нефрэктомия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; новорожденный ребёнок; нефрэктомия.

CLINICAL CASE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN A NEWBORN

*K.T. Bertsun², O.A. Rubina², O.M. Gorbatyuk¹,
O.A. Moravska³, T.V. Mashnitska³,
N.M. Lybarenko³, K.I. Slipchuk³, R.O. Homon³*

Shupyk National Healthcare University of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)¹

National Pirogov Memorial Medical University
(Vinnytsya, Ukraine)²

Communal nonprofit enterprise
«Vinnytsia Regional Children's
Clinical Hospital of Vinnytsia
Regional Council»
(Vinnytsia, Ukraine)³

Summary

Aim. To use personal clinical experience in monitoring and treating a newborn with persistent arterial hypertension (AH) due to left renal artery stenosis to demonstrate the current state of this problem in the context of limited experience of work with such rare pathologies in children.

Materials and methods. The research was based on the examination and treatment of a newborn with persistent AH due to left renal artery stenosis. The complex of diagnostic procedures included: clinical and laboratory examinations, X-ray examination methods (with the use of contrast agents), magnetic resonance imaging, ultrasound examination and Dopplerography, and histological examination of surgical material.

Results. Conservative treatment of the patient's AH with the use of antihypertensive agents did not achieve desired results.

Taking into account possible etiologic and pathogenetic factors of AH in newborns, Doppler examination was performed to exclude congenital heart defects (coarctation of the aorta). Pathology was excluded.

Cortisol and 17-OH progesterone levels were determined to exclude suprarenal pathology and showed the following: cortisol level was 173.9% higher than the maximum permissible level; 17-OH progesterone level was 9.9% higher than the norm.

Considering the presence of neurological symptoms, an MRI of the brain with angiography was performed. No pathology was detected.

Due to the presence of persistent arterial hypertension, which did not respond to medication, a CT with contrast was ordered, during which were revealed CT-signs of critically small diameter of the left renal artery (probable dissection) with pronounced cystic and ischemic changes of the lateral half of the left kidney without excretory function at 15 min.

The main treatment measures included the following: adequate preoperative preparation, anesthetic support and the selection of an adequate and effective operative method to eliminate the pathology. The only available method of surgical intervention was nephrectomy - removal of the left kidney.

Analyzing the results of the investigation, it can be stated that nephrectomy is the pathogenetic method of treatment of this pathology. Steady stabilization of arterial blood pressure was achieved within 1 hour after the operation.

Conclusions. 1. When persistent AH is detected in a newborn, the presence of organic pathology should be excluded. 2. If the patient has organic pathology that causes a persistent increase in arterial blood pressure, the root cause of the pathology should be eliminated if possible. 3. Conservative treatment of persistent AH in children caused by renovascular or renal factors does not provide significant results and is not appropriate. 4. Nephrectomy is the pathogenetic method of treating AHT in a newborn with renal artery stenosis.

Key words: Arterial hypertension; Newborn; Nephrectomy.

Контактна інформація:

Рубина Оксана Семенівна – доцент кафедри педіатрії №1, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

e-mail: rubinaox46@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4410-7910>

Контактная информация:

Рубина Оксана Семеновна – доцент кафедры педиатрии №1, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (г. Винница, Украина).

e-mail: rubinaox46@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4410-7910>

Contact Information:

Oksana Rubina – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics №1, National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine).

e-mail: rubinaox46@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4410-7910>

© К.Т. Берцун, О.С. Рубіна, О.М. Горбатюк, О.А. Моравська,
Т.В. Машніцька, Н.М. Любаренко, К.І. Сліпчук, Р.О. Гомон, 2021

© K.T. Bertsun, O.A. Rubina, O.M. Gorbatyuk, O.A. Moravska,
T.V. Mashnitska, N.M. Lybarenko, K.I. Slipchuk, R.O. Homon, 2021

Надійшло до редакції 09.10.2021 р.

Підписано до друку 10.11.2021 р.

УДК: 616.346.2-002.2-07-053.2:616.98:578.834
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.15

*О.І. Панченко², Г.А. Павлишин¹,
М.М. Галич², В.Л. Боднарчук²*

Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України¹, Ко-
мунальне некомерційне підприємство
«Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня»
Тернопільської обласної ради²
(м. Тернопіль, Україна)

ПРОЯВИ ГОСТРОГО АПЕНДИЦИТУ У ДИТИНИ З МУЛЬТИСИСТЕМНИМ ЗАПАЛЬНИМ СИНДРОМОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З SARS-COV-2: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Резюме. Пандемія коронавірусної хвороби, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, продовжується. Повітряно-крапельний шлях залишається основним у передачі коронавірусної інфекції. Проте значної ролі набуває фекально-оральний механізм передачі. Шлунково-кишковими симптомами SARS-CoV-2-інфекції є відсутність апетиту, діарея, блювання та біль у животі, які часто можуть маскувати інші захворювання та вимагають проведення діагностичного пошуку та диференційної діагностики.

Наявність мультисистемного запального синдрому, згідно міжнародної класифікації, вказує на критичний перебіг інфекції, викликаной SARS-CoV-2, і може розвинути у дітей через кілька тижнів після інфікування. Одним із критеріїв мультисистемного запального синдрому є гострі симптоми з боку травного тракту.

У статті представлено клінічний випадок гострого апендициту в дитини з мультисистемним запальним захворюванням, асоційованим з SARS-CoV-2, оцінена динаміка основних проявів на фоні проведеного лікування, проаналізовані літературні дані щодо подібних випадків, акцентована увага на особливостях та труднощах діагностичного пошуку.

Ключові слова: діти; гострий апендицит; мультисистемний запальний синдром; COVID-19.

Вступ

Коронавірусна хвороба COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, розпочалася у грудні 2019 року як епідемія у м. Ухань (Китай). У березні 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила її пандемією після того, як хвороба охопила понад 114 країн [1, 3]. Основний шлях передачі інфекції - повітряно-крапельний. На сьогодні також відомо, що вірусом SARS-CoV-2 можна заразитися через систему травлення (тобто, фекально-оральним шляхом). Основними симптомами з боку шлунково-кишкового тракту є відсутність апетиту, діарея, блювання та біль у животі. В літературі згадуються випадки гострого апендициту у дітей з ознаками з мультисистемного запального синдрому, асоційованого з SARS-CoV-2 [7,11,12]. Шлунково-кишкові прояви при COVID-19 пов'язані із взаємодією вірусу із рецепторами ангіотензин-перетворюючого ферменту 2 типу (ACE2) клітинних мембран кишківника та інших органів [1,13]. Також відомо, що вірус можна виділити з випорожнень, тому в деяких випадках спостерігається позитивний результат ПЛР тесту в калі при від'ємному тесті з носоглотки. Хоча, основний шлях передачі вірусу серед людей-повітряно-крапельний, проте, наявність вірусу в калі збільшує ризик фекально-оральної передачі інфекції, особливо серед дітей раннього віку, які ще не мають достатніх гігієнічних навичок, а також серед людей, які не завжди дотримуються правил особистої гігієни. Гастроінтестинальні прояви та біль у животі є поширеними ознаками мультисистемного запального синдрому у дітей (MIS-C) і можуть характеризувати інфекційні або запальні захворювання черевної порожнини, що ускладнює встановлення точного діагнозу.

Діагностичні критерії мультисистемного за-

пального синдрому, асоційованого із SARS-CoV-2 у дітей та підлітків (вік пацієнтів 0-19 років), запропоновані ВООЗ, включають наявність лихоманки не менше 3-х днів та наявність щонайменше 2 з наступних ознак: висипання, або двобічний негнійний кон'юнктивіт, або ознаки запалення слизових оболонок або шкіри (порожнина рота, кисті та ступні); гіпотензія або шок; прояви міокардиту, перикардиту, вальвуліту, ураження коронарних судин, включаючи ехокардіографічні знахідки або підвищений рівень тропоніну/мозкового натрійуретичного пептиду; ознаки коагулопатії (протромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час, підвищений d-димер); гострі симптоми з боку травного тракту (діарея, блювання, болі в животі). А також, підвищені маркери запалення (ШОЕ, С-реактивний білок, прокальцитонін) при відсутності жодних інших інфекційних причин розвитку запалення (зокрема, бактеріального сепсису, синдрому токсичного шоку стафілококового або стрептококового генезу) та підтвердженої хвороби COVID-19 (позитивні результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), серологічних досліджень або антигенного тесту) або вірогідний контакт з пацієнтом з COVID-19 [1]. Мультисистемний запальний синдром може розвиватися у дітей через кілька тижнів після інфікування SARS-CoV-2. При цьому, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини часто виявляє ознаки коліту, ілеїту, лімфаденопатії, асцити, гепатоспленомегалії, що також вказує на ураження шлунково-кишкового тракту у дітей [8,9,13.].

