



ISSN 2226-1230

# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Т. V, № 1(15), 2015



**ВДНЗ БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МОЗ УКРАЇНИ  
ВГО АСОЦІАЦІЯ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ**



**НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ  
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ  
«НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА:  
ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ  
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ»  
10-11 вересня 2015 року, м. Чернівці, Україна**

**Місце проведення конференції:**

Буковинський державний медичний університет МОЗ України,  
адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2,  
телефон: +38(0372) 55-37-54

**Реєстрація учасників конференції за адресою:**

Палац «Академічний» м.Чернівці, вул..Шіллера 11

**Контактні телефони оргкомітету:**

+38(050) 618-99-59; +38(063)323-57-18) – Годованець Ю.Д.

+38(050) 6662230 – Бабінцева А.Г.

тел/факс: (0372) 55-37-54

e-mail: [godovanets.yul@yandex.ru](mailto:godovanets.yul@yandex.ru)

web: <http://www.neonatology.org.ua>



# НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

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

Засновники: Вищий державний навчальний заклад «Буковинський державний медичний університет МОЗ України»  
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.

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

## NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE medical scientific journal

### ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – д.м.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», заслужений лікар України

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

### Заступники головного редактора:

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

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

### Наукові консультанти:

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

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

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

**Дронова В.Л.** – д.м.н., перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

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

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

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

### Наукові редактори розділів журналу:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

### НЕОНАТОЛОГІЯ:

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

### НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)  
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)  
Караваєва С.О. (м. Санкт-Петербург, Росія)  
Кривченко Д.Ю. (м. Київ, Україна)  
Лосєв О.О. (м. Одеса, Україна)  
Немілова Т.К. (м. Санкт-Петербург, Росія)  
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

### АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

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

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

### ПЕДІАТРІЯ:

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

Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)  
Шкробанець І.Д. (м. Київ, Україна)

### МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

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

### КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

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

### ПАТОМОРФОЛОГІЯ

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

---

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

### НЕОНАТОЛОГІЯ:

Гончар М.О. (м. Харків, Україна)  
Жданович О.І. (м. Київ, Україна)  
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)  
Лінчевський Г.Л. (м. Донецьк, Україна)  
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)  
Писарев А.О. (м. Київ, Україна)  
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)  
Пясецька Н.М. (м. Київ, Україна)  
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)  
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)  
Суліма О.Г. (м. Київ, Україна)  
Тіщенко В.А. (м. Дніпропетровськ, Україна)  
Шевченко Л.І. (м. Київ, Україна)

### НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Гончар В.В. (м. Київ, Україна)  
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)  
Притула В.П. (м. Київ, Україна)  
Руденко С.О. (м. Київ, Україна)

### АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

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

### ПЕДІАТРІЯ:

Безкаравайний Б.О. (м. Луганськ, Україна)  
Починко Т.В. (м. Київ, Україна)  
Траверсе Г.М. (м. Полтава, Україна)

### КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

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

### ПАТОМОРФОЛОГІЯ

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

---

*Рекомендовано Вченою радою Буковинського державного медичного університету МОЗ України  
Протокол №5 від 25.12.2014 року*

---

## ВИДАВЦІ

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

---

## РЕДАКЦІЯ

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

Адреса: м. Київ, вул. Інститутська 24/7, оф. 11  
код ЄДРПОУ 37905676

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ПІН 379056726511

Контактний телефон: +38 (044) 3313822

e-mail: [neonatology@mail.ru](mailto:neonatology@mail.ru)

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

Передплатний індекс: 89773.

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

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

E-mail: [godovanets.yul@yandex.ru](mailto:godovanets.yul@yandex.ru); [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

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

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



## ***Шановні читачі!***

*Редакційна колегія часопису «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» від щирого серця вітає чарівник жінок з Міжнародним жіночим днем - святом, яке уособлює ніжність, красу та любов. Все найдорожче, що є у житті, – щастя, радість, кохання, мир та гармонія пов'язане з жінкою – берегинею домашнього вогнища і людського роду. Ви народжуєте і виховуєте дітей, передаючи з покоління у покоління традиції національної духовності, культури і мудрості. Щедрість Ваших душ дарує тепло, сила духу – захоплює, а краса – вселяє віру у щасливе майбутнє країни.*

*Неможливо уявити професію медичного працівника без чарівних посмішок і теплих, небайдужих жіночих сердець. І саме в неонатології та перинатальній медицині представниці прекрасної статі роблять вагомий внесок у розвиток освіти, науки і практики, допомагають гідно пройти всі випробування часу, надихають на добрі справи та великі звершення. Ви невтомно працюєте і досягаєте найвищих результатів на благо майбутніх поколінь.*

*Низький уклін Вам за сумлінну працю і розуміння! Дякуємо за те, що поряд з Вами завжди панує атмосфера підтримки, взаємоповаги і гармонії!*

*Нехай Вас ніколи не омине турбота чоловіків, а прекрасні почуття надихають на нові творчі успіхи і життєві перемоги. Бажаємо Вам міцного здоров'я, щастя, невичерпної енергії і наснаги у всіх Ваших добрих починаннях. Хай у Вашому домі завжди панують мир і злагода!*

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

*Головний редактор  
Заступник директора ДУ «Інститут педіатрії,  
акушерства та гінекології НАМН України»,  
Президент Асоціації неонатологів України,  
доктор медичних наук, професор  
Знаменська Тетяна Костянтинівна*



НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА  
ВГО АСОЦІАЦІЯ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ



**НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ  
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ  
«ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НОВОНАРОДЖЕНИМ»  
21-22 травня 2015 року, м. Київ, Україна**

**Місце проведення конференції:**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика  
адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9  
телефони: +38(044) 236-09-61, +38(044) 469-11-40.

**Реєстрація учасників конференції за адресою:**

НМАПО імені П.Л.Шупика

**Контактні телефони оргкомітету:**

тел/факс: (044) 236-09-61, моб. (067) 757-02-17 - проф. Шунько Є.Є.  
моб. (066) -724-84-93 - доц. Лакша О. Т.  
e-mail: dr\_laksha@mail.ru, dr\_shunko@mail.ru  
web: <http://www.neonatology.org.ua>

# ЗМІСТ

## НЕОНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ В УКРАЇНІ: ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ТА ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ

<i>А.Ю. Пеньков, О.О. Ріга, Р.В. Марабян, Л.М. Осичнюк, В.М. Дрокіна, Н.М. Коновалова, І.В. Гордієнко</i>	
ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ВПРОВАДЖЕННЯ ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ РАНЬОГО ВІКУ З НЕВИЛІКОВНИМИ ХВОРОБАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, ЯКІ ПОЗБАВЛЕНІ БАТЬКІВСЬКОГО ПІКЛУВАННЯ.....	5
<i>Д.О.Добрянський</i>	
СТРАТЕГІЇ ХАРЧУВАННЯ, ЩО ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ ОПТИМАЛЬНИЙ ПОСТНАТАЛЬНИЙ ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ.....	10
<i>О.В. Тяжка, Л.М. Казакова, М.М. Васюкова, А.М. Антошкіна</i>	
СТАН ЗДОРОВ'Я УЧНІВ СЕРЕДНЬОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ ОДНІЄЇ З ГІМНАЗІЙ М. КИЄВА.....	19

## РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

### НЕОНАТОЛОГІЯ

<i>А.Д.Бойченко, М.О.Гончарь, І.Ю.Кондратова, А.В.Сенаторова</i>	
КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ГЕМОДИНАМІЧНО ЗНАЧУЩОЇ ВІДКРИТОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	24
<i>І.І.Редько</i>	
КАТАМНЕЗ ДІТЕЙ З ВНУТРІШНЬОУТРОБНИМИ ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ.....	28
<i>Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова, О.В. Омельченко, О.Л. Онікієнко</i>	
РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-1 (1607INSG) У ФОРМУВАННІ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ В НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	33

### РЕАНІМАЦІЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ

<i>А.О. Меньшикова, Д.О. Добрянський</i>	
ДИХАЛЬНА ПІДТРИМКА НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПІСЛЯ ЕКСТУБАЦІЇ: ПОРІВНЯННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАНДАРТНОЇ І ВИСОКОЧАСТОТНОЇ НЕІНВАЗИВНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ.....	37

### НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ

<i>Т.И. Даньшин, В.Д. Письменный, И.С. Максакова, Д.А. Янчук</i>	
СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭКСТРОФИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.....	44
<i>А.О.Дворакевич, А.А.Переяслов</i>	
ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАХВИННИХ ГРИЖ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА НЕМОВЛЯТ ЗА МЕТОДОМ PIRS.....	47

### ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

<i>І.Б. Венцківська, О.М. Проценко, О.С. Загородня</i>	
РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТОРІВ В ГЕНЕЗІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ.....	50
<i>Л.В. Герман, І.В.Каліновська</i>	
ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ.....	56
<i>Л.П. Русин, В.А. Маляр</i>	
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЙОДНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ, НАРОДЖЕНИХ З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА.....	61
<i>Ю.С. Паращук, Т.В. Горбач, О.В. Ганчева, С.М. Мартинова</i>	
ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ВАГІТНИХ З ПІСЛОНЕФРИТОМ.....	64
<i>И.Н. Сафонова</i>	
ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭХОГРАФИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ АНОМАЛИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА: ЧАСТЬ II (СЕРИЯ ИЗ 53 СЛУЧАЕВ).....	68

<i>О.В. Трохимович, М.А. Флаксемберг, О.Г. Даниленко</i> ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖІНОК З РАННІМИ РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ.....	74
<i>Н.А. Щербина, И.С. Бородай, Муавия Салем Насер Альмарадат</i> ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	79

### МОРФОЛОГІЯ. ПАТОМОРФОЛОГІЯ

<i>С.В. Назимок, Д.В. Проняєв</i> СИНТОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНІХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ТА СИГМОРЕКТАЛЬНОГО СЕГМЕНТА РАННІХ ПЛОДІВ.....	81
--	----

### КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

<i>Н.М. Пясецкая</i> НОВОРОЖДЕННЫЕ ДЕТИ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ: ВЗГЛЯД НЕОНАТОЛОГА. ЧАСТЬ I (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ).....	84
---	----

### ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

<i>М.Л. Аряєв, Н. В. Котова</i> ВРОДЖЕНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ.....	90
<i>В.И. Снисарь, Д.Н. Сурков, А.А. Оболенский</i> ФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАНИЯ И РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА У НОВОРОЖДЕННЫХ.....	94

### ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

<i>І.С. Лембрик, А.М.Пилип'юк, О.В. Кузенко, А.Ф. Воробець</i> Н.РУЛОРИ-АСОЦІЙОВАНА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ: ВЛАСНІ КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	104
<i>Ю.С. Коржинський, Д.І.Грицак, В.О.Чуйко, О.Я.Шадрін</i> ИНФАНТИЛЬНА ЛОБАРНА ЕМФІЗЕМА.....	108

### РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ

<i>Т.К. Знаменська, О.О. Лошак, Т.В. Куріліна, І.І. Новик</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ РАНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТРИВАЛЕНТНОГО ЗАЛІЗА З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ АНЕМІЇ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ. ОГЛЯД МІЖНАРОДНОГО ДОСВІДУ.....	113
<i>Т.К. Знаменська, О.О. Лошак, О.І. Жданович, І.І. Новик</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ СЕЗОННОГО ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ D У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ.....	117
<i>Ю.Д. Годованець, А.Г. Бабінцева</i> ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНИМ ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК.....	121
<i>Т.К. Знаменська, О.О. Лошак, А.О. Писарев, І.І. Новик</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКІВ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З БАКТЕРІАЛЬНО-ВІРУСНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ.....	128

### НОВИНИ НАУКОВОГО ЖИТТЯ

МІЖНАРОДНА КОНФЕРЕНЦІЯ «THE GERRY SCHWARTZ AND HEATHER REISMAN 4TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON PEDIATRIC CHRONIC DISEASES, DISABILITY AND HUMAN DEVELOPMENT» (м. Єрусалим, Ізраїль, 20-23 січня 2015 року).....	131
ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ У ЖУРНАЛІ "НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА".....	134



## НЕОНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ В УКРАЇНІ: ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ТА ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ

УДК: 616.8-053.37-08-039.75:37.018.3

*А.Ю. Пеньков \**, *О.О. Різа*, *Р.В. Марабян \**,  
*Л.М. Осичнюк*, *В.М. Дрокіна \**,  
*Н.М. Коновалова \**, *І.В. Гордієнко \**

*Харківський національний медичний університет,  
Харківський обласний спеціалізований будинок  
дитини №1 \**  
(м. Харків, Україна)

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ВПРОВАДЖЕННЯ  
ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ  
РАНЬОГО ВІКУ З НЕВИЛІКОВНИМИ  
ХВОРОБАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ  
СИСТЕМИ, ЯКІ ПОЗБАВЛЕНІ  
БАТЬКІВСЬКОГО ПІКЛУВАННЯ

**Ключові слова:** діти, ранній вік, паліативна допомога.

**Резюме.** У статті представлено аналіз госпіталізації дітей раннього віку з важкою патологією та вродженими вадами центральної нервової системи (ЦНС) з летальними випадками та без таких. Стосовно дітей з невиліковними хворобами ЦНС не підтверджено взаємозв'язок між віком дитини та кількістю госпіталізацій упродовж раннього віку, віком дитини на момент летального випадку та тривалістю останньої госпіталізації дитини. Летальні випадки трапилися лише в дитячих лікарняних закладах, при цьому 7 дітей останній тиждень власного життя провели в лікарні, 2 дитини понад 2 тижні, а 5 дітей померли упродовж перших 5 днів госпіталізації. Автори акцентують увагу, що існують проблемні питання паліативної допомоги дітям раннього віку з невиліковними хворобами, особливо дітей, які позбавлені батьківського піклування: відсутність шкал оцінювання болю та стандартів лікування больового синдрому, стандартів надання допомоги таким дітям наприкінці життя й врегулювання правових аспектів діяльності медичних працівників.

Згідно з даними ВООЗ паліативна допомога дітям спрямована на підвищення якості життя дітей та їх сімей, які відчувають клінічні, психологічні, етичні та духовні проблеми, пов'язані з невиліковними хворобами [1]. Протягом останніх десятиліть дослідження у галузі дитячої паліативної допомоги стрімко розвивалися. Водночас, не усі сфери медичної діяльності зазнали змін у зв'язку з такими дослідженнями. Як наслідок є підстави констатувати наявність низки суттєвих прогалин як в Україні, так і за кордоном, у підготовці педіатрів та інших медичних фахівців, організації наукових досліджень з питань паліативної допомоги дітям. Особливо слід відзначити недостатню увагу до особливостей організації та здійснення супроводу пацієнта і його родини, значення якого, зазвичай, недооцінюється [2, 3, 4].

У 1997 році Асоціацією дитячої паліативної допомоги Великобританії було визначено майже 400 станів, що обмежують життя у дітей. У подальшому ці стани отримали свої коди та були унесені до Міжнародної статистичної класифікації хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ-10) [5, 6, 7]. Для станів, обумовлених патологією центральної нервової системи (ЦНС) та які визначають потребу пацієнта в отри-

манні паліативної допомоги, виокремлено 26 кодів в класі (G00-G99) – «Хвороби нервової системи» та 82 коди в класі (Q00-Q99) – «Вроджені аномалії (вади розвитку), деформації та хромосомні порушення». У 2013 році в Харківській області нараховувалося 1763 дитини, які мають інвалідність, зумовлену тяжкими захворюваннями ЦНС.

На думку багатьох дослідників та клініцистів, паліативна допомога має бути сімейно центрованою, оскільки вона передбачає координацію та взаємозв'язок медичної, соціальної, духовної та психологічної допомоги з урахуванням цінностей, традицій і культури пацієнта та його родини. Тим не менш, є категорія дітей з тяжкими хворобами ЦНС, які позбавлені батьківського піклування. Відповідно до стандартної клінічної практики, що поширена в Україні, при наданні допомоги дітям зі станами, які обмежують життя, дитина під час умирання повинна перебувати виключно в дитячому закладі охорони здоров'я. Тому метою дослідження було визначення «траєкторії» вмирання дітей раннього віку з невиліковними хворобами ЦНС, які позбавлені батьківського піклування.