Клінічний випадок

Хлопчик віком 50 місяців (4 роки 2 місяці), масою 19 кг поступив у інфекційно-боксоване

відділення Тернопільської обласної дитячої лікарні на четвертий день захворювання, зі скаргами на підвищення температури тіла до 39°C, біль в животі, головний біль, одноразове блювання. Хворіє впродовж 5 днів, коли вперше з'явилися підвищення температури до 39°C, головні болі, загальна слабкість, на третій день захворювання приєдналися болі в животі, одноразове блювання. На п'яту добу хвороби дитина госпіталізована у стаціонар. З анамнезу життя відомо, що дитина від першої вагітності, перших пологів. Маса при народженні 2700 г. Психомоторний та фізичний розвиток відповідав віку. Профілактичні щеплення проведені відповідно до календаря щеплення. Дитячими інфекційними захворюваннями не хворів. Алергологічний та спадковий анамнез не обтяжені. Щодо інфекційного анамнезу, 4 тижні попередньо, у матері дитини спостерігалися ознаки втрати нюху, смаку з одноразовим підвищенням температури тіла до 38,5°C та лабораторним підтвердженням SARS-CoV-2 інфекції.

На момент госпіталізації стан дитини розцінювався як тяжкий, зумовлений інтоксикаційним синдромом. Дитина млява, температура тіла 38,9-39,3°C, свідомість збережена. Показники сатурації SpO₂ 96% без додаткової подачі кисню. Свідомість збережена. Виявлено позитивні менингеальні знаки - симптом Керніга (15 градусів з обох сторін), верхній симптом Брудзінського, сумнівна ригідність потиличних м'язів.

На шкірі долонь, ступнів, вушних раковин, передньої грудної клітки множинні петехіально-плямисті, місцями зливні висипання. Слизова оболонка задньої стінки ротоглотки яскраво гіперемійована, ознаки двобічного кон'юнктивіту. Підщелепні лімфатичні вузли пальпуються з обох сторін, розміром 1,0 x 1,5 см, неболючі, незлучені з навколишніми тканинами, еластичні. У легенях перкуторно ясний легеневиий звук, аускультативно - жорстке дихання. З боку серця фізикальних змін

не виявлено. Живіт при поверхневій пальпації болючий на всьому протязі, симптоми подразнення очеревини - від'ємні, перистальтика вислуховувалась. Печінка + 2 см, неболюча, край заокруглений. Селезінка не пальпується. Випорожнення, сечовипускання без особливостей.

У динаміці на фоні гіпертермії до 38,5-39,2 С, поширення елементів висипань на ділянку промежини, аксиллярну зону, передпліччя, спину, стегна, гомілки; посилились болі в животі, з'явилась болючість при пальпації правої здухвинної ділянки та нароста неврологічна симптоматика у вигляді синдрому пригнічення та менингеальних знаків (ригідності потиличних м'язів, збільшення с-му Керніга до 30 градусів, появу нижнього Брудзінського).

Додаткові методи дослідження виявили виражені запальні зміни (табл.1). У загальному аналізі крові на момент госпіталізації та в динаміці утримувалися збільшення кількості лейкоцитів 12,8x10⁹/л – 35,2x10⁹/л, виражений зсув лейкоцитарної формули вліво – 21%-25% паличкоядерних, юних форм, 50-64% сегментоядерних, 8-11% лімфоцитів, тромбоцитоз в динаміці до 711x10⁹/л, ШОЕ 38-60 мм/год. Показники С-реактивного білку в динаміці збільшені в понад 20 разів (96-115 мг/л), прокальцитонін зростає до 6,51 нг/мл (норма менше 0,1 нг/мл), АСТ - у 5 разів (226,1 од/л, при нормі до 40 од/л), ЛДГ – у 1,5 рази (415,3 од/л, при нормі до 295 од/л), тригліцериди – до 4,36 ммоль/л (норма до 1 ммоль/л), лактату – до 3,62 ммоль/л (при нормі 0,5-2,2 ммоль/л); водночас, гіпопротеїнемія (46,9-48,5 г/л), гіпоальбумінемія (36,4 г/л). Рівень Д-димеру зростає у понад 6 разів (1,97-3,04 нг/мл, при нормі 0,5 нг/мл), подовжений час АЧТЧ - 43,2-41,6 сек. Дослідження ліквору (колір прозорий, білок 0,091г/л, цитоз 7 клітин/мм³) дозволило виключити менінгіт у пацієнта. У дитини - позитивний швидкий тест на антитіла до SARS-CoV-2 (специфічні IgM), ПЛР тест до фрагментів РНК SARS-CoV-2 - від'ємний.

Таблиця 1

Динаміка основних лабораторних показників

Показник	День захворювання					
	5 день	7 день	9 день	12 день	14 день	16 день
Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л	12,8	11,5	35,2	15,21	9,58	7,71
Нейтрофіли, %	64	85	82	75	54	41
Лімфоцити, %	22%	10%	11%	15%	34%	47%
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	183	252	285	711	417	318
ШОЕ, мм/год	9	38	60	40	10	8
АЧТЧ, сек	43,2	41,5	32,4	30,4	26,4	19,2
Д-димер, нг/мл	1,97		3,04			
СРБ, мг/л	25	115	96	66,7	31,69	
Діастаза сечі, ммоль/л			1555,4	885,5		631,2

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини виявлено збільшення печінки (права доля - 112 мм) із чітким контуром, середньозернистою однорідною структурою, звичайною ехогенністю та розширенням жовчних ходів, розміри холедоху та ворітної вени не змінені, перегин в ділянці шийки жовчного міхура; під-

шлункова залоза збільшена, структура середньозерниста, однорідна, ехогенність підсилена; зміни з боку нирок відсутні, селезінка та сечовий міхур без патологічних змін. Справа від пупка візуалізується пакет збільшених лімфатичних вузлів з діаметром максимального 20 мм. При наростанні абдомінальних скарг у дитини ультразвукове

дослідження проведено в динаміці, де виявлено роздуті петлі кишечника на всьому протязі, наявність випоту між петлями кишечника у правій здухвинній ділянці, справа в ділянці пупка та в правій здухвинній ділянці візуалізуються пакети збільшених лімфатичних вузлів, діаметр максимального 20,9 мм. На оглядовій рентгенограмі органів черевної порожнини у вертикальному положенні виявлено великий горизонтальний рівень рідини на рівні мезогастрію та зниження пневматизації нижніх відділів кишечника. Рентгенограма органів грудної клітки - перибронхіальна, периваскулярна інфільтрація з обох сторін, корені інфільтровані, плевральні синуси вільні, куполи діафрагми чітко контуруються, серце розширене в поперечнику.

Для оцінки ураження серця проводили ехокардіограму та ЕКГ в динаміці. На ЕКГ виявили синусовий ритм, порушення внутрішньошлуночкової провідності, перевантаження лівого шлуночку. При динамічному ехокардіоскопічному дослідженні спостерігалась нормальна серцева функція та відсутність розширення коронарних артерій, рідини в перикарді по передній стінці правого шлуночка до 5,3-6,1мм3, яка на фоні лікування – зменшилась.

Зважаючи на наявність контакту дитини з хворою на COVID-19 мамою, особливості клінічного перебігу – лихоманка більше п'яти днів, висипання на шкірі, ознаки двобічного кон'юнктивіту, зміни з боку слизової оболонки ротоглотки, абдомінальний синдром на фоні високих гострофазових показників, позитивні серологічні тести (Ig M до SARS-CoV-2), та включення інших запальних, септичних станів, у дитини діагностовано мультисистемний запальний синдром, асоційований з SARS-CoV-2.

Виразений абдомінальний синдром в динаміці у дитини з мультисистемним ураженням на фоні виявлених змін при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини насторожив команду дитячих хірургів щодо гострої хірургічної патології – апендициту, у зв'язку з чим проведено діагностичну лапаротомію, апендектомію, біопсію мезентеріального лімфатичного вузла. Під час оперативного втручання виявлено, що парієтальна очеревина не інфільтрована, у правій здухвинній ділянці помірна кількість прозорого жовтого вмісту, апендикулярний паросток катарально змінений з ін'єктованими судинами; в основі іліоцекального кута збільшений лімфатичний вузол до 1,5 см. Післяопераційний діагноз: Гострий катаральний апендицит, вторинний мезаденіт.

У стаціонарі дитині призначено імуноглобулін людський для внутрішньовенного введення в дозі 2 г/кг/добу двічі з інтервалом 48 год., проти-запальну терапію (дексаметазон 6 мг/добу впродовж 6 днів), антикоагулянти (гепарин), аспірин (в дозі 3 мг/кг/добу), антибактерійні препарати (цефтріаксон, амікацин, мепенем), оскільки виключали септичний процес та гостру хірургічну патологію, а також інфузійну терапію та симптоматичні засоби у вікових дозах згідно з чинними протоколами лікування.

Динаміка захворювання позитивна. Після стабілізації стану пацієнт переведений з відділен-

ня інтенсивної терапії в педіатрично-боксоване відділення. На фоні проведеного лікування стан дитини покращився, поступово нормалізувались показники лабораторно-інструментальних досліджень. Дитина з одужанням виписана додому на 17 день хвороби з рекомендаціями проведення контрольних ЕКГ, ехокардіоскопічного дослідження впродовж 6 місяців, спостереження педіатра, кардіолога.

У сучасній літературі є численні повідомлення про дітей з ознаками COVID-19, MIS-C та ураженнями шлунково-кишкового тракту. Описані непоодинокі випадки типових симптомів гострого апендициту, запального процесу кишечника у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 [3, 5, 6, 11]. Гіперзапальний стан, що спостерігається при COVID-19 та MIS-C, відіграє важливу роль у патогенезі ураження кишечника [4, 7]. У нашого пацієнта з класичними ознаками мультисистемного запального синдрому, асоційованого з SARS-CoV-2, гострий апендицит, вторинний мезаденіт розглядаються як прояви основного захворювання. Водночас, лейкоцитоз, зсув лейко формули вліво, наростання змін з боку органів черевної порожнини аж до випоту в правій здухвинній ділянці та ознак часткової паралітичної кишкової непрохідності, ускладнюють диференційну діагностику та проведення діагностичного пошуку.

Схожа клінічна картина, включаючи ознаки апендициту, описується у дітей з проявами хвороби Кавасаки [5,7]. При цьому, відзначають важливу роль рецепторів ангіотензин-перетворюючого ферменту-2 (ACE-2), які експресуються в кишечнику (кінцева клубова кишка), що дозволяє SARS-CoV-2 проникати в клітини шлунково-кишкового тракту [11, 12].

На сьогодні обговорюються клінічні настанови, рекомендації щодо можливого консервативного лікування гострого апендициту у пацієнтів з проявами мультисистемного запального синдрому. Так, за рекомендаціями Американського коледжу хірургів, є певні докази, які дозволяють припустити консервативне лікування пацієнтів із неускладненим апендицитом на фоні COVID-19 із застосуванням внутрішньовенних, пероральних антибіотиків, при цьому із 40 – 60 % ефективністю лікування. Щодо тактики ускладненого апендициту, слід використовувати оперативне лікування [2].

Таким чином, пацієнти з мультисистемним запальним синдромом можуть мати ознаки, характерні для гострого апендициту, включаючи абдомінальні болі, лихоманку, нудоту, блювоту, анорексію та ультразвукові зміни, що ускладнюють діагностичний пошук та створюють певні труднощі для клініцистів. Запідозрити зв'язок гострого живота з COVID-19, мультисистемним запальним синдромом дозволяють поєднання кардіореспіраторних проявів, змін з боку шкіри та результати інструментальних досліджень (рентгенографія чи комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнин, при чому остання має 95 % специфічності щодо диференційної діагностики гострого апендициту). Використання імуномодуючих засобів при лікуванні MIS-C може ускладнити лікування пацієнта з потенційним апендицитом, а тому, апендектомія розглядається як

варіант лікування з найменшим ризиком, незважаючи на низьку клінічну підозру на апендицит.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література

1. COVID-19 у дітей. Здоров'я України. Педіатрія[Інтернет]. 2020[цитовано 2021 Вер 2]:2:38-9. Доступно: <http://health-ua.com/article/60177-COVID19-udtej>
2. Новоскольцев А.К. Клінічні рекомендації щодо ведення пацієнтів із невідкладними захворюваннями в загальній хірургії в умовах пандемії COVID 19. Здоров'я України. Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія[Інтернет]. 2020[цитовано 2021 Сер 14]:2:2. Доступно: <https://health-ua.com/article/60489-klchn-rekomendatcshodo-vedennya--patntv-znevdkladnimi-zahvoryuvannyami-->
3. Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. The Journal of pediatrics. 2009;154(4):592-5.doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.006
4. Orthopoulos G, Santone E, Izzo F, Tirabassi M, Pérez-Caraballo AM, Corriveau N, Jabbour N. Increasing incidence of complicated appendicitis during COVID-19 pandemic. The American Journal of Surgery. 2021;221(5):1056-60. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.09.026
5. Sa M, Mirza L, Carter M, Carlton Jones L, Gowda V, Handforth J, et al. Systemic Inflammation Is Associated With Neurologic Involvement in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm[Internet]. 2021[cited 2021 Aug 13];8(4):e999. Available from: <https://nn.neurology.org/content/8/4/e999.long> doi: 10.1212/NXI.0000000000000999
6. Meyer JS, Robinson G, Moonah S, Levin D, McGahren E, Herring K, et al. Acute appendicitis in four children with SARS-CoV-2 infection. J Pediatr Surg Case Rep[Internet]. 2021[cited 2021 Sep 6];64:101734. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7690274/> doi: 10.1016/j.epsc.2020.101734
7. Martin A, Otto T, Smith T. A Case of COVID-19 Mimicking Acute Appendicitis in Multi-System Inflammatory Syndrome. Cureus[Internet]. 2021[cited 2021 Sep 4];13(6):e15600. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8272943/> doi: 10.7759/cureus.15600
8. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific brief. World Health Organization[Internet]. 2020[cited 2021 Aug 4];5. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332095/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-eng.pdf
9. Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Royal College of Pediatrics and Child Health[Internet]. 2020[cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
10. Murray KF, Gold BD, Shamir R, Agostoni C, Pierre-Alvarez R, Kolacek S, et al. Coronavirus Disease 2019 and the Pediatric Gastroenterologist. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70(6):720-6. doi: 10.1097/MPG.0000000000002730
11. Pautrat K, Chergui N. SARS-CoV-2 infection may result in appendicular syndrome: Chest CT scan before appendectomy. J Visc Surg. 2020;157(3S1):S63-S4. doi: 10.1016/j.jvisurg.2020.04.007
12. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Kawasaki disease and the pediatric gastroenterologist: a diagnostic challenge. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(3):297-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182794432
13. Бережний ВВ, Совгус ХМ, Бондарець ЮІ. Хвороба Кавасакі у дітей. Особливості діагностики та лікування (лекція). Сучасна педіатрія. 2017;3:38-44. doi: 10.15574/SP.2017.83.38

ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО АПЕНДИЦИТА У РЕБѐНКА С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С SARS-COV-2: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*О.И. Панченко², Г.А. Павлишин¹,
М.М. Галич², В.Л. Боднарчук²*

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины¹,
Коммунальное некоммерческое предприятие «Тернопольская областная детская клиническая больница» Тернопольского областного совета²
(г. Тернополь, Украина)

Резюме. Пандемия коронавирусной болезни, вызванной вирусом SARS-CoV-2, продолжается. Воздушно-капельный путь остается основным в передаче коронавирусной инфекции. Однако важную роль приобретает фекально-оральный механизм передачи. Желудочно-кишечными симптомами SARS-CoV-2-инфекции являются отсутствие аппетита, диарея, рвота и боль в животе, которые часто могут маскировать другие заболевания и требуют диагностического поиска и дифференциальной диагностики.

Наличие мультисистемного воспалительного синдрома, согласно международной классификации, указывает на критическое течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и может развиваться у детей через несколько недель после инфицирования. Одним из критериев мультисистемного воспалительного синдрома являются острые симптомы со стороны пищеварительного тракта.

В статье представлен клинический случай ост-

MANIFESTATIONS OF ACUTE APPENDICITIS IN A CHILD WITH MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH SARS-COV-2: A CLINICAL CASE

*O.I. Panchenko², H.A. Pavlyshyn¹,
M.M. Halych², V.L. Bodnarchuk²*

Ternopil National Medical University named by Horbachevskyi, Ministry of Health of Ukraine¹,
Ternopil Regional Children's Clinical Hospital,
Ternopil Regional Council²
(Ternopil, Ukraine)

Summary. The pandemic of the coronavirus disease caused by SARS-CoV-2, continues. The airborne way stays the main one in transmission of coronavirus infection. However, the fecal-oral transmission mechanism plays a significant role. Gastrointestinal symptoms of SARS-CoV-2 infection include loss of appetite, diarrhea, vomiting, and abdominal pain, which can often mask other conditions and require diagnostic search and differential diagnosis.