Нами проведено ретроспективно аналіз летальних випадків у 14 дітей з важкою патологією та вадами розвитку ЦНС, які перебували в Харківсько-

му обласному спеціалізованому будинку дитини №1 (ХОСБД №1) упродовж 3-х років (лютий 2011 р. – лютий 2014 р.). Серед них 12 хлопчиків та 2 дівчинки віком від 2-х місяців до 4-х років. Для аналізу кількості госпіталізацій у 14 дітей з важкою патологією та вадами розвитку ЦНС відповідного віку без летальних випадків була проаналізована медична документація методом випадкового вибору. Зокрема, було проаналізовано медичні документи 8 хлопчиків та 6 дівчаток. Структура дослідження включала визначення кількості госпіталізацій з приводу основного захворювання та коморбідних станів у дітей, ускладнень основного захворювання, супутньої патології та особливостей летальних випадків, аналіз причин смерті. Прицільно визначалися симптоми паліативного пацієнта раннього віку: блювота, зригування, понос чи закрепи, зондове годування, пролежні, судоми, дихальна недостатність, апное, порушення серцевого ритму та серцева недостатність, порушення свідомості, ниркова недостатність, гіпотрофія, больовий синдром та необхідність в седації. Для статистичного опрацювання матеріалу використовувався пакет програми STATISTICA 7.0.

Результати досліджень засвідчили, що майже всі діти (12, 85,7%) надійшли до ХОСБД №1 на першому році життя: у віці до 3-х місяців – 2 дитини, у віці 3-6 місяців – 6 дітей, у віці 6-12 місяців – 4 дітей, понад 12 місяців – 2 дитини. Всі діти, крім однієї дитини (хлопчик, вік на момент надходження 10 міс 17 днів, на момент смерті – 1 рік 5 міс), мали діагнози, що включені до Переліку станів, що обмежують життя [6]. Варто зазначити, що одна дитина мала сполучення 5-ти таких захворювань, троє дітей – 3-х, а шість дітей – по 2 захворювання, – тобто сполучення станів, які є загрозливими для життя мали 11 (78,5%) дітей. Строки перебування дітей в ХОСБД №1 коливалися від 14 днів до 3 років 2 місяців, у середньому, 11 місяців 5 днів.

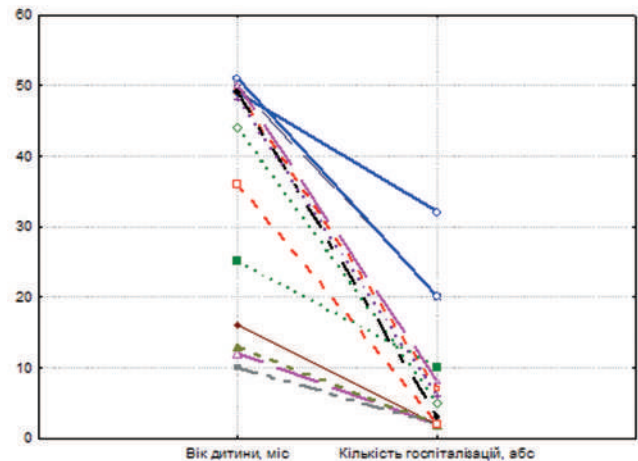
Всі діти мали паралітичні синдроми й тяжку затримку психомоторного розвитку. Переважала вроджена патологія головного мозку, спостерігались гідроцефалія, гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, гіпоплазія мозолистого тіла, синдром Едварда.

У клінічній картині спостерігалася також затримка фізичного розвитку (маси тіла, росту) (10), судомний синдром (8), больовий синдром (8), дихальна недостатність (8), серцево-судинна недостатність (1), аритмія (2), закрепи (3), зригування і блювання (2), пролежні (1). Зважаючи на важкий стан, двох дітей вигодовували через зонд. Дві дитини демонстрували апное, які потребували періодичної кардіореспіраторної реанімації.

Незважаючи на те, що в Україні не регламентовано використання шкал оцінювання інтенсивності болю у дітей раннього віку, та особливо у дітей з порушенням когнітивного розвитку, тим не менш 12 з 14 дітей мали судомний синдром та спастичний синдром, які супроводжувалися бо-

льовим синдромом (який оцінювався виключно суб'єктивно), тому потребували знеболювання. Більш того, четверо дітей потребували седації.

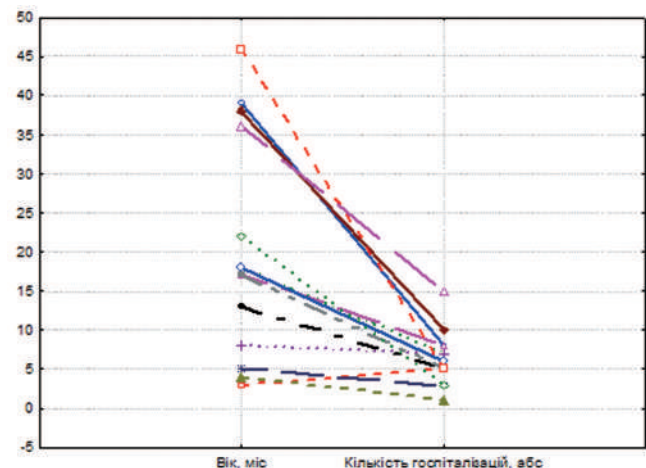
Аналіз кількості госпіталізацій від народження до летального випадку у 14 дітей не виявив жодних закономірностей. На відміну від них, у 14 дітей, які не мали летальних випадків, вік дитини та кількість госпіталізацій мали прямий кореляційний зв'язок ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ) (рис.1).



**Рис.1.** Графік абсолютної кількості госпіталізацій в залежності від віку дітей з тяжкою патологією та вадами розвитку ЦНС без летальних випадків у ранньому віці

У дітей з летальними випадками кількість госпіталізацій коливалася від 1-єї (дитина померла у віці 4 місяці, перебуваючи в Інституті загальної та невідкладної хірургії НАМН України з приводу геморагічного інсульту) до 15-ти. У дітей без летальних випадків – відповідно від 2-х до 32-х. Діти віком на момент смерті від 4 місяців до 12 місяців мали мінімальну кількість госпіталізацій – 1; максимальну – 7; віком 12-24 місяці – 3 та 7, відповідно; віком 24-36 місяців – 15; та віком понад 36 місяців – 5 мінімальну кількість та 10 максимальну.

Навіть при зростанні кількості максимальних значень госпіталізацій з віком дитини та досить короткотривалого життя, кількість госпіталізацій у дітей не залежала від віку ( $r=0,56$ ;  $p>0,05$ ) (Рис.2).



**Рис.2.** Графік абсолютної кількості госпіталізацій в залежності від прожитого віку

Найменший термін стаціонарного лікування склав 1 день, дитина була госпіталізована з приводу дихальної недостатності I ст., легеневої гіпертензії II ст., після купірування стану повернулася до будинку дитини. Найдовше перебування в дитячих лікарнях склало 437 днів у дитини із діагнозом: декомпенсована окклюзивна прогресуюча гідроцефалія, стан після вентрикуло-перитонеального шунтування, спастичний тетрапарез, бульбарний синдром, синдром церебрального пригнічення, симптоматична епілепсія бронхолегенева дисплазія, класична, вторинна кардіоміопатія, функціонуюче овальне вікно, СН0, анемія змішаного генезу, пупочна грижа, водянка правого яєчка.

Взагалі у 14 дітей з невиліковними хворобами з летальними випадками в ранньому віці зареєстровано 88 госпіталізацій, у дітей без летальних випадків – 113. Частіше за все (41 госпіталізація (53,9%)) діти, які мали летальні випадки, потребували стаціонарного лікування у зв'язку з погіршенням стану за основним захворюванням, більше третини (28, 36,8%) – го-

строю респіраторною патологією: гостра респіраторна інфекція, гострий ринофарингіт, гострий простий та обструктивний бронхіт, гостра пневмонія. Переважав гострий обструктивний бронхіт (8 випадків). Інші (11) причини госпіталізації були пов'язані з ускладненнями основних захворювань, а саме, порушенням функціонування тих чи інших органів та систем, які потребували підтримки важливих для життя функцій в умовах відділень інтенсивної терапії: епілептичний напад, судомний синдром, дихальна недостатність. Планове хірургічне лікування отримали 8 дітей.

Троє (21,4%) дітей померли на першому році життя (від 4 місяців 9 днів до 8 місяців 12 днів), 6 (42,9%) – на другому році життя (від 1 року 1 місяця до 1 року 11 місяців), одна (7,1%) дитина - у віці 2 роки 3 місяці, 4 (28,6%), четверо дітей у віці старше трьох років (від 3 років 2 місяців до 3 років 10 місяців).

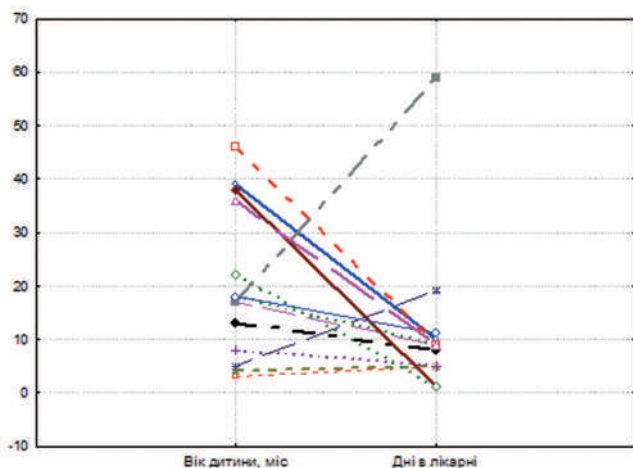
Причини смерті дітей з тяжкою патологією ЦНС за даними патологоанатомічних висновків представлені в табл.1.

Таблиця 1

**Причини смерті дітей раннього віку з тяжкою патологією ЦНС**

Причина смерті	Абс.	p±sp, %
Поліорганна недостатність	7	50±13,3
Легенева недостатність	1	7,1±6,8
Порушення крово-, лікворообігу	2	14,2±9,3
Декомпенсована гідроцефалія	2	14,2±9,3
Некроз головного мозку	1	7,1±6,8
Геморагічний інсульт	1	7,1±6,8

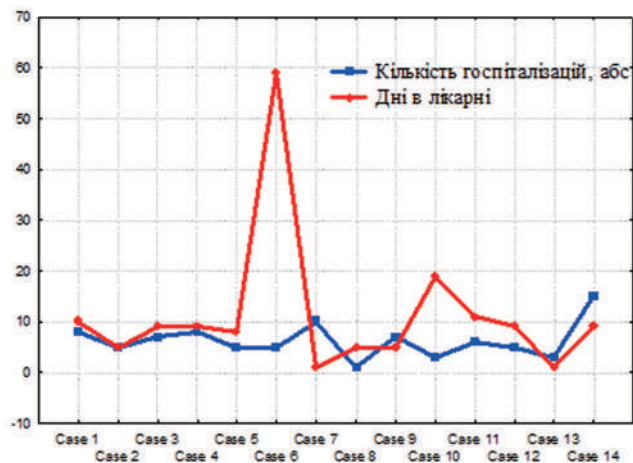
Отже, незважаючи на те, що 11 з 14 дітей мали по два та більше захворювання, які обмежують життя, у половини дітей причиною смерті була поліорганна недостатність. Лише одна дитина з окклюзивною гідроцефалією після перенесеного вродженого менінгоенцефаліту та вентрикулоперитонеостомії справа, симптоматичною епілепсією мала полісегментарну пневмонію, яка призвела до гострої легеневої недостатності.



**Рис.3.** Графік абсолютної кількості днів перебування у лікарнях наприкінці життя в залежності від віку на момент летального випадку у дітей раннього віку з тяжкою патологією ЦНС. Смерть всіх дітей траплялася у дитячих лі-

карнях. Подальший аналіз стосувався визначенню днів перебування дітей наприкінці життя. Ми не одержали взаємозалежності між віком дитини на момент летального випадку та тривалістю останньої госпіталізації дитини ( $r=0,08$ ;  $p<0,05$ ) (рис.3).

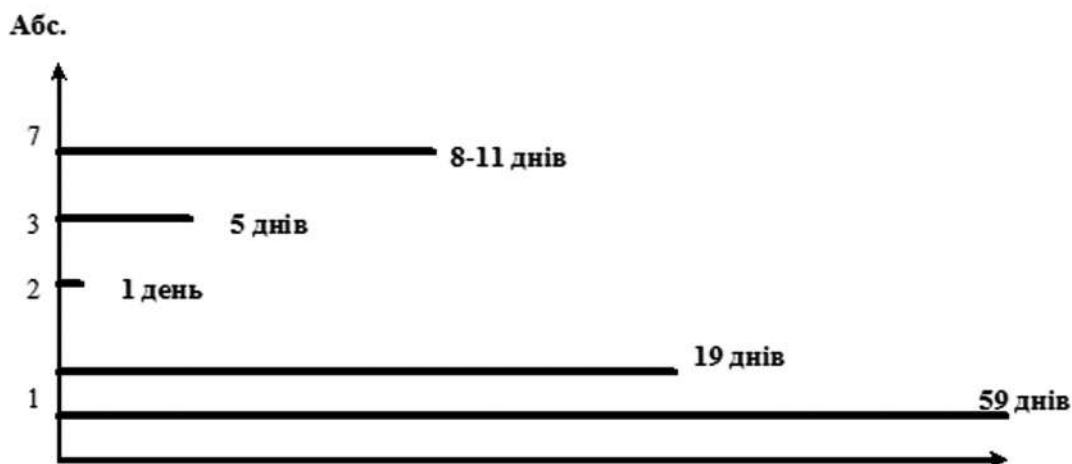
Варто зазначити, що кількість госпіталізацій та тривалість перебування дитини на момент летального випадку також не мали взаємозв'язку ( $r=0,04$ ;  $p<0,05$ ) (рис.4).



**Рис.4.** Графік співвідношення кількості госпіталізацій та тривалості перебування в лікарні наприкінці життя у дітей раннього віку з тяжкою патологією ЦНС (абс.)

Взагалі, 9 дітей останній тиждень життя провели в лікарні, причому дві з них понад 2 тижні,

а 5 дітей померли упродовж перших 5 днів госпіталізації (рис.5).



**Рис.5.** Графік тривалості останніх днів життя в дитячих лікарнях у дітей раннього віку з тяжкою патологією ЦНС (абс.)

Отже можна стверджувати, що перебіг тяжкої патології ЦНС у дітей раннього віку із станами, які включені до Переліку станів, що обмежують життя, в умовах перебування дитини в будинку дитини супроводжується великою кількістю госпіталізацій дітей, перш за все, за рахунок основної патології. Слід зазначити, що 11 дітей мали сполучення захворювань, які обмежують життя. Всім дітям притаманні були симптоми паліативних пацієнтів: затримка маси та росту, зондове годування, судоми, пролежні, легенева або серцева недостатність, апное, аритмії, больовий синдром та необхідність в седатії. В умовах відсутності регуляції діяльності та нормативних документів, які б визначали правила «кінця життя», всі діти мали летальні випадки в умовах дитячих лікарень. Лікування больового синдрому, який був притаманний більшості дітей, за суб'єктивним оцінюванням, вимагає впровадження в педіатричну практику шкал оцінювання болю для дітей раннього віку та визначення спеціального переліку медикаментів для даного контингенту дітей. Оскільки не було встановлено взаємозв'язок між

віком дитини на момент летального випадку, кількістю госпіталізацій упродовж життя та тривалістю перебування в останні дні життя дитини в лікарні, слід визначити стандарти надання допомоги таким дітям наприкінці життя. Все це безумовно потребує не лише зусиль медичних працівників, а й врегулювання правових аспектів їх діяльності.

#### Висновки

1. Згідно з усталеною клінічною практикою процес умирання дітей раннього віку з невиліковними захворюваннями ЦНС відбувається в умовах дитячих лікарень.