The presence of multisystem inflammatory syndrome, according to the international classification, indicates a critical course of infection caused by SARS-CoV-2, and can develop in children a few weeks after infection. The acute symptoms from the digestive tract side are one of the criteria of the multisystem inflammatory syndrome.

The article presents a clinical case of acute appendicitis in a child with multisystem inflammatory disease associated with SARS-COV-2 infection, evaluates the dynamics of the main manifestations following the treatment, and analyzes the literature on such cases, emphasizing the features and

рого аппендицита у ребѣнка с мультисистемным воспалительным заболеванием, ассоциированным с SARS-COV-2, оцѣнена динамика основных проявлений на фоне проведенного лечения, проанализированы литературные данные по подобным случаям, акцентировано внимание на особенностях и трудностях диагностического поиска.

Ключевые слова: дети; острый аппендицит; мультисистемный воспалительный синдром; COVID-19.

Контактна інформація:

Павлишин Галина Андріївна – доктор медичних наук, завідувач кафедри педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)

e-mail: halynapavlishin@gmail.com

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

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

Контактная информация:

Павлишин Галина Андреевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии №2 Тернопольского национального медицинского университета им. И. Я. Горбачевского МОЗ Украины (г. Тернополь, Украина)

e-mail: halynapavlishin@gmail.com

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

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

Contact Information:

Halyna Pavlyshyn – MD, PhD, Chief of Pediatric Department №2, Ternopil State Medical University named by I. Ya. Horbachevskiyi (Ternopil, Ukraine)

e-mail: halynapavlishin@gmail.com

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

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

difficulties of diagnostic search.

Keywords: Children; Acute Appendicitis; Multisystem Inflammatory Syndrome; COVID-19.

© О.І. Панченко, Г.А. Павлишин,
М.М. Галич, В.Л. Боднарчук, 2021

© О.І. Панченко, , Н.А. Павлышин, М.М. Галыч, В.Л. Боднарчук,
2021

Надійшло до редакції 02.10.2021 р.
Підписано до друку 10.11.2021 р.

ЗВІТИ ПРО ВИКОНАННЯ ГРАНТОВИХ ТА СТИПЕНДІАЛЬНИХ ПРОГРАМ REPORTS ON THE IMPLEMENTATION OF GRANT AND SCHOLARSHIP PROGRAMS

ІНФОРМАЦІЯ ПРО СТАЖУВАННЯ ДОЦЕНТА КАФЕДРИ ПЕДІАТРІЇ, НЕОНАТОЛОГІЇ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ Д.МЕД.Н., ДОЦЕНТА БАБІНЦЕВОЇ АНАСТАСІЇ ГЕНАДІЇВНИ
У ВІДДІЛЕННІ ПЕДІАТРИЧНОЇ ТА НЕОНАТАЛЬНОЇ
НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ ЛІКАРНІ
А. БЕКЛЕРЕ, УНІВЕРСИТЕТ ПАРИЖ-САКЛЕ (PEDIATRICS AND NEONATAL
CRITICAL CARE, HÔPITAL ANTOINE BÉCLÈRE, PARIS-SACLAY UNIVERSITÉ)
У М. ПАРИЖ (ФРАНЦІЯ).

Доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, д.мед.н. Анастасія БАБІНЦЕВА отримала стипендію для досвідчених науковців від Французького інституту в Україні для реалізації спільного україно-французького проєкту «Популяризація серед медичного персоналу, батьків, опікунів та населення правил догляду та заходів профілактики зараження новонароджених дітей SARS-CoV-2 в умовах пандемії COVID-19». Щорічно Посольство Франції в Україні проводить конкурс щодо отримання стипендії для українських науковців з досвідом роботи, які співпрацюють з французькими університетами та науковими закладами, та спрямовані на розвиток й підсилення французько-українського наукового та університетського співробітництва. <https://institutfrancais-ukraine.com/etudier/bourses/bhns>

У рамках реалізації даного проєкту Анастасія БАБІНЦЕВА пройшла двотижневе стажування у відділенні Педіатричної та Неонатальної Невідкладної Допомоги лікарні А. Беклере, Університет Париж-Сакле (Pediatrics and Neonatal Critical Care, Hôpital Antoine Bécère, Paris-Saclay Université) у м. Париж (Франція). Під час стажування стипендіатка ознайомилася з практикою даного відділення щодо організації проведення партнерських пологів, спільного перебування матері та дитини, відвідування батьками хворих дітей у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, організації грудного вигодовування та ведення дітей після виписки зі стаціонару в умовах пандемії COVID-19.

Дане відділення очолює світовий лідер неонатології – професор Даніеле де Люка (Prof. Daniele de Luca), який також є президентом Європейської спілки педіатричної та неонатальної критичної допомоги (European Society for Pediatric and Neonatal Intensive Care, ESPNIC), редактором Європейського журналу педіатрії (European Journal of Pediatrics) та другом Асоціації неонатологів України. Відділення, яке очолює професор Д. де Лука, надає допомогу новонародженим з різноманітною патологією, у тому числі глибоко передчасно народженим дітям, з вродженими вадами серця, інфекціями тощо. Одночасно у відділенні отримують лікування до 30 критично хворих новонароджених. Основним компонентом, який забезпечує надзвичайно високий рівень надання ефективної допомоги неонатальним пацієнтам, співробітники відділення вважає впровадження сучасних перинатальних технологій, які спрямовані на досягнення безпеки пацієнта. Професор Д. де Лука та його команда є світовими лідерами впровадження таких технологій як ультразвукове обстеження легень та екстракорпоральна мембранна оксигенація у новонароджених.

Професор Д. де Люка та його французькі колеги приймають участь у мультицентрових дослідженнях щодо вивчення епідеміології, особливостей клінічного перебігу, розроблення заходів ефективної профілактики зараження новонароджених дітей вірусом SARS-CoV-2 з публікацією отриманих результатів у міжнародних фахових журналах. На даний момент у роботі відділення впроваджені останні рекомендації ВООЗ по веденню новонароджених дітей від матерів з підозрою або підтвердженням COVID-19 (WHO/2019-nCoV/mother-to-child_transmission/2021.1).

Відповідно до локального протоколу дитині, яка народжена від матері COVID-19 позитивної, проводять аспірацію вмісту з носоглотки для проведення RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction), результати якого стають відомими протягом 1 години. Якщо результат негативний, стан матері та дитини компенсований, дитина залишається з матір'ю у палаті спільного перебування. При цьому, матері надаються додаткові поради щодо миття рук, використання засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) та зціджування грудного молока при потребі. Якщо стан дитини порушений з будь-якої причини, вона транспортується у відділення інтенсивної терапії. Якщо стан матері порушений та/або вона не може доглядати за дитиною, новонароджений виходжується в окремій кімнаті до моменту, поки стан матері не стане компенсованим. Якщо RT-PCR з носоглотки дитини, зроблений відразу після народження, позитивний, то її транспортують в ізолятор відділення інтенсивної терапії з негативним тиском, а RT-PCR також проводять з плаценти, навколоплідних вод, пуповинної та дитячої крові та повторюють з носоглоткового аспірату через 48-72 години. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, за усіма сценаріями матері з підозрою або підтвердженим захворюванням на COVID-19 заохочуються розпочати та продовжувати грудне вигодовування.

Під час стажування Анастасія Бабінцева також мала можливість удосконалити теоретичні знання та

практичні навички з проведення нейромоніторингу критично хворим пацієнтам неонатального віку під керівництвом дитячого невролога клініки Світлани Гатауліної, у тому числі, вивчити технічні особливості запису та інтерпретації результатів амплітудної та стандартної електроенцефалографії у передчасно народжених дітей, параінфрачервоної спектрометрії мозкового та ниркового кровотоку, алгоритму призначення протисудомної терапії. Надзвичайно корисним також виявився досвід французьких партнерів щодо вирішення юридичних та організаційних питань з паліативної допомоги новонародженим дітям.

Участь у даному заході сприяє організації співпраці Асоціації неонатологів України з французькими колегами, Буковинського державного медичного університету з Університетом Париж-Сакле; впровадженню результатів проекту в освітній процес для лікарів та медичних сестер неонатальних відділень в Україні та у Франції; проведенню міждисциплінарних лекцій, майстер-класів та тренінгів; публікації спільних наукових статей; подальшій участі у спільних наукових проєктах, загальних та індивідуальних грантових програмах тощо.



**ІНФОРМАЦІЯ ПРО СТАЖУВАННЯ
ЛІКАРЯ АНЕСТЕЗІОЛОГА ДИТЯЧИЙ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ З ВИЌЗНОЮ НЕОНАТАЛЬНОЮ
БРИГАДОЮ КНП «ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ОБЛАСНА ДИТЯЧА ЛІКАРНЯ»
ВІКТОРІЇ ГУЛИК У КЛІНІЦІ «POMNIK CENTRUM ZDROWIA DZIECKA»
(М. ВАРШАВА, ПОЛЬЩА) НА БАЗІ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
НОВОНАРОДЖЕНИХ І ПАТОЛОГІЇ**

Вікторія Гулик – лікар анестезіолог дитячий відділення інтенсивної терапії новонароджених дітей та анестезіології з виїзною неонатальною бригадою КНП «Івано-Франківська обласна дитяча лікарня» з 11.10 по 11.11.2021 року проходила стажування у клініці «Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka» (м. Варшава, Польща) на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених і патології, яке очолює професор Даріуш Грушфельд, та відділення анестезіології, керівником якого є доктор Пшемислав Ланевський.

Вікторія Гулик отримала стипендію від Фонду Медичної Допомоги Дітям (Children's Medical Care Foundation, CMCF), президентом якого є пан Бйорн Мартінов, віце-президентом – пані Йоланта Мартінов, куратором фонду в Україні – лікар дитячий анестезіолог Зоряна Іванюк.

Діяльність CMCF полягає в тому, щоб надати «пакети знань» у формі стипендій для спеціалістів з педіатрії, медичних центрів та університетів, які беруть участь у програмі, для навчання найновішим технологіям у провідних медичних центрах США, Польщі та Західної Європи. CMCF прагне побудувати «Міжнародні медичні мости» між країнами шляхом відкритого обміну медичними знаннями, побудови довготривалих стосунків та союзів.

Завдання CMCF:

- гарантувати, що географія не є межею для медичних знань;
- сприяти покращанню здоров'я немовлят і дітей у їхній рідній країні шляхом підтримки інноваційних стипендій, які розширяють доступ до найкращої доступної медичної допомоги;
- координувати участь лікарів у педіатричних конференціях та симпозіумах;
- підтримувати передплату на медичні журнали та підручники з неонатології;
- сприяти дослідницьким зусиллям щодо розвитку педіатричної медичної допомоги немовлятам та дітям.

Засновником CMCF був доктор Стефан Вільк, який народився в Україні, Львівській області України. Все своє життя він присвятив пошуку шляхів покращення медичної допомоги немовлятам та дітям. Доктор С. Вільк працював з доктором Джеррі Маринюком, Радою CMCF та Каліфорнійською асоціацією допомоги Україні заради підвищення обізнаності та допомоги зі збором коштів для підтримки українських стипендій впродовж перших років. У 1993 році Каліфорнійська асоціація допомоги Україні та CMCF об'єдналися, щоб створити проект «Допоможіть дітям Львова» - спільну медичну програму навчання в Західній Україні, спрямовану на покращення охорони здоров'я немовлят та дітей.

CMCF фінансує додаткові навчальні візити до провідних медичних університетів США, Польщі та Західної Європи для спеціалістів-педіатрів, які прагнуть підвищити свої медичні навички, тим самим покращуючи якість допомоги немовлятам та дітям у місцевому співтоваристві.

Основними вимогами для отримання стипендій CMCF є закінчена педіатрична спеціалізація або значно просунута (досвід роботи за фахом не менше 3 років); участь у професійних медичних зборах, конференціях та симпозіумах; публікація статей, презентації робіт та/або дослідницьких проектів.

Документи, які необхідно надати для розгляду: заповнене детальне резюме, особистий лист про наміри (опис навчальних цілей); рекомендаційний лист від безпосереднього керівника кафедри або професора з боку української сторони; лист-запрошення від завідувача кафедри або професора навчального медичного університету з боку американських/європейських партнерів; свідоцтво про знання мови. Впродовж 30 днів після завершення навчання необхідно надати письмовий звіт про стажування. CMCF фінансує проживання, харчування та проїзд до країни, де буде проходити стажування, у відповідності до чого складається відповідна угода.

З повною інформацією про діяльність CMCF та умовами надання стипендій можна ознайомитися на сайті фонду <https://cmcf.org/>

Вікторія Гулик проходила стажування у клініці «Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka» (м. Варшава, Польща) – однієї з найбільших педіатричних лікарень у Польщі, де отримують лікування найбільш важкохворі діти з усієї країни. Заклад відіграє подвійну роль: науковий інститут, що підпорядковується безпосередньо Міністерству охорони здоров'я, і вузькоспеціалізована лікарня. За понад 40 років існування лікарня регулярно отримувала низку нагород та відзнак за свою діяльність, а під час останнього параметричного оцінювання наукових підрозділів отримав вищу категорію А+. Наразі директором закладу є доктор медичних наук Марек Мігдал.

У 2019 році у відділеннях ІІЦЗД госпіталізовано 78 673 пацієнта та надано 172 532 консультації в спеціалізованих клініках лікарні. За цей рік впроваджено 23 нові медичні технології. Науковці ІІЦЗД здійснили численні науково-дослідні проекти, які фінансуються з вітчизняних та іноземних коштів. «Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka» також є одним із найбільших центрів пересадки дитячих органів у світі та єдиним закладом такого типу в Польщі. У лікарні виконано понад 1000 трансплантацій нирок, понад 800 печінки, а також кишечника і серця, виконуючи від 70 до 90 пересадок органів на рік.

Вікторія Гулик за період стажування на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених і патології брала участь у мультидисциплінарних щотижневих конференціях, де обговорювалися новітні перинатальні технології, міжнародні рекомендації щодо ведення дітей з хірургічними патологіями, вродженими

вадами серця, генетичною патологією тощо. Стипендіатка також приймала безпосередню участь у лікувальному процесі дітей з надзвичайно складними патологіями, а саме, проводила розрахунок інфузійної терапії, седативної і знеболюючої терапії, антибіотикотерапії, корегування параметрів вентиляційної підтримки. Під керівництвом старших лікарів відділення мала можливість проводити складні маніпуляції, у тому числі, постановку центральних венозних катетерів, вентрикулопункцію. За період стажування на базі відділення анестезіології Вікторія працювала з найсучаснішими наркозно-дихальними апаратами, покращила свої знання та практичні навички щодо ведення наркозу у новонароджених дітей.

Вікторія Гулик охоче ділиться з українськими колегами набутим досвідом стосовно не лише практичних навичок, а й управлінськими підходами щодо організації неонатальної та анестезіологічної допомоги дітям; створює майбутні плани співпраці між українськими установами та європейськими клініками, університетами.





НОВИНИ ПАЦІЄНТСЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЙ / NEWS OF PATIENT ORGANIZATIONS

ZERO SEPARATION/НІ ВІДОКРЕМЛЕННЮ! РАЗОМ ДЛЯ КРАЩОГО ДОГЛЯДУ! ДОГЛЯД, СПРЯМОВАНИЙ НА ДИТИНУ ТА СІМ'Ю, ПІД ЧАС COVID-19 – РЕЗУЛЬТАТИ ГЛОБАЛЬНОГО ОПИТУВАННЯ ДОСВІДУ БАТЬКІВ

Останні десять років відзначаються суттєвим проривом в медицині в плані догляду за вагітними та новонародженими дітьми. І хоч, з одного боку, покращення мають суттєві результати у вигляді зменшеної кількості смертей серед жінок та новонароджених дітей, а також, кращими вихідними даними для новонароджених, прогрес із доглядом за здоров'ям передчасно народжених, дітей з малою масою тіла та хворих дітей йде повільно. Досі у всьому світі кожен 10 малюк народжується передчасно і це є першою причиною дитячої смертності.

Пандемія, спричинена COVID-19, створила низку змін у впровадженні догляду сімейно-орієнтованої медицини. На противагу міжнародним документам, таким як Конвенція з прав дитини Об'єднаних Націй, яка наголошує на тому, що дитина не має бути розділена з батьками, політика роз'єднання немовлят та їх батьків була широко застосована в неонатальних відділеннях по всьому світу навіть до початку пандемії, і особливо після її початку задля зменшення рівня інфікування.

Окрім того, медичні працівники мали і досі мають складні умови, такі як недостатня кількість працівників у відділеннях, а відтак понаднормова робота, недостатній рівень захисту працівників, недостатність/відсутність документів, які б регламентували роботу персоналу, підвищений рівень стресу, занепокоєння та професійного вигорання.

Серйозні наслідки обмежень та запроваджені політики розділення в неонатальній сфері, при відсутності науково доведених підходів щодо того, як правильно реагувати на кризову ситуацію, стали основним мотиватором до організації цього дослідження.