2. Тривалість перебування дитини у ході вмирання в лікарні коливалася від 5 до 59 днів.

3. У дітей з невиліковними хворобами ЦНС не було підтверджено взаємозв'язок між віком дитини та кількістю госпіталізацій упродовж раннього віку, віком дитини на момент летального випадку та тривалістю останньої госпіталізації дитини.

4. Діти раннього віку з невиліковними хворобами ЦНС, які позбавлені батьківського піклування, потребують заходів паліативної допомоги.

#### Література

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. ВОЗ, 2013 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85761/17/9789240690868\\_rus.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85761/17/9789240690868_rus.pdf?ua=1)
2. Pediatric palliative care / F. Benini, M. Spizzichino, M. Trapanotto [et al.] // Italian Journal of Pediatrics. – 2008. – №34. – Р.4.
3. European Association of Palliative Care (EAPC) Taskforce: IMPaCCT: standards for paediatric palliative care in Europe / European Journal of Palliative Care. – 2007. – №14. – Р. 2-7.
4. Dangel T. The status of paediatric palliative care in Europe / T. Dangel // Journal of Pain and Symptom Management. – 2002. – №24. – Р.160-165.
5. АСТ/RCРСН. A guide to the development of children's palliative care services. – [1-st ed.]. – Bristol and London: АСТ/RCРСН, 1997.
6. Paediatric palliative care: development and pilot study of a 'Directory' of life-limiting conditions [Електронний ресурс] // BMC Palliative Care. – 2013. – Режим доступу: <http://www.biomedcentral.com/1472-684X/12/43>
7. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ-10) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mkb-10.com/>.

**ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ВНЕДРЕНИЯ  
ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ  
РАННЕГО ВОЗРАСТА С НЕИЗЛЕЧИМЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ  
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ЛИШЕННЫХ  
РОДИТЕЛЬСКОЙ ОПЕКИ**

*А.Ю. Пеньков\*, Е.А. Рига, Р.В. Марабян\*,  
Л.М. Осычнюк, В.М. Дрокина\*,  
Н.М. Коновалова\*, И.В. Гордиенко\**

**Харьковский национальный  
медицинский университет,  
Харьковский областной специализированный  
дом ребенка №1 \*  
(г.Харьков, Украина)**

**Резюме.** В статье представлен анализ госпитализаций детей раннего возраста с тяжелой патологией и врожденными пороками ЦНС с летальным исходом и без такового. У детей с неизлечимыми заболеваниями ЦНС не получено взаимосвязи между возрастом ребенка и количеством госпитализаций в течение раннего возраста, возрастом ребенка на момент летального исхода и продолжительностью последней госпитализации ребенка. Летальные исходы происходили только в детских лечебных учреждениях, причем 7 детей последнюю неделю своей жизни провели в больнице, 2 ребенка более двух недель, а 5 детей умерли в течение первых пяти дней госпитализации. Авторы акцентируют внимание, что существуют проблемные вопросы паллиативной помощи детям раннего возраста с неизлечимыми болезнями, особенно детей, лишенных родительской опеки: отсутствие шкал оценивания боли и стандартов лечения болевого синдрома, стандартов оказания помощи таким детям в конце жизни и регулирования правовых аспектов деятельности медицинских работников.

**Ключевые слова:** дети, ранний возраст, паллиативная помощь.

**CHALLENGES OF PALLIATIVE  
CARE IN YOUNG CHILDREN  
WITH INCURABLE DISEASES  
OF THE CENTRAL NERVOUS  
SYSTEM, DEPRIVED  
OF PARENTAL CARE**

*A.J. Penkov\*, O.O. Riga, R.V. Marabyan\*,  
L.M. Osychnyuk, V.N. Drokina\*,  
N.M. Konovalova\*, I.V. Gordienko\**

**«Kharkiv national  
medical university,  
Kharkiv region specialized  
orphanage №1 \*  
(Kharkiv, Ukraine)**

**Summary.** The article presents an analysis of hospitalizations in young children with severe disorders and birth defects of the central nervous system with and without fatalities. In children with incurable diseases of the central nervous system it was not obtained relationship between the child's age and the number of hospitalizations during early childhood, child's age at the time of fatal and duration of last hospitalization of a child. Deaths occurred only in children's hospitals, and 7 children last week of their lives spent in hospital, 2 children over two weeks and 5 children died during the first five days of hospitalization. The authors suggest that there are problematic issues in palliative care in young children with incurable diseases, especially children deprived of parental care: lack of pain assessment scales and pain management standards, standards for assisting these children at the end of life settlement and legal aspects of medical professionals.

**Keywords:** children, early age, palliative care.

УДК: 613.953.1:616-053.32

**Д. О. Добрянський**Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького  
(м. Львів, Україна)**СТРАТЕГІЇ ХАРЧУВАННЯ,  
ЩО ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ ОПТИМАЛЬНИЙ  
ПОСТНАТАЛЬНИЙ ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК  
ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ НЕМОВЛЯТ****Ключові слова:** харчування, постнатальний фізичний розвиток, передчасно народжені немовлята.**Резюме.** Здоровий ріст і розвиток дитини в перші 1000 днів життя має критичне значення не лише для виживання і покращення показників здоров'я в ранньому дитинстві, але й для профілактики важливих неінфекційних захворювань старшого віку. Оптимальний постнатальний фізичний розвиток недоношених дітей можна визначити як такий, що не пов'язаний з несприятливими наслідками в короткостроковій і довгостроковій перспективі. Водночас, затримка розвитку вірогідно пов'язана з неадекватним харчуванням і віддаленими негативними неврологічними наслідками. Отже, належне харчування має забезпечувати досягнення оптимальних показників фізичного розвитку завдяки підтримці постійного необхідного рівня споживання основних нутрієнтів й енергії. Повноцінне парентеральне харчування слід розпочинати відразу після народження глибоконедоношеної дитини і продовжувати до моменту повного встановлення ентерального харчування. На тлі парентерального введення нутрієнтів так само від народження потрібно призначати мінімальне ентеральне харчування, яке стимулює дозрівання незрілого шлунково-кишкового тракту передчасно народженої дитини. Грудне молоко є найкращим продуктом мінімального харчування, оскільки воно є ефективнішим і безпечнішим, ніж альтернативні засоби. Як джерело поживних речовин, грудне молоко, однак, не забезпечує підвищених потреб глибоконедоношеної дитини, що визначає необхідність його збагачення, а також використання інших спеціальних продуктів харчування протягом першого року життя дитини. Щоби забезпечити оптимальні показники постнатального фізичного розвитку глибоконедоношених немовлят і відповідно покращити їх віддалений неврологічний прогноз, потрібна комплексна стратегія харчування і моніторингу розвитку протягом перших років їх життя за участі неонатологів, педіатрів і лікарів сімейної практики.

Результати численних сучасних досліджень підкреслюють критичне значення здорового росту і розвитку дитини в перші 1000 днів життя (9 місяців в утробі матері і перші 2 роки після народження) не лише для виживання і покращення показників здоров'я в ранньому дитинстві, але і для профілактики таких важливих неінфекційних захворювань дорослого віку, як ожиріння, цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, хвороби серця тощо. Доведено, що нормальні внутрішньо-утробний і ранній постнатальний ріст і розвиток також мають надзвичайно важливе значення для повноцінного формування мозку дитини, що є головною підставою для оптимізації харчування в цей критичний період. Харчовий дефіцит під час вагітності і/або в ранньому дитинстві значно збільшує ймовірність виникнення таких серйозних інфекційних захворювань, як пневмонія і діарея, які спричиняють майже третину всіх випадків смерті протягом перших 5 років життя. Щороку в результаті різних форм недоїдання у світі помирають майже 2,6 млн. дітей віком до 5

років, а ще більша кількість страждає від різних хвороб та неповносправності. Водночас спостерігається стрімке збільшення частоти діабету, ожиріння і серцево-судинних захворювань, що також пов'язують з особливостями харчування і фізичного розвитку протягом перших 1000 днів життя. Особливо вразливими до наслідків неадекватного харчування в ранньому дитинстві є діти з малою масою, насамперед, - передчасно народжені немовлята. Поєднання коротко- і довгострокових наслідків порушення росту і розвитку у цей період має також важливе соціально-економічне значення, істотно впливаючи на зростання вартості медичних послуг і сповільнюючи темпи економічного зростання суспільства.

Відомо, що певні події і впливи в ранньому житті людини здатні «програмувати» віддалені показники її здоров'я. Біологічне програмування визначають як процес, в якому клітини розвиваються, функціонують й адаптуються до навколишнього середовища у відповідь на реалізацію природженого набору «команд», закодованих у

хроматині. Значні нефізіологічні події або впливи на початку життя людини здатні змінювати ці програми, ймовірно з адаптивною метою, щоби забезпечити раннє виживання, проте, ціною виникнення хвороби в пізнішому віці. Саме тому перші 1000 днів життя немовляти є важливим періодом з унікальними можливостями для оптимізації стану здоров'я і харчування. Належні харчування і турбота про здоров'я матері і дитини в цей час тісно пов'язані з нормальним фізичним і психомоторним розвитком, формуванням навчального потенціалу дитини і довгостроковими показниками її здоров'я. Немовля з порушеним розвитком мозку має високий ризик віддалених когнітивних розладів, що призводить до поганої успішності в школі, отримання неповної або незакінченої освіти, а в подальшому відповідно – до низькооплачуваної праці, що ініціює хибне коло збереження харчового дефіциту і злиднів у наступних поколіннях. Отже, якщо ми хочемо вплинути на швидке поширення епідемії неінфекційних захворювань, розуміння механізмів «харчового програмування» обмінних процесів у цей період за участі епігенетичних й інших чинників, а також опрацювання інноваційних підходів до можливої корекції є критичними. Такі заходи безпосередньо в неонатальному періоді і протягом перших 2 років життя мають спрямовуватись на забезпечення оптимального росту, сприятливого когнітивного розвитку, зниження показників смертності і захворюваності немовлят, а також зменшення тягаря неінфекційних захворювань у дорослому житті.

Питанням здорового харчування в перші 1000 днів людського життя останніми роками приділяється значна увага і в Україні. Зокрема, національні асоціації неонатологів і дитячих гастроентерологів розробили програми впровадження відповідних принципів, опрацювали теоретичні обґрунтування, клінічні протоколи (зокрема, уніфікований клінічний протокол «Ентеральне харчування недоношених немовлят») і методичні рекомендації.

Темпи росту людини є найвищими в останній триместр вагітності і в перші місяці життя. Під час останнього триместру вагітності маса дитини збільшується приблизно від 900 до 3400 г, тобто, більше, ніж утричі. В перші 4 міс. життя доношена дитина подвоює свою масу при народженні, а протягом найближчих 24 місяців її розміри збільшуються удвічі, проте, дорослих розмірів вона досягає лише в пізньому підлітковому віці. Водночас, мозок дитини набуває величини мозку дорослої людини (приблизно 1200 г) вже у 2 роки. В останньому триместрі вагітності маса мозку збільшується приблизно від 150 до 400 г, а до шести-місячного віку мозок знову подвоює свої розміри, досягаючи приблизно двох третин величини мозку дорослої людини. Склад і структура мозку також швидко змінюються протягом цього часу, і ці зміни продовжують відбуватися в ранньому дитинстві.

Відповідно перинатальний період характеризується високими потребами в енергії і нутрієн-

тах, насамперед, білках, щоби підтримати необхідні темпи росту. Тому не дивно, що будь-який процес, що перериває концентрований потік поживних речовин до плода, наприклад, передчасні пологи, недостатнє харчування або плацентарна недостатність, призведе до народження дитини з малою масою тіла. Мозок видається особливо вразливим до харчового дефіциту у цей період, оскільки в маловагових дітей, порівняно з немовлятами з нормальною масою при народженні, частіше виявляють гірший неврологічний і розумовий розвиток. Недоношені діти особливо схильні до виникнення довгострокових пізнавальних і навчальних проблем прямо пропорційно ступеню їх незрілості. Так, найменші немовлята демонструють середній коефіцієнт інтелекту (IQ) на 0,8-1,5 стандартних відхилень (SD) менше, ніж у доношених ровесників. Останні дані також свідчать про навіть значнішу затримку неврологічного і розумового розвитку недоношених дітей, які народилися замалими для терміну гестації, порівняно з передчасно народженими немовлятами з нормальними показниками внутрішньоутробного росту. Порівняно з дітьми з нормальною масою при народженні доношені немовлята із затримкою внутрішньоутробного розвитку характеризуються удвічі вищим ризиком дефіциту IQ.

Сучасні стратегії оптимізації неврологічних результатів виходжування дітей з малою масою при народженні найвищого ризику обов'язково передбачають зміну й вдосконалення практики харчування не лише безпосередньо в постнатальний період, але і в пізнішому віці.

Забезпечення харчових потреб хворих новонароджених ніколи не було легким завданням. Якщо потрібно вибирати між оптимізацією функціонування дихальної і серцево-судинної систем або оптимізацією харчування, як правило рішення приймається на користь першої опції. Результатом є харчовий дефіцит, величина якого зростає в перші тижні життя, і який часто буває важко подолати наступними тижнями (рис. 1).

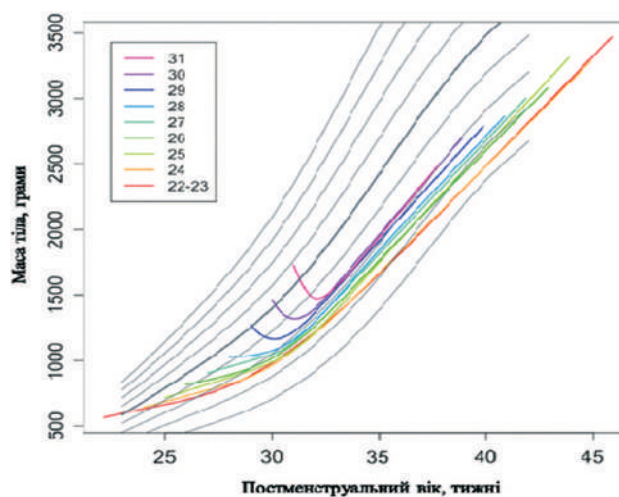


Рис.1. Середні криві збільшення маси залежно від гестаційного і постменструального віку немовлят, накладені на стандартні криві внутрішньоутробного росту за даними популяційного дослідження у Великій Британії (2014)

Найважливішим наслідком такого дефіциту є затримка постнатального фізичного розвитку, формування якої корелює з відділеними негативними неврологічними наслідками.

Грудне молоко є оптимальним продуктом харчування, але часто недоступно, особливо, в перші дні життя. Знижена моторика кишечника, гастро-езофагальний рефлюкс і недостатність травної функції додатково утруднюють початок ентерального харчування (ЕХ). Причини затримки постнатального фізичного розвитку недоношених дітей можуть бути різними, однак, більшість випадків пов'язуються з недостатнім харчуванням. Існує також хиткий баланс між оптимізацією харчового забезпечення і підвищенням ризику ускладнень, таких як перевантаження рідиною, некротичний ентероколіт (НЕК), ушкодження печінки тощо. Результатом є неприйнятний рівень відмінностей у клінічній практиці різних установ і тих її результатах, які пов'язані з постнатальним фізичним розвитком і харчуванням.

Незважаючи на численні переваги грудного молока, воно все ще недостатньо використовується. Не завжди зрозуміло, чому саме так відбувається; часто посилюються на соціально-економічний статус і відсутність мотивації у матерів, проте у більшості відділень інтенсивної терапії новонароджених фіксуються подібні і недостатні показники частоти грудного вигодовування. Численні дослідження показали, що порівняно із сумішами грудне молоко краще переноситься, а годування ним знижує ризик НЕК. Існують також імунологічні переваги, які реалізуються у меншій ризик виникнення інфекційних захворювань й імунних порушень в подальшому житті.