Дослідження було представлено до Всесвітнього дня передчасно народженої дитини у міжнародній спільноті EFCNI, аби показати, який вплив має пандемія на виходжування немовлят і як нам гуртуватися для подальших змін у глобальному контексті.

За цим дослідженням стало відомо, що кожна 5-та родина (21% респондентів) була розділена з немовлям від моменту народження до виписки.

Більше половини респондентів не мали можливості народжувати дітей із підтримкою партнера.

Більше 75% респондентів були стурбовані ситуацією, щодо COVID-19, під час вагітності, пологів і виписки, завдаючи додаткового стресу батькам.

18% респондентів не мали ніякої підтримки щодо грудного вигодовування, хоча грудне вигодовування в більшості випадків підтримувалося у всіх країнах у відповідних відділеннях.

Дослідження проводилося 23 мовами у 56 країнах світу, більше ніж 2000 батьків взяли участь в анкетуванні.

Проблема розділення має суттєві короткострокові та довгострокові наслідки, наприклад:

зниження лактації чи взагалі припинення грудного вигодовування;

зниження бондингу з немовлям;

зниження або відсутність "Методу Кенгуру" попри доведену його ефективність і доказовість;

післяпологова депресія і багато іншого.

Якщо звернути увагу саме на результати по Україні, то маємо наступні дані:

- В опитуванні взяло участь 109 осіб, віком від 20 до 40 років.

- Гестаційний термін, на якому народилися ці діти був: менше 28 тижнів – 17 %, 28-32 тижні – 32 %, 32-37 тижнів – 52 %, 37-42 тижня – 5 %.

- У 15 % випадків була багатоплідна, у 85 % - одноплідна вагітність.

- У 67 % пологорозрішення проведено шляхом кесарева розтину, у 33 % - через природні пологові шляхи.

- 95 % респондентів – матусь не мали позитивного тесту на COVID, лише 5 % мали підтверджений COVID-19.

Щодо немовлят – лише 1 % немовлят мав підтверджений COVID, решта 99 % не мали такого діагнозу.

- За даними дослідження в Україні 78 % пологів не були партнерськими і нікого до мам на пологи не допускали.

- 15 % респондентів відповіли, що не бачили своє немовля від моменту народження і до виписки.

Через застосовані міри задля зменшення ризиків розповсюдження вірусу, батьки втратили у багатьох випадках можливість догляду за немовлятами, позбулися інформаційної підтримки та такої важливої ментальної та психологічної допомоги. Ці дії нестимуть наслідки не лише для немовляти, але й для всієї родини.

Пандемія відкинула розвиток неонатології на десятки років назад: догляд, спрямований на розвиток, сімейно-орієнтований підхід, метод "Кенгуру", - все, що вважалось нормою, відійшло у минуле за словами засновниці EFCNI та Glance - Global Alliance for Newborn Care Silke Mader. Тому перед нами на етапі сьогоднішнього постає завдання повернути цілісний підхід там, де він був втрачений, або просувати там, де він був під питанням. Це все є необхідним аби дати кожному з немовлят найкращий старт у житті.

Дослідження проходило за підтримки міжнародних організацій Council of International Neonatal Nurses (COINN), the European Society for Paediatric Research (ESPR), the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP Federation International), and the Union of European Neonatal and Perinatal Societies (UENPS).

Повний текст дослідження англійською мовою доступний за посиланням: <https://www.glance-network.org/covid-19/survey/>

У серпні 2021 року результати дослідження були опубліковані у журналі The Lancet's EClinical <https://bit.ly/3iGFm0l>

*Матеріал підготувала Голова ГО «Ранні пташки»
Олександра БАЛЯСНА*

Zero separation. Together for better care!

Infant and family-centred developmental care in times of COVID-19 – A global survey of parents' experiences

Project Report



global alliance
for newborn care



european foundation for
the care of newborn infants

In cooperation with



European Society
for Paediatric Research



**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»
2022 рік**

Розділи журналу:

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково-дослідних робіт:
 - Неонатологія;
 - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених;
 - Неонатальна хірургія;
 - Перинатальна медицина;
 - Педіатрія;
 - Медична генетика;
 - Клінічна фармакологія;
 - Фізіологія і патофізіологія;
 - Морфологія і патоморфологія;
 - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
- Післядипломна освіта.
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові статті – до 15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище. Не рекомендується автоматично переносити слова в текстовому редакторі.

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

- Рукопис статті та реферату статті в роздрукованому вигляді.
- Електронний варіант статті та реферату статті.
- Відомості про автора (співавторів) статті (українською, російською та англійською мовами).
 - Прізвище, Ім'я, По-батькові
 - наукова ступінь, вчене звання
 - місце роботи, посада
 - контактні дані: поштова адреса, контактний номер телефону, e-mail
 - уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID <http://orcid.org/>
 - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus) (за наявності)
 - електронне фото автора/авторів статті.
- Офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою.
 - Висновок з біоетичної експертизи;
 - Декларація про відсутність / наявність конфлікту інтересів.
 - Декларація про відсутність плагіату.
 - Два екземпляри Договору на передачу невиключного майнового права на використання наукового твору, підписані автором (співавторами).

Форми для заповнення у форматі PDF представлені на офіційному web-сайті журналу <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Структура статті

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською/російською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийнятну назву організації, де виконана робота.

2. Розширене резюме: українською, англійською та російською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтер-

вал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

Важливо! Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською, російською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується у верхньому правому куті; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу, зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СІ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 30. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015. URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Бібліографічні списки (References) для міжнародних бібліографічних та наукометричних баз даних / систем цитування (Scopus, Web of Science) подаються включаючи всі джерела літератури, при цьому вони повинні бути представлені не тільки мовою оригіналу, але і в латиниці (романським алфавітом).

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

<http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті: <http://www.translit.ru>.

При складанні пристатейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним із світових стандартів:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://themecraft.net/www/sourceaid.com>

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни змі-

нює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що поданий рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не представлений для публікації в інші видання. У списку авторів перераховані тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.

Редакція журналу здійснює редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту Open Journal Systems (OJS) з мови оригіналу на англійську та російську мову англomовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

Положення про авторські права

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Автори залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Автори мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі;

- пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

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

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:

+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

Листування з питань видавничої діяльності:

Контактна адреса:

Проф. Годованець Ю.Д.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Буковинський державний медичний університет

Театральна площа, 2; м.Чернівці, 58002. Україна

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон: +38 (050) 6189959

Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.

ВАНКУВЕР СТИЛЬ (VANCOUVER STYLE)

Сфера застосування – медицина та фізичні науки

Цитування в тексті

Ванкувер стиль передбачає використання посилань у тексті роботи щоразу, коли ви цитуєте джерело, будь то парафраз, цитата всередині рядка чи блокова цитата.

Парафраз. Не береться в лапки.

Цитата всередині рядка. Береться в лапки.

Блокова цитата (складається з більше, ніж трьох рядків тексту).

Подається в тексті з нового рядка з абзацу, не береться в лапки.

У тексті з цитованою інформацією необхідно вказати порядковий номер, який також відображається у списку використаних джерел.

Можливі три варіанти позначення цитувань в тексті:

1) порядковий номер у круглих дужках: (1);

2) порядковий номер у квадратних дужках: [1];

3) порядковий надрядковий цифровий індекс: ¹.

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс¹

Наприклад:

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження.²

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в тексті блокової цитати, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер.

Зазвичай, сторінковий інтервал у внутрішньо текстовому посиланні не зазначається, але за потреби його можна вказати поряд із порядковим номером.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1 с3-4) стверджує ...

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".(1 с23)

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".^{1(c23)}

При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер в дужках, через кому або тире. У посиланні не повинно бути пробілів між комами або тире.

Наприклад:

Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...

Several recent studies (1,5-7) have suggested that...

Several recent studies ^{1,5-7} have suggested that...

Упорядкування списку використаних джерел

Список використаних джерел розміщується в кінці роботи на окремій сторінці. Він надає інформацію, необхідну для того, щоб знайти і отримати будь-яке джерело, процитоване в тексті документа. Кожне джерело, процитоване в роботі, має з'явитися у списку використаних джерел. Так само, кожен запис у списку використаних джерел має бути згаданим в тексті роботи.

Назва списку використаних джерел – Посилання. Заголовок вирівнюється по центру.

Джерела нумеруються та організовуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. опис статті з журналу 1-6 авторів).

Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.» (див. опис статті з журналу 7 і більше авторів).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-124, то в посиланні вказується 123-4.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначити скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англomовні: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals²¹](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals<sup>21</sup)
- україномовні: [http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf¹](http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf<sup>1</sup)

	СХЕМА	ПРИКЛАД
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурин СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ильченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilja. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarsh. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщикова КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82-3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.
	*якщо не перше	

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p. Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33. Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&template=#toc DOI: 10.1036/0737302658 Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'BRIEN KA. THE PHILOSOPHICAL AND EMPIRICAL INTERSECTIONS OF CHINESE MEDICINE AND WESTERN MEDICINE [DISSERTATION]. MELBOURNE, AU; MONASH UNIVERSITY; 2006. 439 P. ШВАЧКА МТ. ВЛАСТИВОСТІ РОЗВ'ЯЗКІВ СТОХАСТИЧНИХ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РІВНЯНЬ З NESKINCHENNOU PISLIADIEIU [ДИСЕРТАЦІЯ]. ЧЕРНІВЦІ: ЧЕРНІВ. НАЦ. УН-Т; 2014. 68 с. SHVACHKA MT. VLASTYVISTI ROZVIAZKIV SKHOLASTYCHNYKH DYFERENTSIALNO-FUNKSIONALNYKH RIVNIAN Z NESKINCHENNOU PISLIADIEIU [DYSSERTATSIIA]. CHERNIVTSI: CHERNIV. NATS. UN-T; 2014. 68 s.
Автореферат дисертації (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0 Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: http://www.disslib.org/analychni-ta-statystichni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал. або Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50. Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20. Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998. Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД. або Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.	Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/3721 0 Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/
електронний ресурс (веб-сайт)	Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL	Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/ Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.urau.ua/
Урядові та технічні звіти (друк)	Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.	Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report №: 4. Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п. Nelin YeN. Vysokovybirni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI	Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: http://aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129542376 Нелін ЄН. Високовибірні резонансно-тунельні кристалоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753
Патент	Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації. *вказати країну	Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1. Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10. Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsk botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnohennykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.

Автор-укладач: Марія Федорець

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ
«НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»
2022 год**

Разделы журнала:

- Организация и перспективы развития перинатальной службы.
- Результаты диссертационных и научно - исследовательских работ:
 - Неонатология
 - Реанимация и интенсивная терапия новорожденных
 - Неонатальная хирургия
 - Перинатальная медицина
 - Педиатрия
 - Медицинская генетика
 - Клиническая фармакология
 - Физиология и патофизиология
 - Морфология и патоморфология
 - Этика, деонтология, перинатальная психология.
- Клинические лекции.
- Аналитические обзорные статьи.
- Новости доказательной медицины.
- Дискуссионный клуб.
- Случаи из практики.
- Рекомендации для внедрения в практику (методические рекомендации, нововведения, информационные письма и т.д.).
- Новости научной жизни (информация о конференциях, состоявшиеся и те, что планируются).
- Последипломное образование.
- Очерки об истории специальности.

Для публикации принимаются статьи на украинском, русском и английском языках объемом до 10 страниц (включая таблицы, иллюстрации, резюме, перечень ссылок и т.д.), лекции, обзорные статьи - до 15 страниц, краткие сообщения, рецензии - до 5 страниц, другие материалы (исторические очерки, юбилеи) - 2-3 страницы. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше. Не рекомендуется автоматически переносить слова в текстовом редакторе.

Название файла должно соответствовать фамилии первого автора.

К статье прилагаются:

- Рукопись статьи и реферата статьи в распечатанном виде.
- Электронный вариант статьи и реферата статьи.
- Сведения об авторе (соавторах) статьи (на русском, украинском и английском языках).
 - Фамилия, Имя, Отчество
 - научная степень, ученое звание
 - место работы, должность
 - контактные данные: почтовый адрес, контактный номер телефона, e-mail
 - унифицированный международный идентификатор субъектов научной деятельности (ученых) ORCID <http://orcid.org/>
 - авторский идентификатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - авторский идентификатор Author ID (Scopus) при наличии
 - электронное фото автора / авторов статьи.
- Официальное направление установленного образца, с визой руководителя учреждения, в котором выполнена работа, заверенное круглой печатью.
- Вывод о биоэтической экспертизе.
- Декларация об отсутствии / наличии конфликта интересов.
- Декларация об отсутствии плагиата.
- Два экземпляра Договора на передачу неисключительного имущественного права на использование научного произведения, подписанные автором (соавторами).

Формы для заполнения в формате PDF представлены на официальном web-сайте журнала <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Структура статьи

1. В заголовке статьи указывают: УДК (универсальный десятичный классификатор), инициалы и фамилия автора (авторов), название статьи; название организации (учебное заведение, НИИ, ЛПУ и т.д.), где выполнена работа, в именительном падеже, с обязательным указанием ведомственной принадлежности; страну, город.

Данный блок информации должен быть представлен на украинском, русском и английском языках. Фамилии авторов целесообразно указывать так, как в предыдущих публикациях или транслитерацией по системе BGN (Board of Geographic Names) <http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>, паспортная транслитерация). Важно указывать официально принятое название организации, где выполнена работа.

2. Расширенное резюме на украинском, русском и английском языках, не более 2 печатных страниц (название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, город, страна и краткая информация о материале рукописи: введение, цель, материалы и методы, результаты исследования, выводы). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше).

Важно! Расширенное авторское резюме статьи является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и наукометрических базах данных, в которых индексируется журнал. Резюме должно излагать только существенные факты работы, по которым читателю должна быть понятна суть проведенного исследования. В соответствии с этим читатель определяет, стоит ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной информации. Тексты резюме должны быть аутентичными.

Опубликованное резюме будет доступно на сайте Open Journal Systems (OJS) и в электронной базе Укра-

инского научно-образовательной телекоммуникационной сети «УРАН», которая предоставляет доступ для международных поисковых систем.

3. Ключевые слова: на украинском, русском и английском языках (разделительный знак «;»).

4. Текст статьи должен иметь следующие разделы:

- при публикации результатов оригинальных научных исследований - вступление, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы, перспективы дальнейших исследований, литература (название разделов должно быть выделено жирным шрифтом);

- лекционные статьи - обоснование темы, план, основная часть (общепринятые подходы к представлению материала), заключительная часть;

- обзорные статьи - авторское решение изложения материала, обобщение (или выводы), рекомендации для развития научного направления и/или практической медицины;

- случаи из практики - авторское решение изложения материала.

Буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом упоминании.

5. Таблицы, иллюстрации и графический материал подаются с использованием редакторов WORD с соответствующими ссылками в тексте, их количество должно соответствовать содержанию статьи. Графический материал не должен дублировать материалы таблиц. Графики и схемы не следует перегружать текстовой информацией.

Порядковый номер таблицы указывается в верхнем правом углу; ниже, на следующей строке пишется название таблицы. Порядковый номер рисунка указывается внизу, слева под рисунком. После номера, на той же строке - название рисунка, на следующем - объяснение условных обозначений - цифр, букв и т.п. В подписях к микрофотографиям указывается увеличение и метод окраски.

Цифровые результаты должны быть представлены в международных единицах (СИ). Нельзя употреблять сокращения, которые не являются общепринятыми. Названия фирм, реагентов и оборудования, использованных в работе, подаются в оригинальном написании с уточнением страны производителя.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи указываются цифрой в квадратных скобках; номер ссылки - в списке использованной литературы в порядке их цитирования в тексте. Библиография должна содержать, помимо основных работ, публикации последних 5 лет.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. Автор несет ответственность за правильность представления библиографических данных.

Список литературы печатается на отдельном листе через 1,0 интервал в порядке цитирования в тексте.

Количество цитируемых публикаций в оригинальных статьях не должна превышать 30 литературных источников, в обзорных - 60, в лекциях и других материалах - не более 30. Библиография должна содержать, помимо основных работ, публикации последних 5 лет.

Список литературы должен быть представлен согласно рекомендациям по оформлению ссылок в научных работах по Ванкуверскому стилю (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Библиографические списки (References) для международных библиографических и наукометрических баз данных / систем цитирования (Scopus, Web of Science) подаются включая все источники литературы, при этом они должны быть представлены не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

В романском алфавите для украиноязычных / русскоязычных источников используется следующая структура библиографической ссылки: автор (транслитерация), название статьи (транслитерация) и перевод названия книги или статьи на английский язык (в квадратных скобках), название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Ukrainian, in Russian).

Транслитерация - механическая передача текста и отдельных слов, написанных одной графической системой средствами другой графической системы, при второстепенной роли звуковой точности, то есть передача одной письменности буквами другой.

Пример системы автоматической транслитерации источников на украинском языке на сайте: <http://www.slovyuk.ua/se rvices/translit.php>

Пример системы автоматической транслитерации источников на русском языке на сайте: <http://www.translit.ru>

Все статьи проходят двойное слепое рецензирование.