Важливим є питання переваг раннього і швидкого порівняно з відстроченим і повільним призначенням і збільшенням об'єму ЕХ. Результати досліджень свідчать, що ранній початок і регульоване швидке збільшення об'єму ЕХ пов'язані з кращими толерантністю і показниками фізичного розвитку глибоконедоношених немовлят. Тим не менше, у клінічній практиці не завжди враховується, що протягом вагітності плід активно ковтає велику кількість амніотичної рідини, а тому народжується до певної міри адаптований до ЕХ. Водночас пізній початок ЕХ може призводити до ускладнень, пов'язаних з повним парентеральним харчуванням, повільнішого досягнення повного добового об'єму харчування і відповідно – нижчих темпів постнатального росту. Призначення дитині з дуже малою масою тіла при народженні ЕХ у зростаючому об'ємі в перші 4 дні життя і збільшення добового об'єму харчування на 20-30 мл/кг/добу не збільшують ризику НЕК [20].

Є чимало інших питань, які потребують широкого обговорення і досягнення консенсусу щодо клінічної практики, особливо, за відсутності науково обґрунтованих рекомендацій. Однак, незаперечним є те, що сучасні теорія і практика неонатального харчування змістили акценти від

простих показників виживання і росту маловагових немовлят на оптимізацію впливу кожного мікро- і макронутрієнту на їх довгостроковий розвиток і профілактику захворювань.

Чому оптимальний постнатальний фізичний розвиток є важливим?

Затримці постнатального фізичного розвитку (ЗПФР) недоношених дітей почали приділяти серйозну увагу лише наприкінці 1990-х років. Уже в той час стало зрозуміло, що ця проблема пов'язана переважно з неадекватним споживанням харчових речовин, а відповідні зусилля і зміна клінічної практики виявились успішними у зменшенні її поширення. Проте, незважаючи на всі зусилля, ЗПФР продовжує виявлятися у більшості глибоконедоношених немовлят і залишається важливим викликом у виходжуванні цієї категорії новонароджених. Важливість цієї проблеми насамперед визначається асоціацією з негативними віддаленими неврологічними наслідками. Одне з найбільш масштабних і найважливіших досліджень Ehrenkranz та співавт. у 2006 р. засвідчило залежність важкості неврологічного дефіциту від ступеня ЗПФР. Асоціацію між ЗПФР і несприятливими віддаленими неврологічними показниками незалежно підтвердили й інші автори, не залишаючи жодних сумнівів щодо шкідливого впливу ЗПФР на віддалений неврологічний розвиток маловагових дітей. Було також встановлено, що ЗПФР підвищує ризик виникнення ретинопатії недоношених.

Використання спеціальних продуктів харчування, зокрема, збагаченого грудного молока і спеціальних молочних сумішей забезпечило покращення показників постнатального фізичного розвитку у найменших немовлят на момент досягнення постменструального віку (ПМВ) 36 тиж. і/або виписки з лікарні. Відповідно ближчий до нормального фізичний розвиток був пов'язаний з кращими віддаленими неврологічними результатами. Водночас, на момент досягнення ПМВ 36-40 тиж. структура тіла у недоношених дітей характеризується низькою часткою «пісної» маси і відносно більшою кількістю жиру (особливо в абдомінальній ділянці) порівняно з плодом такого ж ПМВ, який нормально ріс і розвивався. Крім того, у недоношених дітей з дуже малою масою при народженні виявляється значна затримка лінійного росту, яка зберігається принаймні 2 роки після виписки зі стаціонару і спричинює менші розміри таких дітей навіть в підлітковому і дорослому віці. Основною причиною такої тривалої затримки росту є неадекватне харчування, особливо в перші 2-4 тиж. життя, коли фізіологічна нестабільність не дозволяє забезпечити належне споживання білка й енергії. Навіть за умови використання сучасних підходів до раннього харчування таких немовлят, дефіцит білка й енергії все ж накопичуються протягом перебування дитини в лікарні. Крім того, критично важливим є забезпечення оптимального співвідношення білок/енер-



гія, від якого залежить формування нормальної структура тіла недоношеної дитини. Якщо вміст енергії у збагаченому молоці (суміші) є надлишковим щодо білка, постнатальний ріст буде супроводжуватись надмірним відкладенням жиру за рахунок «пісних» тканин. З іншого боку, якщо білок в надлишку по відношенню до енергії, надлишок білка може буде використовуватись для продукції енергії, а не для потреб росту.

Вимірювання маси і довжини тіла, а також окружності голови є основою моніторингу фізичного розвитку недоношених немовлят у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Ці показники використовуються для оцінки росту і розвитку всіх органів тіла, включаючи головний мозок. Вони також позитивно корелюють з віддаленими неврологічними наслідками.

Прості вимірювання маси, довжини і окружності голови, однак, скоріше за все, не виявляють специфічного дефіциту «пісної» маси тіла, а також порушення структури органів і тканин, пов'язаних з недостатнім споживанням білка. Ріст і диференціація нейронів порушені в умовах нестачі білка. Доведено, що внутрішньоутробний дефіцит нутрієнтів в експериментальних фетальних моделях гальмував ріст і розвиток майже всіх систем і органів, включаючи легені, серце, нирки, печінку, підшлункову залозу, і скелетні м'язи. Збільшення «пісної» маси тіла також насамперед залежить від рівня споживання білка. Амінокислоти не лише використовуються в якості «будівельного матеріалу» для формування нових тканин, а й істотно впливають на регуляцію синтезу м'язового білка і секрецію фактора росту.

Оскільки на сьогодні отримано серйозні докази того, що ЗПФР, головним чином, якщо не повністю, є наслідком неадекватного харчування, зусилля, спрямовані на профілактику цієї проблеми, були зосереджені на оптимізації парентерального й ентерального харчування. Чимало штучних перешкод на цьому шляху успішно подолано, проте реальне забезпечення відповідних харчових потреб екстремально недоношеної дитини все ще залишається недосяжною метою.

Які показники постнатального фізичного розвитку вважати оптимальними?

Хоча значну ЗПФР легко визначити, ідентифікація більш помірному дефіциту фізичного розвитку може бути непростим завданням. Однак, із практичної точки зору завжди важливо діагностувати наявну ЗПФР, оскільки саме для цієї категорії немовлят показані специфічні втручання. В ідеалі адекватний фізичний розвиток можна визначити як такий, що не пов'язаний з будь-якими короткостроковими або довгостроковими несприятливими наслідками. На жаль, ми не маємо даних, щоб описати належний фізичний розвиток за цим визначенням. Практично можливо визначити належний постнатальний фізичний розвиток за іншою ознакою, а саме, - відповідністю темпам внутрішньоутробного розвитку плода. Зрештою,

який нормально росте і розвивається, традиційно використовується як модель для оцінки потреб в поживних речовинах на різних етапах свого росту і розвитку. Нормальний внутрішньоутробний розвиток достатньо вивчений і його параметри відображено на кількох стандартних кривих росту. Однак, наскільки близько до відповідних параметрів фізичного розвитку плода мають знаходитись показники недоношених немовлят, щоб уважатись «належними»? Перехід від фетального до позаутробного життя передбачає зменшення позаклітинного об'єму рідини, що, як вважається, є незворотним. Якщо припустити, що кількість позаклітинної рідини, яка складає близько 50 % від маси тіла, зменшується на 10 %, втрату 5 % маси можна вважати фізіологічною, оскільки її можна пояснити виключно втратами води. Відповідно до цієї точки зору, належний фізичний розвиток можна визначити як динаміку маси тіла, траєкторія якої є паралельною нормальній кривій збільшення маси плода, однак, знаходиться приблизно на 5% нижче останньої. Відповідно належною буде вважатись маса дитини, яка дорівнює або перевищує 95% очікуваної маси плода. Хоча цілком імовірно, що незначна ЗПФР (дефіцит маси незначно більше, ніж 5%) є нешкідливим, наявні дані, на жаль, не дозволяють визначити будь-які межі затримки росту без потенційно шкідливих наслідків. Таким чином, потрібно прагнути уникнути будь-якої ЗПФР.

Що спричинює затримку постнатального фізичного розвитку (ЗПФР)?

Висновки стосовно причин недостатнього постнатального фізичного розвитку ґрунтуються на результатах обсерваційних досліджень, оскільки інші дані відсутні. Неадекватне споживання нутрієнтів й енергії є основною, якщо не єдиною, причиною цього ускладнення, хоча не можна виключити повністю ймовірність того, що інші нехарчові чинники можуть відігравати певну роль в етіології ЗПФР. Зокрема, в одному з проспективних досліджень із залученням 148 екстремально недоношених немовлят було встановлено, що вищий рівень споживання білків й енергії в перший тиждень життя асоціюється з кращими показниками ментального розвитку у віці 18 міс. Цей висновок є вагомим аргументом на користь оптимізації практики харчування таких немовлят відразу після народження.

Який рівень споживання нутрієнтів й енергії можна вважати адекватним?

Встановлено, що ранній постнатальний фізичний розвиток найбільше залежить від рівня споживання білків й енергії. Щоб підтримати відповідні гестаційному віку темпи засвоєння білка глибоконедоношені діти потребують більшої його кількості, ніж може забезпечити споживання грудного молока або стандартних сумішей для немовлят. Відповідно до сучасних рекомендацій, щоб забезпечити внутрішньоутробні темпи росту, немовлятам масою < 1000 г потрібно споживати 4,0-4,5 г/кг на добу білка, а дітям масою 1000-

1800 г – 3,5-4,0 г білка/кг/добу. Потреби на парентеральному харчуванні є меншими приблизно на 10 %. Рекомендоване споживання енергії за умови ентерального харчування становить 110-135 ккал/кг на добу, а на повному парентеральному – мінімум 80 ккал/кг/добу. Рівень забезпечення всіма іншими поживними речовинами також має відповідати потребам.

З іншого боку на пізніх термінах вагітності темпи синтезу білка і відповідно росту у плода знижуються, що зменшує потребу в білках. Приблизно в 36 тиж. вагітності ці показники досягають показників здорової доношеної дитини, потреби якої в білках коливаються в діапазоні від 1,5 до 2,0 г/кг/добу. Проте, у період між 34 і 40 тиж. вагітності мозок дитини продовжує інтенсивно розвиватися, включаючи збільшення на 50 % об'єму кори. Дефіцит білків може порушувати ці процеси. Крім того, ріст і розвиток мозку у недоношеної дитини з гестаційним віком > 34 тиж. особливо вразливі, якщо є загальна затримка фізичного розвитку в результаті хвороби. Таким чином, щоби забезпечити відповідний гестаційному віку фракційний синтез білка і належні темпи фізичного розвитку, такій недоношеній дитині потрібно споживати більше 2 г/кг/добу білка.

Чому споживання харчових речовин й енергії часто неадекватне?

Історично склалося так, що неадекватність парентерального й ентерального харчування пояснювали міркуваннями «безпеки» пацієнта. Парентеральне харчування в перші дні життя тривалий час уважали занадто ризикованим, і тому призначали пізно й обережно. Особливо це стосувалось жирових емульсій. Такий підхід роками залишався незмінним, поки дослідження не почали демонструвати безпеку раннього парентерального харчування у недоношених дітей. Результати ключових досліджень, які довели повну безпеку й ефективність парентерального харчування, розпочатого протягом години після народження з'явилися лише у 2004-2005 рр.. Сьогодні звичним стало призначення повного або майже повного парентерального харчування в перші години після народження без будь-яких серйозних побічних ефектів.

З раннім початком ЕХ також пов'язували певні ризики, насамперед, виникнення некротичного ентероколіту, і тому стандартною практикою було відстрочення ЕХ на дні і тижні. Ранне трофічне (мінімальне) харчування почали використовувати в середині 1990-х років, але збільшення об'єму харчування, як правило, було повільним. Сьогодні повна відміна годування все ще широко практикується, хоча і протягом коротших періодів часу, ніж в минулому. Крім того, у частини фахівців все ще зберігаються сумніви з приводу безпеки «високого» рівня споживання білка за відсутності будь-яких доказів на їх користь. Після з'ясування питань безпеки стали очевидними інші можливі причини неадекватного харчування. Існують помилкові уявлення про кількість білка, необхідну

для забезпечення належних темпів росту, і про важливість реального забезпечення підвищених харчових потреб з перших хвилин позаутробного життя; використовуються неадекватні продукти харчування; приділяється недостатньо уваги систематичній оцінці фізичного розвитку немовлят. І, нарешті, існують об'єктивні причини недосягнення адекватного споживання харчових речовин. Мова йде не лише за формальну відсутність потрібних продуктів харчування (насамперед, парентерального) в сучасних вітчизняних умовах, але й за реальні можливості забезпечити підвищені потреби. Наприклад, мультикомпонентні збагачувачі грудного молока містять недостатньо білка і їх використання не завжди забезпечує його адекватне споживання.

Сучасна стратегія харчування глибоконедоношених дітей

У цілому стратегія запобігання затримці постнатального фізичного розвитку спрямована на забезпечення постійного належного споживання всіх нутрієнтів й енергії у всі періоди. Отже, темпів постнатального фізичного розвитку, які б відповідали внутрішньоутробним, можна очікувати лише тоді, коли харчове забезпечення дитини від моменту народження буде відповідати потребам. Клінічна практика вигодування недоношених немовлят формувалася роками, змінюючись з розвитком неонатології й отриманням нових даних.

Парентеральне харчування (ПЕХ). В перші дні життя всі глибоконедоношені діти залежать від ПЕХ, тому що незрілість їх шлунково-кишкового тракту виключає можливість споживання потрібної кількості харчових речовин і енергії ентеральним шляхом. Враховуючи встановлені безпеку й ефективність негайного ПЕХ [51,52], його слід розпочати відразу після народження з дозою амінокислот не менше 3 г/кг/добу. Протягом 24 год. після народження також потрібно призначити жирову емульсію в дозі не менше 1 г/кг/добу, швидко збільшуючи її наступними днями до 2-3 г/кг/добу. За умови нормоглікемії важливо періодично збільшувати і швидкість інфузії глюкози.

Протягом наступних 1-3 тиж. ПЕХ, як правило, залишається домінуючим, або, принаймні значним джерелом поживних речовин і енергії для дитини. Водночас важливо якомога скоріше розпочати мінімальне ЕХ, яке має поступово трансформуватись в повноцінне ЕХ і замінити парентеральне. Останнє припиняють, якщо об'єм ЕХ досягне 90 % від потреби.

Мінімальне ентеральне харчування (МЕХ). Метою МЕХ є стимуляція незрілого травного каналу, щоб якомога скоріше забезпечити можливість його прийняттого функціонування. Стимуляція відбувається завдяки місцевій дії невеликої кількості харчового субстрату (оптимально, молозива або грудного молока). Незрілий кишечник характеризується зниженою моторикою, що клінічно виявляється наявністю залишку у шлунку [47]. Цю особливість не слід розглядати як про-

типоказання до продовження МЕХ. МЕХ потрібно розпочати в день народження або наступного дня, оскільки більша затримка може призвести до атрофії кишечника. Нестабільність стану дитини не є протипоказанням до МЕХ. Існує недостатньо інформації, щоб рекомендувати, як саме проводити МЕХ, – зі сталим невеликим добовим об'ємом упродовж встановленої кількості днів або з постійним збільшенням об'єму харчування за умови зменшення залишку у шлунку (що можна вважати ознакою підвищення функціональної зрілості травного каналу). Вибір продукту для МЕХ має важливе значення. Перевагу слід надавати грудному молоку (молозиву), яке має важливі трофічні й імунно-захисні властивості. Грудне молоко краще і безпечніше стимулює дозрівання кишечника, ніж суміш. Проте, відсутність грудного молока не повинна затримувати початок МЕХ. У розвинених країнах в таких випадках використовують донорське грудне молоко, однак, прийнятним вважається і призначення суміші.

Ентеральне харчування (ЕХ). Годування грудним молоком, яке є пріоритетним продуктом харчування недоношеної дитини, не забезпечує споживання необхідної кількості білка і більшості інших харчових речовин в об'ємі, який толерується глибоконеодношеним немовлям, тобто  $\leq 200$  мл/кг на добу. Отже, молоко треба додатково збагачувати нутрієнтами. Збагачення, як правило, розпочинають після досягнення добового об'єму харчування 100 мл/кг на добу. Комерційні збагачувачі містять білок, вуглеводи і/або ліпіди (енергія), мінерали, особливо кальцій і фосфор, а також вітаміни. Додавання стандартної кількості збагачувача збільшує калорійність молока до 80 ккал/100 мл, а також підвищує вміст у ньому більшості поживних речовин до рівня, що забезпечує задоволення потреб росту. Збагачувачі суттєво не збільшують осмоляльність молока. Кількість білка, що міститься у більшості збагачувачів, не забезпечує потреби оптимального фізичного розвитку. Це визначає необхідність додаткового збагачення білком, що може здійснюватись кількома методами (регульоване і цільове збагачення) з доведеними ефективністю і безпекою.

Якщо можливість годування грудним молоком відсутня, слід використовувати молочні суміші, призначені для недоношених немовлят. Спеціальні суміші, які містять  $\approx 3$  г білка /100 ккал звичайно задовольняють потреби дітей масою тіла 1500-1800 г. Сучасні суміші з концентрацією білка від 3,3 і 3,6 г/100 ккал («з високим вмістом білка») слід використовувати для дітей з масою тіла менше 1500 г. Оскільки склад грудного молока є індивідуальним, загалом, годування сумішами з більшою імовірністю забезпечує адекватне споживання білка, ніж годування збагаченим молоком.

Для немовлят, які народилися між 24 і 30 тижнями вагітності, після виписки зі стаціонару до досягнення скоригованого віку 6-9 міс. рекомендуються спеціальні виписні (збагачені) суміші,

тому що більшість з цих дітей мають значний кумулятивний дефіцит білків навіть на момент досягнення ПМВ 40 тиж..

Порівняно зі стандартними адаптованими сумішами для немовлят, такі продукти харчування містять більше енергії, білка, мікронутрієнтів і вітамінів, а також біологічно активні речовини, споживання яких дозволяє забезпечити кращі темпи постнатального фізичного розвитку. Проте, виписні (збагачені) суміші мають меншу харчову «щільність», ніж спеціальні суміші для недоношених (маловагових) немовлят, що дозволяє уникнути надмірного споживання основних нутрієнтів й енергії. Виписні (збагачені) суміші переважно використовують в амбулаторних умовах, проте, за наявності показань (забезпечення індивідуальних харчових потреб, ЗПФР) їх можна призначати і в стаціонарі. Зокрема, якщо є потреба використати таку суміш після виписки дитини додому, доцільно розпочати її призначення в стаціонарі.

Було показано, що використання сумішей такого типу протягом 6 міс. після виписки, порівняно із звичайними сумішами, у немовлят з дуже малою масою тіла забезпечувало збільшення частки пісної маси без збільшення відсотку жиру у віці 1 року і відповідно зменшення загального об'єму жирової тканини, жирових відкладень на тулубі, а також концентрації інсуліну натще у віці 2 років. Результати досліджень останніх років свідчать, що вигодовування збагаченими виписними сумішами є важливим для здоров'я і розвитку недоношених немовлят, які перебувають на штучному харчуванні. Хоча використання збагачених сумішей після досягнення ПМВ 40 тиж. може не впливати на кількісні показники постнатального фізичного розвитку передчасно народжених немовлят, воно, однак, покращує «якість» формування нових тканин. Так, Picaud та співавт. продемонстрували кращі показники фізичного розвитку у віці 4 і 12 міс, а також мінералізації кісток в 4 міс. у немовлят з дуже малою масою при народженні, яких протягом 2 міс. після виписки зі стаціонару годували спеціальною сумішшю, порівняно з показниками дітей, які отримували стандартну адаптовану суміш. В іншому дослідженні у недоношених немовлят, яких годували виписними сумішами, у скоригованому віці 6 міс. була меншою питома кількість жирової тканини, ніж у дітей, які отримували стандартну адаптовану суміш або грудне молоко. Передчасно народжені немовлята, які після виписки споживали збагачені суміші, мали більшу загальну масу пісних тканин і периферичної жирової тканини і меншу – «центрально» локалізованої жирової тканини порівняно з дітьми, яких годували стандартними сумішами [58]. Ці дані свідчать про те, що годування виписними сумішами не стимулює утворення «центральної» жирової тканини, що асоціюється з розвитком метаболічного синдрому у старшому віці.

Отже, для досягнення оптимальних показників постнатального фізичного розвитку недоноше-

них немовлят і відповідно – покращення неврологічних наслідків їх виходжування надзвичайно важливими є розуміння, знання і систематична реалізація описаної єдиної стратегії харчування глибоконедоношених немовлят на всіх етапах надання їм медичної допомоги із залученням неонатологів, педіатрів і лікарів сімейної практики.

Приклад сучасної практики харчування глибоконедоношених дітей.

Парентеральне харчування (ПЕХ). Парентеральне харчування розпочинають якомога скоріше, але не пізніше 2 год. життя, за допомогою «початкового» розчину, який в об'ємі 60 мл/кг на добу забезпечує споживання 3 г/кг на добу амінокислот і 4 мг/кг/хв. глюкози. Протягом 24-36 год. початковий розчин замінюють повноцінним розчином для парентерального харчування. Уведення амінокислот підтримують на рівні 3,0-3,5 г/кг/добу, а швидкість інфузії глюкози щоденно збільшують на 1-2 мг/кг/хв. за умови нормоглікемії. Внутрішньовенне введення жирової емульсії розпочинають протягом 24 год. від народження в дозі 1 г/кг/добу, збільшуючи її наступними днями до 2-3 г/кг/добу. Цей режим використовується доки триває МЕХ. Із поступовим зменшенням об'єму парентерального харчування підтримується належне загальне забезпечення білками. Після зменшення об'єму ПЕХ нижче 60 мл/кг/добу концентрація амінокислот у розчині залишається на рівні 5 г/100 мл, і їх споживання поступово зменшується зі зменшенням об'єму ПЕХ. Доза внутрішньовенних ліпідів підтримується на рівні, який дозволяє повністю забезпечити відповідні потреби, приблизно до 1 дня до припинення парентерального введення амінокислот. У цей момент доза ліпідів зменшується до 1 г/кг/добу або жирова емульсія відміняється взагалі. Як правило, введення розчину ПЕХ, що містить амінокислоти і глюкозу, припиняють після досягнення 90% об'єму ЕХ від потреби.

Мінімальне ентеральне харчування (МЕХ). МЕХ розпочинають грудним молоком на перший або другий день життя в об'ємі 1-2 мл спочатку кожні 8 год. За відсутності молока (молозива) використовують суміш для недоношених дітей. МЕХ продовжують, незважаючи на об'єм залишку у шлунку. МЕХ призупиняють, якщо залишок містить домішку жовчі або є підозра на обструкцію травного каналу. Зі зменшенням об'єму залишку спочатку поступово збільшують частоту

годувань, а пізніше – об'єм.

Збагачення грудного молока. Збагачення розпочинають, коли добовий об'єм ЕХ досягає 25 мл/добу. Після досягнення об'єму 120-130 мл/кг/добу або скоріше для збагачення 100 мл молока використовують 2 додаткових пакетика мультикомпонентного збагачувача, щоби збільшити рівень споживання білка. Одночасно також підвищується калорійність молока приблизно до 90 ккал/100 мл, а також збільшується вміст кальцію, фосфору і всіх інших нутрієнтів, що містяться у збагачувачі. Молоко, яким годують всіх немовлят масою < 1000 г, а також дітей масою 1000-1499 г, які демонструють ЗПФР, додатково збагачують білком. Це збільшує енергетичну цінність молока до 100 ккал на 100 мл і забезпечує споживання 3,5 г білка /100 ккал.

Фізичний розвиток. Бажані темпи збільшення маси становлять близько 15-20 г/кг на добу (наприклад, немовля масою 1000 г має збільшувати масу на 15-20 г на добу, а немовля масою 2000 г – 30-40 г/добу). Після досягнення скоригованого віку 36 тиж. цей показник зменшується до  $\approx 10$  г/кг на добу. Для довжини тіла й обводу голови нормальні темпи росту відповідають середньому збільшенню на 0,9 см за тиждень. Динаміку маси, довжини тіла й обводу голови оцінюють щотижня і відображають відповідні показники на стандартних кривих [42,43], що дозволяє візуально оцінити адекватність фізичного розвитку дитини.

Основними досягненнями неонатальної нутриціології останніх десятиліть стали можливість забезпечення раннього парентерального харчування, а також удосконалення технологій ентерального харчування з використанням нових спеціальних продуктів для недоношених дітей. Таким чином відбулась практична реалізація теоретичної концепції «харчування на початку життя», що вже забезпечило досягнення кращих результатів виходжування передчасно народжених немовлят. Водночас чимало проблем, пов'язаних з оптимальним харчовим забезпеченням цієї категорії немовлят найвищого перинатального ризику залишаються невирішеними. Основне наше завдання – постійно вдосконалювати клінічну практику, забезпечуючи реальне впровадження нових ефективних і безпечних методів і підходів, і за допомогою цього постійно покращувати кінцеві результати своєї роботи.

#### Література

1. Результати сучасного дослідження та обґрунтування прикладного меню на 7 днів для здорових дітей віком від 1 до 3 років: Метод рекомендації / О.Г. Шадрін, С.Л. Няньковський, Д.О. Добрянський [та ін.]. – К., 2013. – 24 с.
2. Dobbing J. Quantitative growth and development of human brain / J. Dobbing, J. Sands // Arch. Dis. Child. – 1973. – V.48. – P.757–767.
3. Georgieff M.K. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement / M.K. Georgieff // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – V.85. – P.614S–620S.
4. Rogers E.E. Neurodevelopmental outcomes of infants who experience intrauterine growth restriction / E.E. Rogers, R.E. Piecuch // NeoReviews. – 2009. – V.10. – P.e100–e112.
5. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth / E. Morsing, M. Esard, D. Ley [et al.] // Pediatrics. – 2011. – V.127. – P.e874–e882.
6. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction / I. Guellec, A. Lapillonne, S. Renolleau [et al.] // Pediatrics. – 2011. – V.127. – P.e883–e891.

7. Jelliffe-Pawlowski L.L. Neurodevelopmental outcome at 8 months and 4 years among infants born full-term small-for gestational age / L.L. Jelliffe-Pawlowski, R.L. Hansen // *J. Perinatol.* – 2004. – V.24. – P.505–514.
8. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: a UK population study / T.J. Cole, Y. Statnikov, S. Santhakumaran [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2014. – V.99. – P.F34–F40.
9. Corpeleijin WE. Optimal growth of preterm infants / WE. Corpeleijin, SM. Kouwenhoven, JB. van Goudoever // *World Rev. Nutr. Diet.* – 2013. – V.106. – P.149–55.
10. Morgan J. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants / J. Morgan, L. Young, W. McGuire // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – N3. – CD001241.
11. Carlson S.J. Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants / S.J. Carlson, E.E. Ziegler // *J. Perinatol.* – 1998. – V.18. – P.252–258.
12. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants / R.A. Ehrenkranz, N. Younes, J.A. Lemons [et al.] // *Pediatrics.* – 1999. – V.104. – P.280–289.
13. Clark R.H. Extraterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates / R.H. Clark, P. Thomas, J. Peabody // *Pediatrics.* – 2003. – V.111. – P.986–990.
14. Fetal growth and postnatal growth failure in very-low-birthweight infants / K-A. Marks, B. Reichman, A. Lusky [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2006. – V.95. – P.236–242.
15. Senterre T. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction / T. Senterre, J. Rigo // *JPGN.* – 2011. – V.53. – P.536–542.
16. A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants / N. Rochow, G. Fusch, A. Mühlinghaus [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2012. – V.31. – P.124–131.
17. Growth in high risk infants <1,500 g birthweight during the first 5 weeks / A. Loui, E. Tsalikaki, K. Maier [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2008. – V.84. – P.645–650.
18. Growth and nutrient intake among very-low-birth-weight infants fed fortified human milk during hospitalization / C. Henriksen, A.C. Westerberg, A. Ronnestad [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2009. – V.102. – P. 1179–1186.
19. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants / R.A. Ehrenkranz, A.M. Dusick, B.R. Vohr [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – V.117. – P.1253–1261.
20. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome / B. Latal-Hajnal, K. Siebenthal, H. Kovari [et al.] // *J. Pediatr.* – 2003. – V.143. – P.163–170.
21. Intrauterine, early neonatal and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support / A.R. Franz, F. Pohlandt, H. Bode [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – V.123. – P.e101–e109.
22. The Dutch POPS-19 Collaborative Study Group: Intelligence of very preterm or very low birthweight infants in young adulthood / N. Weisglas-Kuperus, E.T.M. Hille, H.J. Duivenvoorden [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2009. – V.94. – P.F196–F200.
23. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain / G. Binenbaum, G. Ying, G.E. Quinn [et al.] // *Pediatrics.* – 2011. – V.127. – P.e607–e614.
24. Lucas A. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient / A. Lucas, R. Morley, T.J. Cole // *BMJ.* – 1998. – V.317. – P.1481–1487.
25. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis / M.J. Johnson, S.A. Wootton, A.A. Leaf [et al.] // *Pediatrics* 2012. – V.130. – P.e640–649.
26. Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants / S.E. Ramel, H.L. Gray, K.L. Ode [et al.] // *JPGN.* – 2011. – V.53. – P.333–338.
27. Postnatal malnutrition of extremely low birth-weight infants with catch-up growth postdischarge / K.D. Ernst, P.G. Radmacher, S.T. Rafail [et al.] // *J. Perinatol.* – 2003. – V.23. – P.477–482.
28. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants / A. Dinerstein, R.M. Nieto, C.L. Solana [et al.] // *J. Perinatol.* – 2006. – V.26(7). – P.436–42.
29. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants / M.B. Belfort, S.L. Rifas-Shiman, T. Sullivan [et al.] // *Pediatrics.* – 2011. – V.128. – P.e899–906.
30. Fuglestad A.J. The role of nutrition in cognitive development / A.J. Fuglestad, R. Rao, M.K. Georgieff // *Handbook of developmental cognitive neuroscience*; eds. C.A. Nelson, L. Luciana. – [2nd ed.]. – Cambridge (United Kingdom): MIT Press, 2008. – P.623–642.
31. High-protein formulas. Evidence for use in preterm infants / L.D. Brown, K. Hendrickson, M.L. Masor [et al.] // *Clin. Perinatol.* – 2014. – V.41. – P. 383–403.
32. Fenton T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T.R. Fenton, J.H. Kim // *BMC Pediatrics.* – 2013. – V.13. – P.59–72.
33. UK-WHO growth charts [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.rcpch.ac.uk/Research/UK-WHO-Growth-Charts>.
34. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age / M.S. Kramer, R.W. Platt, S.W. Wen [et al.] // *Pediatrics.* – 2001. – V.108. – P.2/e35.
35. Body composition, nutrition, and fluid balance during the first two weeks of life in preterm neonates weighing less than 1,500 g / K. Bauer, G. Bovermann, A. Roithmaier [et al.] // *J. Pediatr.* – 1991. – V.118. – P.615–620.
36. Embleton N.E. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? / N.E. Embleton, N. Pang, R.J. Cooke // *Pediatrics.* – 2001. – V.107. – P.270–273.
37. Cormack B.E. Audit of feeding practices in babies <1,200 g or 30 weeks gestation during the first month of life / B.E. Cormack, F.H. Bloomfield // *J. Paediatr. Child Health.* – 2006. – V.42. – P.458–463.
38. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants / B.E. Stephens, R.V. Walden, R.A. Gargus [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – V.123. – P.1337–1343.
39. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition / C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli [et al.] // *JPGN.* – 2010. – V.50. – P.85–91.
40. Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant / I. Adams-Chapman // *Clin. Perinatol.* – 2006. – V.33. – P.947–964.
41. Aggressive early total parenteral nutrition in low-birth-weight infants / H.M. Ibrahim, M.A. Jeroudi, R.J. Baier [et al.] // *J. Perinatol.* – 2004. – V.24. – P.482–486.
42. Amino acid administration to premature infants directly after birth / F.W.J. te Braake, C.H.P. van den Akker, D.J.L. Wattimena [et al.] // *J. Pediatr.* – 2005. – V.147. – P. 457–461.
43. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 Neonatal Nutrition Survey / D.M. Hans, M. Pylipow, J.D. Long [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – V.123. – P.51–57.
44. Berseth C.L. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine / C.L. Berseth // *J. Pediatr.* – 1992. – V.120. – P.947–953.
45. Arslanoglu S. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? / S. Arslanoglu, G.E. Moro, E.E. Ziegler // *J. Perinatol.* – 2006. – V.26. – P.614–621.
46. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants / N. Rochow, G. Fusch, A. Choi [et al.]