Статья должна быть выверена орфографически и стилистически. Редакция оставляет за собой право исправления терминологических и стилистических ошибок, устранения иллюстраций, не имеющих прямого отношения к тексту статьи; сокращения текста статьи.

Статьи, присланные авторам для коррекции, в том числе, при неправильном оформлении списка литературы, необходимо вернуть в редакцию не позднее 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки изменяет предварительную дату её поступления с повторной регистрацией.

Материалы, оформленные с нарушениями требований биоэтической экспертизы, некорректные по содержанию, с грубыми статистическими ошибками, не подлежащими коррекции, возвращаются авторам. В случае отказа в публикации статьи автору отправляется мотивированное письмо. Экземпляр статьи остается в архиве редакции в электронном виде.

Следуя этическим нормам, автор несёт ответственность за то, что представленная рукопись является оригинальным, ранее не опубликованным трудом, и не представлена для публикации в другие издания.

В списке авторов перечислены только те, кто в соответствии с этическими нормами академического сообщества могут считаться авторами.

Редакция журнала осуществляет редактирование и перевод полного текста статьи/ расширенного резюме для сайта Open Journal Systems (OJS) с языка оригинала на английский язык профессиональным переводчиком по индивидуальному заказу автора.

Положение об авторских правах

Авторы, публикуются в этом журнале, соглашаются со следующими условиями:

1. Авторы оставляют за собой право на авторство своей работы и передают журналу право первой публика-

ции данной работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим лицам свободно распространять опубликованную работу с обязательной ссылкой на авторов оригинальной работы и первой публикации работы в этом журнале.

2. Авторы имеют право заключать самостоятельные дополнительные соглашения по неэксклюзивному распространению работы в том виде, в котором она была опубликована этим журналом (например, размещать работу в электронном хранилище учреждения или публиковать в составе монографии), при условии сохранения ссылки на первую публикацию работы в этом журнале.

3. Политика журнала позволяет и поощряет размещения авторами в сети Интернет (например, в хранилищах учреждений или на личных веб-сайтах) рукописи работы (препринта) как до подачи данной рукописи в редакцию, так и во время её редакционной обработки, поскольку это способствует продуктивной научной дискуссии и положительно сказывается на оперативности и динамике цитирования опубликованной работы (див. The Effect of Open Access).

Авторы статьи несут персональную ответственность за раскрытие всех финансовых и личных отношений с учётом вероятного конфликта интересов.

При подаче статьи указываются:

- источники поддержки работы, в т.ч. имена спонсоров, а также объяснения роли данных источников, если таковые имеются (составление дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, составление отчёта и принятие решения о представлении материала для публикации) либо заявление о том, что источников поддержки не было либо они не принимали такого участия;

- пояснение характера и степени доступа авторов к результатам публикуемых исследований, в т.ч., является ли доступ постоянным.

Публикационная этика журнала соответствует положению «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, подготовке и редактированию биомедицинских публикаций» Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

После выхода номера журнала автор статьи или авторский коллектив (по первому автору) получает 1 экземпляр журнала почтовым переводом.

Электронная версия номеров журнала представлена на официальном web-сайте: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Материалы для публикации и сопроводительные документы подаются на официальный сайт журнала:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua.

Контактный телефон ответственного редактора web-сайта журнала:

+38 (050) 5606138 Годованец Алексей Сергеевич

Переписка по вопросам издательской деятельности:

Контактный адрес:

Проф. Годованец Ю.Д.

Журнал «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»

Буковинский государственный медицинский университет

Театральная площадь, 2; г.Черновцы, 58002. Украина

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактный телефон: +38 (050) 6189959

Подписной индекс журнала «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»: 89773.

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
2022**

Chapters of the journal:

- Organization and the prospects of perinatal aid development in Ukraine
- Results of theses and scientific-research works:
 - Neonatology
 - Resuscitation and intensive care of newborns
 - Neonatal surgery
 - Perinatal medicine
 - Pediatrics
 - Medical genetics
 - Clinical pharmacology
 - Physiology and pathophysiology
 - Pathomorphology
 - Ethics, deontology, perinatal psychology
- Clinical lectures
- Review articles
- News of evidence-based medicine=
- Discussion club
 - Practical cases
 - Recommendations to be fulfilled in practical work: methodical guidelines, innovations, information letters.
 - News of scientific life (information on the conferences already held and those will be held in the following half-year).
 - Postgraduate education of physicians
 - Essays on the history of the specialty.

Articles accepted for publication in English, Ukrainian and Russian should be up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, a list of references, etc.), lectures, reviews - up to 15 pages, brief reports, review articles - up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) - 2-3 pages. Times New Roman, 12 pt, spacing - 1.5; margins - 2.0 cm in Word versions 7.0 and higher. Hyphenation is not recommended in the text editor.

The file name should correspond to the name of the first author.

The article is supplied with:

- The manuscript of the article and the abstract of the article in printed form.
- Electronic version of the article and abstract of the article.
- Information about the author (co-authors) of the article (in Russian, Ukrainian and English).
 - Full Name
 - academic degree, academic rank
 - place of work, position
 - contact details: postal address, contact phone number, e-mail
 - provides an identifier for individuals to use with their name as they engage in research, scholarship, and innovation activities ORCID <http://orcid.org/>
 - author's identifier Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - author's identifier Author ID (Scopus) if available
 - electronic photo of the author / authors of the article.
- Official letter of referral according to the standard with the signature of the manager of the establishment where the work was conducted certified by a round stamp affixed.
- Conclusion on bioethical expertise.
- Declaration of absence / presence of a conflict of interest.
- Declaration on the absence of plagiarism.
- Two copies of the Agreement for the transfer of a non-exclusive property right to use a scientific work, signed by the author (co-authors).

Forms for filling in the PDF format are available on the official web-site of the journal (<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>)

Structure of the article

1. The title of the article includes: UDC (universal decimal classifier), initials and author's surname (authors'), the title itself, name of the establishment (educational institution, scientific-research institute, therapeutic-preventive establishments etc.) where the work was performed, town/city, country.

This block should be presented in Ukrainian, Russian and English. Authors' names should correspond to their previous publications or according to BGN system (Board of Geographic Names) <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian and Russian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval - 1,5; margins - 2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian scientific-educational telecommunication network "URAN" offering access for international search engine.

3. Key words: in English, Ukrainian and Russian (separation mark ";").

4. The text of the article should contain the following parts:

when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (SI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

References are printed on a separate sheet of paper with 1,0 interval in order of their citing in the text.

Number of publications cited in the original papers should not exceed 30 sources, in review articles – 60, lectures and other materials - no more than 30. The bibliography should contain, in addition to major works, the publication of the last 5 years.

The list of bibliographic sources is supplied according to (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

References for international bibliographic and scientometric data bases/ citing systems (Scopus, Web of Science) are presented including all the literary sources, and they should be written both in original language and Latin (Roman alphabet).

The following structure of references is used for Ukrainian/Russian sources in Roman alphabet: author (transliteration), title of the article (transliteration) and translation of a book or article in English (in square brackets), the name of the source (transliteration), initial data in digital format, indication of the language the article is written in brackets (in Ukrainian, in Russian).

Transliteration is a mechanical presentation of the text and separate words written by means of one graphic system by means of another graphic system, when sound intelligibility is of minor importance, that is, one script is presented by the symbols of another one.

The system of automatic transliteration of sources in the Ukrainian language is found on the site: <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

Regulations concerning copyright

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in

Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

Electronic version of the journal available on the official web-site: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua.

Contact phone number of the editor-in-chief of web-site: +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

Correspondence concerning publishing activities:

Mailing address:

Hodovanets Yuliya, MD, Professor
Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»
Bukovinian State Medical University
2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine
E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua
Contact phone: +38 (050) 6189959

Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»: 89773.

ДЛЯ ПОТАТОК

Коректор літературного тексту – Стахова Т.С.
Редагування бібліографічних посилань – Ширенкова А.О.
Редагування англійського тексту – Голота Т.В.
Дизайн – Вашуленко Н.П.
Комп'ютерна верстка – Вашуленко Н.П.

Усі статті рецензовані.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу правовласників

Підписано до друку 9.12.2021 р.
Формат 64X90/9.
Папір офсетний Гарнітура Times New Roman.
Друк офсетний. Ум-друк. арк. 17.0 Тираж 500 пр.
Вартість журналу 55 грн.

Віддруковано: ТОВ "ПРИНТ МЕДІА".
03142, м. Київ, вул. Академіка Кржижановського, 4
тел.: (044) 456-19-82
факс.: (044) 456-19-86

Видавництво «КЖД «Софія» Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.