// J. Pediatr. – 2013. – V.163. – P.1001-1007.

47. Carlson S.E. Feeding after discharge: growth, development, and long-term effects / S.E. Carlson // Nutrition of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines, 2nd edition. – Eds. R.C. Tsang, R. Uauy, B. Koletzko [et al.]. – Cincinnati (OH): Digital Educational Publishing, Inc, 2005. – p. 357–382.

48. Cooke R.J. Adiposity is not altered in preterm infants fed with a nutrient-enriched formula after hospital discharge / R.J. Cooke, I.J. Griffin, K. McCormick // Pediatr. Res. – 2010. – V. 67. – P.660–664.

49. Benefits of supplemented preterm formulas on insulin sensitivity and body composition after discharge from the neonatal intensive care unit / E. Pittaluga, P.Vernal, A.Llanos [et al.] // J. Pediatr. – 2011. – V.159. – P.926–932.

50. Growth and bone mineralization in preterm infants fed preterm formula or standard term formula after discharge / J.C. Picaud, E. Decullier, O.Plan [et al.] // J. Pediatr. – 2008. – V.153. – P. 616–621.

51. Optimal growth and lower fat mass in preterm infants fed a protein-enriched postdischarge formula / E.M. Amesz, A. Schaafsma, A. Cranendonk [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – V.50. – P.200–207.

52. Interventional strategies to promote appropriate growth / E. Ziegler, S.J. Carlson, S. E. Nelson // Maternal and Child Nutrition: The First 1,000 Days. – Eds. J. Bhatia, Z.A. Bhutta, S.C. Kalhan. – Nestlé Nutr. Inst. Workshop Ser. – 2013. – V. 74. – P.181–192.

**СТРАТЕГИИ ПИТАНИЯ,  
ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ОПТИМАЛЬНОЕ  
ПОСТНАТАЛЬНОЕ ФИЗИЧЕСКОЕ  
РАЗВИТИЕ НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ**

*Д.А. Добрянський*

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

**Резюме.** Здоровый рост и развитие ребенка в первые 1000 дней жизни имеет критическое значение не только для выживания и улучшения показателей здоровья в раннем детстве, но и для профилактики важных неинфекционных заболеваний старшего возраста. Оптимальное постнатальное физическое развитие недоношенных детей можно определить как такое, что не связано с неблагоприятными последствиями в краткосрочной и долгосрочной перспективе. В то же время, задержка развития достоверно коррелирует с неадекватным питанием и отдаленными негативными неврологическими последствиями. Итак, надлежащее питание должно обеспечивать достижение оптимальных показателей физического развития благодаря поддержке постоянного необходимого уровня потребления основных нутриентов и энергии. Полноценное парентеральное питание следует начинать сразу после рождения глубоко недоношенного ребенка и продолжать до момента полного установления энтерального питания. На фоне парентерального введения нутриентов так же от рождения нужно назначать минимальное энтеральное питание, которое стимулирует созревание незрелого желудочно-кишечного тракта преждевременно родившегося ребенка. Грудное молоко является лучшим продуктом минимального питания, поскольку оно является более эффективным и безопасным, чем альтернативные средства. В качестве источника питательных веществ, грудное молоко, однако, не обеспечивает повышенных потребностей глубоко недоношенного ребенка, что определяет необходимость его обогащения, а также использования других специальных продуктов питания в течение первого года жизни ребенка. Чтобы обеспечить оптимальные показатели постнатального физического развития глубоко недоношенных младенцев и соответственно улучшить их отдаленный неврологический прогноз, нужна комплексная стратегия питания и мониторинга развития в течение первых лет их жизни с участием неонатологов, педиатров и врачей семейной практики.

**Ключевые слова:** питание, постнатальное физическое развитие, преждевременно рожденные младенцы.

**STRATEGIES OF FEEDING  
WHICH ENSURE OPTIMIZED POSTNATAL  
DEVELOPMENT  
OF PRETERM INFANTS**

*D.O.Dobrynsky*

**Danila Halutsky national medical university  
(Lviv, Ukraine)**

**Summary.** Healthy growth and development during the first 1,000 days of a child's life are of critical value in relation not to only immediate survival and morbidity but to the prevention of many important noncommunicable disorders development later in life. Optimal growth of premature infants can be defined as growth that is not associated with any adverse consequences in the short and the long term. At the same time, growth failure is associated with inadequate nutrition and long-term neurocognitive impairment. Therefore, appropriate nutrition should maintain optimal growth by ensuring that nutrient intakes are maintained at all times at adequate levels. Parenteral administration of nutrients must begin immediately at birth of very preterm infant and needs to be continued until enteral nutrition is fully established. While nutritional support is provided by parenteral nutrition, minimal enteral nutrition, also beginning at birth, stimulates the immature gastrointestinal tract to undergo maturation. Human milk is the preferred product for minimal nutrition because it is more effective and safer than alternative agents. As a source of nutrients, however, human milk is incomplete for the very preterm infant that determines the need for its fortification or for use the other special nutrition products. To ensure optimal postnatal growth of very preterm infants and accordingly to improve their long term neurological prognosis, a comprehensive strategy of nutrition and monitoring during the first years of life is needed with participation of neonatologists, pediatricians and family practice physicians.

**Keywords:** nutrition, postnatal growth, preterm infants.

УДК: 613.95(477)+613.955(477)

**О.В. Тяжка, Л.М. Казакова,  
М.М. Васюкова, А.М. Антошкіна**

Національний медичний  
університет ім. О.О.Богомольця  
(м.Київ, Україна)

**СТАН ЗДОРОВ'Я УЧНІВ СЕРЕДНЬОГО  
ШКІЛЬНОГО ВІКУ ОДНІЄЇ З ГІМНАЗІЙ  
М. КИЄВА**

**Ключові слова:** учні гімназії, показники здоров'я, фізичний розвиток, індекс Руф'є.

**Резюме.** У зв'язку з розвитком мережі гімназій у Києві, підвищенням психоемоційного навантаження в учнів спеціалізованих шкіл нами було вивчено стан здоров'я, показники фізичного розвитку та адаптаційних можливостей серцево-судинної системи у 107 дітей 5-6 класів однієї з гімназій у м.Києві. Встановлено, що в структурі захворюваності у 97,2% дітей переважали зміни кістково-м'язової системи (переважно поєднання патології): сколіоз та порушення постави - у 33,6% і 36,4% відповідно; плоскостопість - у 49%, деформація грудної клітки і залишкові явища рахіту - у 24,5%, патологія зводу стопи - у 49%, порушення прикусу, карієс зубів - у 11,5% дітей. Захворювання шлунково-кишкового тракту, переважно функціонального характеру, мали 41,1% дітей. Патологія ЛОР-органів і патологія зору відзначені у 33,7% і 24,0%, відповідно. При оцінці фізичного розвитку встановлено, що 70,7% учнів гімназії мають середній, 13,3% - вище середнього, високий і дуже високий рівень фізичного розвитку; при цьому дисгармонійний розвиток виявлено у 21,3% дітей, у половини дітей з них - за рахунок ожиріння I ступеня.

Для розробки індивідуальних рекомендацій до фізичних навантажень оцінювали адаптаційні можливості серцево-судинної системи за індексом Руф'є. Тільки 10,6% школярів-гімназистів мали високий і вище середнього рівні фізичного здоров'я; у 21,4% учнів показники були середніми (можливість відвідувати підготовчу групу). У більшості ж (68,0%) дітей зареєстрований функціональний резерв серцево-судинної системи нижче середнього, тобто згідно з наказом МОЗ України №518 / 674 вони можуть відвідувати лише спеціальну групу з фізкультури. Результати наших досліджень свідчать про низький рівень адаптаційних можливостей серцево-судинної системи, наявності поєднаної системної патології на тлі відносно задовільних показників фізичного розвитку, що вимагає розробки індивідуалізованих реабілітаційних та тренувальних програм учням гімназій для підвищення їх можливостей щодо виконання навчального навантаження.

У зв'язку з розвитком мережі гімназій у Києві, підвищенням психоемоційного навантаження в учнів спеціалізованих шкіл, нами було вивчено стан здоров'я, показники фізичного розвитку та адаптаційних можливостей серцево-судинної системи у 107 дітей 5-6 класів однієї з гімназій в м.Києві. Встановлено, що у структурі захворюваності в 97,2% дітей переважали зміни кістково-м'язової системи (переважно поєднання патології): сколіоз та порушення постави - у 33,6% і 36,4% відповідно; плоскостопість - у 49%, деформація грудної клітки і залишкові явища рахіту - у 24,5%, патологія зводу стопи - у 49%, порушення прикусу, карієс зубів - у 11,5% дітей. Захворювання шлунково-кишкового тракту, переважно функціонального характеру, мали 41,1% дітей. Пато-

логія ЛОР-органів і патологія зору відзначені у 33,7% і 24,0%, відповідно.

При оцінці фізичного розвитку встановлено, що 70,7% учнів гімназії мають середній, 13,3% - вище середнього, високий і дуже високий рівень фізичного розвитку; при цьому дисгармонійний розвиток виявлено у 21,3% дітей, у половини дітей з них - за рахунок ожиріння I ступеня.

Для розробки індивідуальних рекомендацій до фізичних навантажень оцінювали адаптаційні можливості серцево-судинної системи за індексом Руф'є. Тільки 10,6% школярів-гімназистів мали високий і вище середнього рівні фізичного здоров'я; у 21,4% учнів вони були середніми (можливість відвідувати підготовчу групу). У більшості ж (68,0%) дітей зареєстрований функці-

ональний резерв серцево-судинної системи нижче середнього, тобто згідно з наказом МОЗ України №518 / 674 вони можуть відвідувати лише спеціальну групу з фізкультури.

Результати наших досліджень свідчать про низький рівень адаптаційних можливостей серцево-судинної системи, наявність поєднаної системної патології на тлі відносно задовільних показників фізичного розвитку, що вимагає розробки індивідуалізованих реабілітаційних та тренувальних програм учням гімназій, для підвищення їх можливостей щодо виконання навчального навантаження.

Ключові слова: учні гімназії, показники здоров'я, фізичний розвиток, індекс Руф'є.

В останні роки в Україні значно поширилися мережі гімназій і ліцеїв. Узагальнення педагогічного досвіду свідчить про збільшення об'єму навчального навантаження, ускладнення навчальних програм з різних дисциплін в умовах гімназійної освіти в порівнянні із загальноосвітньою школою. Так, за даними авторів [13] більш ніж 40% розроблених програм, підручників орієнтовані на підвищений рівень освіти, у той час як відсоток обдарованих дітей є значно меншим і складає 6%, а дітей, що мають високий рівень навчальних можливостей – лише 15%. Перевантаженість школярів учбовим матеріалом коливається від трикратного (іноземна мова) до десятикратного (математика) перевищення можливостей дітей; час, що витрачається на підготовку домашніх завдань у загальноосвітній школі складає 7-8 годин, у гімназії - від 8,5 до 10 годин [12].

Дані літератури свідчать, що навантаження учнів інноваційних шкіл призводить до суттєвих порушень режиму дня і гігієнічних основ життєдіяльності дитини та є чинником значних відхилень у фізичному здоров'ї [12].

Наразі стан здоров'я учнів гімназій в Україні вивчено недостатньо, а ті нечисленні дослідження що існують, стосуються здебільшого учнів молодших класів [13]. Тому метою нашого дослідження було вивчення стану здоров'я, фізичного розвитку та адаптаційних можливостей дітей середнього шкільного віку (5-6 клас).

Нами було обстежено 107 учнів однієї з гімназій Деснянського району загально прийнятими клінічними методами (оцінка стану здоров'я та фізичного розвитку) та адаптаційних можливостей до фізичного навантаження дітей за даними вивчення індексу Руф'є (ІР), який дозволяє оцінити резерви серцево-судинної системи (показник рекомендований у Наказі № 518/674 від 20.07.09. МОЗ України) та диференціювати 5 рівнів адаптаційних можливостей дитини у відповідь на певне фізичне навантаження (дитина робить 30 присідань протягом 40 с). Визначення індексу проводилося за відповідною формулою:  $IP = [4 \times (ЧСС1 + ЧСС2 + ЧСС3) - 200] : 10$ , де ЧСС1 – пульс за 15 сек. у стані спокою; ЧСС2 – пульс за перші 15 сек. першої хвилини відновлення після навантаження; ЧСС3 – пульс за останні 15 сек. першої

хвилини відновлення. Індекс оцінювали за наступними критеріями: менше 3 розцінюють як високий; 4-6 - вище середнього (добрий); 7-9 - середній; 10-14 нижче середнього (задовільний); більше 15 – низький (незадовільний) рівень адаптації.

Отримані дані клінічного обстеження свідчили про те, що в дітей переважали порушення кістково-м'язової системи (97,2%), причому у більшості з них – поєднані. Найбільш частою патологією було ураження хребта (70,1% учнів) у вигляді порушення постави та сколіозу I, II ступеня (відповідно 33,6% і 36,4%); патологія скелетної стопи (плоскостопість, клишоногість) виявлено у 49% дітей, деформація грудної клітки (16,8%), та залишкові явища рахіту (7,7%), порушення росту зубів та аномалії прикусу (19,2%), карієс - у 11,5% учнів. Сучасні спеціалісти розцінюють стан опорно-рухового апарату як узагальнюючий показник здоров'я дитини у цілому, що зумовлено тим, що ця патологія має вплив на стан практично усіх систем та органів.

У обстежених дітей ураження шлунково-кишкового тракту також зустрічалось досить часто і було діагностовано у 41,1% дітей; у більшості з них (31,8%) захворювання мали функціональний характер (дисфункції біліарного тракту і функціональний закріп). Хронічні запальні захворювання травної системи (холецистит, гастродуоденіт) зареєстровані у 9,3% дітей.

Відомо, що різні функціональні порушення органів і систем, у тому числі й вегетативні розлади, є не тільки факторами ризику формування соматичної патології, але в свою чергу впливають на фізичний та психічний розвиток дітей, особливо у дітей молодшого та середнього шкільного віку, коли фізіологічні зміни в дитячому організмі співпадають зі змінами соціальними. Це часто пов'язано із порушеннями адаптаційних реакцій організму дитини, з так званим синдромом «шкільної дизадаптації», яка є результатом взаємодії біологічних, психологічних та соціальних факторів [6, 7]. Тому процес адаптації в цьому періоді розвитку дитини має характер стресової реакції. Довготривале перебування в таких умовах сприяє формуванню різноманітних вегетативних дисфункцій (ВД), що підтверджується даними літератури; в Україні погіршення здоров'я школярів супроводжується зростанням у них кількості функціональних розладів, зокрема вегетативних дисфункцій [5, 6]. Дослідження В.Г.Майданника (2006) свідчать, що вегетативні дисфункції виявляються у 20% загальної популяції дітей, а з віком збільшуються і реєструються у 33% дітей підліткового віку.

За нашими даними вегетативні розлади перебігали переважно у вигляді вегето-вісцеральних дисфункцій. Вони спостерігались більш ніж у 3/4 дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Окрім вегето-вісцеральних дисфункцій у 12,1% випадків були діагностовані інші форми вегетативних дисфункцій – нейроциркуляторна



та вегето-судинна, у тому числі за кардіальним типом. Таким чином, 43,9% школярів мали ту чи іншу форму або одночасно дві форми порушення вегетативного гомеостазу, займаючи друге місце в структурі захворюваності дітей середнього шкільного віку (46,7%). Спостерігались також поодинокі випадки дефектів мовлення.

Приблизно кожна третя дитина мала патологію ЛОР-органів (33,7% випадків): у 29,9% обстежених спостерігався хронічний тонзиліт (у тому числі, у сполученні з аденоїдитом); у 2,7% учнів було діагностовано гіпертрофію піднебінних та носоглоткової мигдаликів без ознак хронічного запалення, скривлення носової перетинки, хронічний синусит.

При дослідженні серцево-судинної системи за клініко-анамнестичними даними у 12 дітей були виявлені зміни у вигляді пролапсу мітрального клапану або додаткових хорд лівого шлуночка.

У чверті дітей відмічалась патологія зору, частіше міопія, дещо рідше - гиперметропія, астигматизм. Порушення обміну спостерігались у кожній десятій дитини, в тому числі у вигляді ожиріння переважно I ступеня. За даними медичних карт алергічні захворювання відмічались у 6,7% обстежених учнів (атопічний дерматит), але на момент обстеження вони не мали клінічних проявів загострення. Інформація, щодо захворюваності обстежених школярів наведена в табл. 1.

Таблиця 1

Показники захворюваності школярів гімназії

Найменування класів хвороб	Всього дітей гімназії (n=107)	Всього дітей гімназії (100%)
Хвороби кістково-м'язової системи	104	97,2
Порушення постави	36	33,6
Сколіоз, кіфоз	39	36,4
Всього хвороби хребта	75	70,1
Деформація грудної клітки	18	16,8
Кили (пупкова, пахвинна)	5	4,8
Карієс	12	11,5
Порушення росту зубів, аномалії прикусу	20	19,2
Залишкові явища рахіту	8	7,7
Плоскостопість, клишоногість	51	49
Хвороби серцево-судинної системи	12	11,5
Хвороби нервової системи	50	46,7
Вегетативні дисфункції	47	43,9
Дислалія	3	2,8
Хвороби органів зору	25	24
Патологія нирок	5	4,8
Хвороби органів травлення	44	41,1
Функціональні	34	31,8
Хронічні, органічні	10	9,3
Хвороби ЛОР органів	35	33,7
Гіпертрофія мигдаликів	1	0,9
Хронічний аденоїтонзиліт	32	29,9
Скривлення носової перетинки	1	0,9
Хронічний синусит	1	0,9
Алергічні хвороби	7	6,7
Хвороби ендокринної системи, розлади живлення	11	10,6
Ожиріння	10	9,3
Гіпотрофія	1	0,9
Туб. інфікування	6	5,8
Інші хвороби та аномалії розвитку	2	1,9

Враховуючи те, що фізичний розвиток є інтегральною характеристикою здоров'я дитини, ми визначали фізичний розвиток школярів. Було встановлено, що майже 70,7% учнів гімназії мають середній, 13,3% - вище середнього рівні фізичного розвитку. Звертає увагу той факт, що 1/6 частина учнів були «високорослими» - мали високий і дуже високий рівень фізичного розвитку. Лише у 5,3% дітей фізичний розвиток був нижче за середній. Гармонійний (відповідність маси тіла

до росту) фізичний розвиток відмічався у 78,7% учнів; у 21,3% дітей фізичний розвиток був дисгармонійним, в половині випадків за рахунок ожиріння переважно I ступеня. Дані щодо фізичного розвитку обстежених школярів наведені в табл. 2.

За даними Неделько В.П., Камінської Т.М., Руденко С.А. та ін. [1] при вивченні адаптаційних можливостей дітей шкільного віку м. Києва встановлено, що більш ніж у 20% вони були незадовільними, а у 60% виявлено напружену адаптацію

Таблиця 2

## Стан фізичного розвитку школярів гімназії середнього віку

Оцінка	Всього дітей гімназії Абс.	Всього дітей гімназії %
Кількість дітей	75	100
Дуже високий	2	2,7
Високий	6	8,0
Вище середнього	10	13,3
Середній	53	70,7
Нижче середнього	3	4,0
Низький	-	-
Дуже низький	1	1,3
Дисгармонійність фізичного розвитку	16	21,3

до шкільного навантаження.

Поряд із визначенням адаптаційних можливостей організму дитини важливою є оцінка фізичного здоров'я. Запропонований останніми роками термін «фізичне здоров'я» визначається як динамічний стан організму людини, який характеризується резервом функцій її організму для виконання власних

біологічних і соціальних функцій [8, 9]. Наразі багатьма дослідниками зафіксовано погіршення фізичного здоров'я школярів, яке пов'язано з недостатньою руховою активністю, а тому низьким рівнем фізичної підготовки та адаптації до фізичних навантажень [10]. В табл.3 наведені дані, щодо показників Індексу Руф'є, що отримані при обстеженні дітей гімназії.

Таблиця 3

## Дані з вивчення стану функціонального резерву серцево-судинної системи школярів гімназії методом Руф'є

Оцінка стану	Всього дітей n=75	Всього дітей %
Високий	1	1.3
Вище середнього	7	9.3
Середній	16	21.4
Нижче середнього	30	40
Низький	21	28

Наші дослідження виявили низький рівень адаптації дітей середнього шкільного віку до фізичного навантаження: у 68,0% дітей показники резерву серцево-судинної системи були нижче середнього, у 21,4% учнів вони були середніми і тільки 10,6% школярів-гімназистів мають високий і вищий за середній рівні фізичного здоров'я. Згідно з наказом МОЗ №518/674 (додаток 1) основну групу з фізкультури у школі можуть відвідувати учні, що мають високий і вищий за середній рівень фізичного здоров'я; у нашому дослідженні - це лише 10,6% дітей. Школярі з середніми показниками (21,4%) повинні займатися у підготовчій групі з фізкультури, діти з показниками нижче середнього та низькими (68,0%) - у спеціальній групі з фізичної культури. Тобто, стан функціонального резерву серцево-судинної системи у більш, ніж половини дітей дуже незадовільний і відповідає навантаженням лише спеціальної групи.

Отримані нами дані мають ті ж самі тенденції що були отримані дослідженнями, проведеними у Національному університеті фізичного виховання і спорту України; за їх даними 89,1% школярів мають низький та нижчий за середній рівні фізичного здоров'я. За даними Казак Л.М. та ін. авторів [11, 12] тільки у 1,6 – 7,5% дітей м. Києва зафіксовано високий рівень фізичного здоров'я, у 7% вищий за середній, а у 65-93% - нижчий за середній і низький.

**Висновки:**

1. Наявність системної патології (найчастіше зустрічались захворювання кістково-м'язової системи у 97,2% дітей), функціональні порушення з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, (є проявами змін у вегетативному гомеостазі у 46,7% випадків), свідчать про порушення адаптаційних можливостей дітей гімназії середнього шкільного віку до психоемоційних перевантажень на тлі низьких функціональних резервів серцево-судинної системи, які є наслідком недостатнього фізичного навантаження дітей та одночасним збільшенням об'єму учбового матеріалу.

2. У більшості учнів реєструється середній фізичний розвиток (70,7%); інші учні гімназії мають фізичний розвиток вище середнього (15,3%), високий та дуже високий (1,6%); у 5,3% школярів фізичний розвиток нижче середнього. У той же час функціональні можливості серцево-судинної системи за індексом Руф'є значно гірші: тільки 10,6% школярів мають високий та вище середнього рівень фізичного здоров'я (можуть відвідувати основну фізкультурну групу), 21,4% учнів мають середній рівень (можуть відвідувати підготовчу групу), і більшість дітей - 68,0% мають рівень фізичного здоров'я нижче середнього та низький (повинні займатися у спеціальній групі).

3. Для поліпшення рівня фізичного здоров'я дітей необхідно звертати увагу лікарів, педагогів і батьків

на організацію здорового способу життя та проводити просвітницьку роботу щодо проведення систематичних індивідуалізованих оздоровлюючих заходів

для дітей з відхиленнями у стані здоров'я. Отримані дані потребують перегляду шкільної програми, у тому числі з фізичної підготовки дітей гімназії.

#### Література

1. Стан фізичного здоров'я дітей шкільного віку та шляхи його підвищення / В.П. Неділько, Т.М. Камінська, С.А. Руденко // Перинатологія і педіатрія. – 2009. – №2. – С.72-74.
2. Стан і перспективи ринку пріоритетного наукового напрямку „Охорона здоров'я дітей шкільного віку та підлітків” / Р.В. Богатирьова, Є.М. Горбань, Н.Г. Гойда [та ін.] // Лікарська справа. – 2000. – №1. – С.3-6.
3. Бесєдіна О.А. Актуальні проблеми і основні напрямки розвитку профілактичної науки і практики / О.А. Бесєдіна, Т.М. Кошакова, Г.М. Даниленко. – Х., 1997. – С.51-55.
4. Квашніна Л.В. Нові підходи до оцінки стану здоров'я і діагностики ранніх його порушень у дітей шкільного віку: автореф. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педіатрія» / Л.В. Квашніна. – К., 2000. – 36 с.
5. Кухарська А.В. Особливості фізичного розвитку дітей молодшого шкільного віку з вегетативними дисфункціями / А.В. Кухарська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – №3. – 2009. – С.27-30.
6. Яцула М.С. Синдром шкільної дизадаптації: актуальність проблеми в першокласників // М.С. Яцула, С.Л. Нянковський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – №1(425). – С.17-19.
7. Мойсєнко Р.О. Здоров'я дітей шкільного віку та першочергові заходи з метою його поліпшення / Р.О. Мойсєнко // Охорона здоров'я України. – 2002. – №3-4. – Р.7-11.
8. Апанасенко Г.Л. Оцінка фізичного здоров'я дітей і підлітків / Г.Л. Апанасенко // Мед. всесвіт. – 2004. – Т.4, №1. – С.94-106.
9. Апанасенко Г.Л. Еволюція біоенергетики і здоров'я людини / Апанасенко Г.Л. // Петрополь, 1992. – 123 с.
10. Моисєнко Р.А. Государственная политика относительно охраны здоровья матери и ребенка на этапе реформирования отрасли / Р.А. Моисєнко // Современная педиатрия. – 2005. – №2(7). – С.25-27.
11. Козак Л.М. Физическое развитие и состояние психофизиологических функций у детей младшего школьного возраста / Л.М. Козак, Л.Г. Коробейникова, Г.В. Коробейников // Физиология человека. – 2002. – Т.28, №2. – С.35-43.
12. Пересыпкина Т.В. Школьная медицина – проблемы и возможности / Т.В. Пересыпкина // 3 турботою про дитину. – 2012. – №7(34). – С.4-7.
13. Поташнюк И.В. Состояние здоровья учащихся гимназии на завершающем этапе образования и пути его улучшения / И.В. Поташнюк, И.П. Козырин // Современная педиатрия. – 2004. – №3(4). – С.16-19.

#### СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ СРЕДНЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ОДНОЙ ИЗ ГИМНАЗИЙ Г. КИЕВА

*А.В. Тяжкая, Л.Н. Казакова,  
М.М. Васюкова, А.М. Антошкина*

**Национальный медицинский университет  
им. О.О.Богомольца  
(г.Киев, Украина)**

**Резюме.** В связи с развитием сети гимназий в г. Киеве, повышением психоземotionalной нагрузки у учеников специализированных школ нами было изучено состояние здоровья, показатели физического развития и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у 107 детей 5-6 классов одной из гимназий в г. Киеве. Установлено, что в структуре заболеваемости у 97,2% детей преобладали изменения костно-мышечной системы (преимущественно сочетание патологии): сколиоз и нарушения осанки – у 33,6% и 36,4% соответственно; плоскостопие – у 49%, деформация грудной клетки и остаточные явления рахита – у 24,5%, патология свода стопы – у 49%, нарушения прикуса, кариес зубов – у 11,5% детей. Заболевания желудочно-кишечного тракта, преимущественно функционального характера, имели 41,1% детей. Патология ЛОР-органов и патология зрения отмечены у 33,7% и 24,0%, соответственно. При оценке физического развития установлено, что 70,7% учеников гимназии имеют средний, 13,3% – выше среднего, высокий и очень высокий уровень физического развития; при этом дисгармоничное развитие выявлено у 21,3% детей, у половины детей из них – за счет ожирения 1 степени.

Для разработки индивидуальных рекомендаций к физическим нагрузкам оценивали адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы по индексу Руфье. Только 10,6% школьников-гимназистов имели высокий и выше среднего уровни физического здоровья; у 21,4% учеников показатели были средними (возможность посещать подготовительную группу). У большинства же (68,0%) детей зарегистрирован функциональный резерв сердечно-сосудистой системы ниже среднего, т.е. согласно приказу МЗ Украины №518/674 они могут посещать только специальную группу по физкультуре. Результаты наших исследований свидетельствуют о низком уровне адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, наличии сочетанной системной патологии на фоне относительно удовлетворительных показателей физического развития, что требует разработки индивидуализированных реабилитационных и тренировочных программ ученикам гимназий для повышения их возможностей по выполнению учебной нагрузки.

**Ключевые слова:** ученики гимназии, показатели здоровья, физическое развитие, индекс Руфье.

#### THE HELTH CONDITION OF MIDDLE SCHOOL AGE CHILDREN EXAMINED IN ONE OF GYMNASIUM IN KYIV

*A.V. Tjzhkaja, L.N. Kazakova,  
M.M. Vasjukova, A.N. Antoshkina*

**A. Bogomolets National  
medical university  
(Kyiv, Ukraine)**

**Summary.** Since the development of a network of gymnasium schools and an increase of psycho-emotional load of students of specialized schools, we studied the health status, physical development, and adaptive capacities of the cardiovascular system in 107 children grades 5-6 of one of the gymnasium schools in Kyiv. It was found that the structure of morbidity in 97.2% of children prevailed changes of the musculoskeletal system (mainly a combination): scoliosis and incorrect posture – at 33.6% and 36.4%, respectively; flat feet – 49%, chest deformity and residual effects of rickets – at 24.5%, the pathology of the foot arch – 49%, malocclusion, dental caries – in 11.5% of children. Gastrointestinal disease, predominantly of a functional nature, was observed in 41.1% of children. Pathology of upper respiratory tract and pathology of vision were observed in 33.7% and 24.0%, respectively. In assessing the physical development it was found out that 70.7% of gymnasium school students have an average level of physical development, while 13.3% – have higher than the average, high, or very high level of physical development; disharmonious development was detected in 21.3% of children, half of them children with 1 degree of obesity. For the development of individual recommendations as to physical activities, the adaptive capacity of the cardiovascular system was assessed by the Ruffier index. Only 10.6% of students had high or above average levels of physical health; 21.4% of students had average levels (able to attend a preparatory group). The majority (68.0%) of children registered functional reserve of the cardiovascular system as below average, i.e. according to the order of the Ministry of Health of Ukraine №518/674, they may only attend a specialized Physical Education group. Our results indicate a low level of adaptive capabilities of the cardiovascular system, the presence of combined systemic disease on the background of relatively satisfactory parameters of physical development. This requires the development of individualized rehabilitation and training programs of gymnasium school students in order to enhance their ability to meet the academic load.

**Keywords:** school students, health indicators, physical indices, Ruffier index.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО – ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 616.125.6-007.253-005-071-73.439.19-053.32

КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ  
ГЕМОДИНАМІЧНО ЗНАЧУЩОЇ  
ВІДКРИТОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ  
У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

*А.Д. Бойченко, М.О. Гончарь,  
І.Ю. Кондратова, А.В. Сенаторова*

Харківський національний медичний університет,  
Регіональний перинатальний центр,  
(м.Харків, Україна)

**Ключові слова:** недоношені новонароджені, гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока, неонатальний період.

**Резюме.** У статті представлені результати клінічного та доплерехокардіографічного спостереження за недоношеними новонародженими, що реалізовано в алгоритмі діагностики гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки.

### Вступ

На теперішній час суттєвою проблемою залишаються питання виходжування недоношених дітей, особливо з низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні. Відкрита артеріальна протока у недоношених може мати важкі клінічні наслідки, особливо в період одужання від респіраторного дистрес-синдрому (РДС). На стан новонародженої дитини впливає гемодинамічний статус, який суттєво залежить від функціонуючої відкритої артеріальної протоки [1, 2].

Гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока (ГЗВАП) – особливий патологічний стан, що може бути у глибоко недоношених новонароджених. У новонароджених з масою тіла менше 2000 г ГЗВАП виявляється приблизно у 40%, а у дітей, гестаційний вік яких менше 30 тижнів – приблизно від 60 до 80% [1, 3]. Гемодинамічна значущість відкритої артеріальної протоки обумовлює важку дихальну недостатність, киснезалежність, що вимагає проведення тривалої штучної вентиляції легенів. Остання, в свою чергу, може бути причиною розвитку інфекційних ускладнень і навіть бронхолегеневої дисплазії [1,4,5]. ГЗВАП є причиною синдрому «обкрадання» церебрального та мезентеріального кровотоків у новонароджених, саме тому його існування пов'язують з високим ризиком розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів та некротичного ентероколіту [1, 6].

У новонароджених гестаційного віку менше 28 тижнів і з вагою менше 1000 г потреба в закритті гемодинамічно значущої ВАП становить 55-70% [1]. При природному перебігу ГЗВАП у недоношеної дитини ймовірність його самостійного закриття становить у 34,7% [1, 4], а в разі його персистування необхідно хірургічне закриття у віці до 1 року життя.

Таким чином, пошук маркерних ознак гемодинамічної значущості відкритої артеріальної протоки набуває особливої уваги в умовах необхідності підвищення виживаності глибоко недоношених новонароджених та профілактики розвитку ранньої інвалідизації.

**Метою дослідження** стало удосконалення ранньої діагностики гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених у неонатальному періоді шляхом визначення об'єктивних клінічних та доплерехокардіографічних критеріїв.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 84 новонароджених (хлопчики – 51,2%, дівчатка – 49,8%) з гестаційним віком 24-35 тижнів. Допплерехокардіографічне дослідження (ДЕХОКГ) проводилося на апараті «MyLab25Gold» фірми «Esaote» (Італія) за розширеним протоколом (з визначенням показників центральної гемодинаміки та діастолічної функції шлуночків), також вивчався церебральний, нирковий та мезентеріальний кровотоки з визначенням IR у магістральних судинах. ДЕХОКГ проводилося всім новонародженим відразу після народження або у першу добу життя, через 48 та 72 години, на 5-7 добу життя та через дві доби.

З метою визначення морфометричних даних й показників центральної гемодинаміки новонароджені були розподілені на групи залежно від маси тіла. До першої групи (n=21) увійшли діти з екстремально низькою масою тіла (маса при народженні 779,5±63,4 г, довжина тіла – 33,3±0,4 см) зі строком гестації 24-29 тижнів. Друга група (n=25) – новонароджені дуже низької маси тіла (1297,1±112,6 г, довжина – 38,4±1,32 см) 30-34 тижнів гестації, третю групу (n=38) склали новонароджені з низькою масою тіла (1859,1±118,1 г, довжина тіла – 42,8±0,9 см) 31-35 тижнів гестації.

Отримані дані оброблені за допомогою методу варіаційної статистики, а також непараметричного критерію Манна-Уїтні для рівняння двох незалежних ненормально розподілених вибірок.

### Результати дослідження

Аналіз перебігу вагітності показав, що у 82,1% (p≤0,05) матерів мало місце її ускладнений перебіг у вигляді загрози передчасних пологів у 64,3% (p≤0,05) обстежених, прееклампсія і гестоз вагіт-

ності визначався у 38,1%, відшарування плаценти у 30,9% жінок. Анемія вагітних зареєстрована у 21,4% породіль. 32,1% дітей народжені шляхом кесаревого розтину в зв'язку з наростанням тяжкості преєклампсії й появи ознак порушення життєдіяльності плоду, а також наявності важкої екстрагенітальної патології в жінок. 30,9% дітей народжені від другої та наступної вагітностей, від багатоплідної вагітності – 8,3% немовлят. За анамнестичним та інструментальними даними антенатальний дистрес плоду встановлений у 39,3% обстежених, що стало наслідком несприятливих умов внутрішньоутробного розвитку при обтяженому перебігу вагітності на тлі супутньої соматичної патології у 57,1% ( $p \leq 0,05$ ) матерів. Діагноз асфіксія встановлений у 30,9% недоношених. Терапію сурфактантом отримали 5 дітей першої групи з приводу важкого РДС.

У 9 (10,7%) ( $p < 0,05$ ) першої групи встановлено ГЗВАП у відповідності до критеріїв у розробленому

алгоритмі (рис. 1) [7]. До ранніх ускладнень (у перші 7 діб після народження), що свідчать про наявність ГЗВАП було віднесено: збільшення тяжкості РДС – у 4 (44,4%) пацієнтів, у 3 (33,3%) недоношених у перші дві доби після народження діагностовано внутрішньошлуночковий крововилив I-II ст., у 2 (22,2%) зареєстроване тривале геморагічне відділення з трахео-бранхіального дерева, у 5 (55,5%) – погане засвоєння ентерального харчування та підвищення ризику розвитку НЕК, у однієї дитини – зниження діурезу, у 3 (33,3%) обстежених – нестійкі показники насичення крові киснем. Під час аускультації серця вислуховувався систолічний шум в II-III міжребер'ї зліва від грудини – у 4 (44,4%) недоношених, інтенсивність якого залежала від динаміки РДС та середнього тиску у легеневій артерії.

При ультразвуковому дослідженні серця встановлені морфологічні зміни камер серця та порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки, що представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

### Ехокардіографічні показники у недоношених новонароджених з гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою

Ознаки	Кількість обстежених (n=9)
Дилатація порожнини лівого шлуночка помірною гіпертрофією стінки та міжшлуночкової перетинки у апікальній частині	77,8±17,6% ( $p \leq 0,05$ ; 1/3 < 0,05)
Дилатація порожнини правого шлуночка	70,0±16,2% ( $p \leq 0,05$ ; 1/3 < 0,05)
Дилатація порожнини лівого передсердя	100% ( $p \leq 0,05$ ; 1/3 < 0,05)
Регургітація I-II ст. на трикуспідальном та пульмональному клапанах	65,0±16,8% ( $p \leq 0,05$ ; 1/3 < 0,05)
Підвищення середнього тиску в ЛА	77,8±17,6% ( $p \leq 0,05$ ; 1/3 < 0,05)
Підвищення скорочувальної здатності міокарда	10,0±10,0%
Зниження скорочувальної здатності міокарда	22,2±14,6%

**Примітка:**  $p \leq 0,05$ ; 1/3 < 0,05 – вірогідність відзнак між групами.

У 100% обстежених встановлено функціонування фетальних комунікацій: діаметр відкритого овального отвору у дітей першої групи складав 2,7±0,5 мм, другої та третьої груп – 3,5±0,3 мм; діаметр ВАП (по потоку у стовбурі ЛА) у першій групі – 2,5±0,8 мм, у другій – 2,4±0,6 мм, у третій групі – 2,2±0,4 мм.

У всіх новонароджених, яким встановлено діагноз гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки зареєстровано порушення діастолічної функції лівого та правого шлуночків серця за типом уповільненої релаксації. Гіперкінетичний варіант центральної гемодинаміки виявлено у 44,4% новонароджених дітей, еукінетичний – у 33,3% обстежених та гіпокінетичний – у 22,2% немовлят, які знаходилися у важкому стані з клінічними ознаками ускладнень ГЗВАП.

Наявність ВАП (її діаметр) та тривалість функціонування має відбиток на типі режиму гемодинаміки, про що свідчить зворотній кореляційний зв'язок із систолічним індексом ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ) та ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$  відповідно).

Хірургічне лікування ГЗВАП було проведено шістьом новонародженим з 7 по 18 сутки життя, у трьох пацієнтів сталася спонтанна облітерація протоки.

Резюмуючи все вище зауважеже можна відзна-

чити основну тенденцію в терапії ГЗВАП – закриття протоки якомога раніше і, за можливості, до появи ускладнень. Загальноприйнята думка щодо оптимального терміну закриття ГЗВАП на другому тижні життя у недоношених новонароджених: на нашу думку, це питання повинно вирішуватися індивідуально на користь більш раннього її закриття. Рішення про необхідність та строк хірургічного лікування (перев'язка) ГЗВАП повинно прийматися індивідуально на основі клінічного та ультразвукового обстеження серця новонародженого.

### Висновки

Критерії клінічної та інструментальної діагностики гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки є необхідним впровадити у план обстеження недоношених новонароджених з вагою менше 1500 грамів.

Основними клінічними проявами гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки слід вважати: залежність від кисню, збільшення тяжкості респіраторного дистрес-синдрому, погане засвоєння ентерального харчування, наявність неврологічної симптоматики на тлі внутрішньошлуночкових крововиливів.

Частота ГЗФАП обернено пропорційна строку гестації, частіше зустрічається у недоношених з екстремально низькою масою тіла. Морфологічні зміни камер серця та клінічне погіршення стану новонародженого свідчить про необхідність вирішення питання хірургічної корекції ГЗВАП.

Розроблений алгоритм діагностики та спосте-

реження новонароджених з ВАП може бути використаний у практичній охороні здоров'я.

#### Перспективи подальших досліджень

Вважаємо доцільним проводити подальші дослідження з метою вдосконалення показань до раннього закриття гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки.

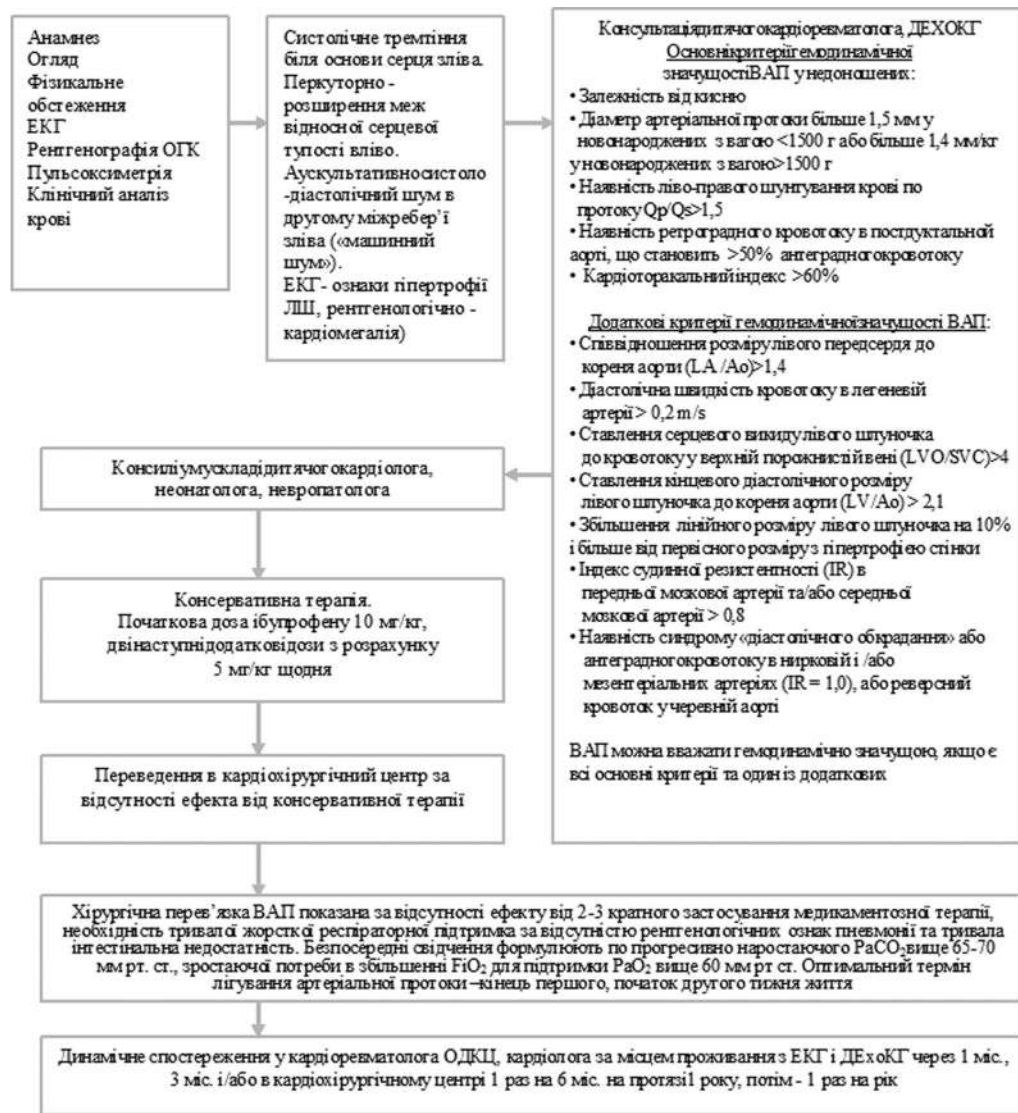


Рис.1. Алгоритм діагностики та ведення новонароджених з ВАП

#### Література

1. Shannon E.G. Hamrick Ductus Arteriosus of the Preterm Infant // Shannon E.G. Hamrick, Georg Hansmann // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125, № 5. – P. 1020-1030.
2. Протокол ведення недоношених дітей з гемодинамічно значимим функціонуючим артеріальним протоком; под. ред. Н.Н. Володина, Е.Н. Байбаріної. – М., 2010. – 29 с.
3. Ефремов С.О. Открытый артериальный проток у недоношенных детей: тактика ведения и показания к хирургическому лечению: автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук / С.О. Ефремов. – М., 2010. – 25 с.
4. Arun Sasi Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants / Arun Sasi, Ashok Deorari. – Indian. Pediatrics. – 2011. – V. 48. – P. 301-308.
5. Joseph W. Kaempff Permissive tolerance of the patent ductus arteriosus may increase the risk of Chronic Lung Disease / Joseph W. Kaempff, Robert Huston, Ying Xing Wu [et al.] // Research and Reports in Neonatology. – 2013. – Vol. 3. – P. 5-10.
6. Современные представления об открытом артериальном протоке у новорожденных / Д.С.Крючко, А.Г. Антонов, А.А. Ленюшкина [и др.]. – Педиатрия. – 2011. – Т.90, № 1. – С. 130-136.
7. Діагностика та моніторинг вроджених вад серця у новонароджених: навч. посіб. / [Волосовець О.П., Сенаторова Г.С., Гончарь М.О., Бойченко А.Д.]. – Харків, 2013. – 108 с.

**КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ  
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО  
ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА  
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

*А.Д.Бойченко, М.А.Гончарь,  
И.Ю.Кондратова, А.В.Сенаторова*

**Харьковский национальный  
медицинский университет,  
Региональный перинатальный центр  
(г. Харьков, Украина)**

**Резюме.** В статье представлены результаты клинического и доплерэхокардиографического наблюдения за недоношенными новорожденными, что реализовано в алгоритме диагностики гемодинамически значимого открытого артериального протока.

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, неонатальный период.

**CRITERIA OF THE DIAGNOSIS  
OF HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT  
PATENT DUCTUS ARTERIOSUS  
IN PRETERM INFANTS**

*A.D.Boychenko, M.A.Gonchar,  
I.Yu.Kondratova, A.V.Senatorova*

**Kharkiv National  
Medical University,  
Regional Perinatal Center  
(Kharkiv, Ukraine)**

**Summary.** The article presents the results of a clinical and Doppler ultrasound observation of preterm infants, which is implemented in the diagnostic algorithm of hemodynamically significant patent ductus arteriosus.

**Keywords:** preterm infants, hemodynamically significant patent ductus arteriosus, neonatal period.

УДК: 616.2-053.3/4-07

КАТАМНЕЗ ДІТЕЙ  
З ВНУТРІШНЬОУТРОБНИМИ  
ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

І.І.Редько

ДЗ «Запорізька медична академія  
післядипломної освіти МОЗ України»  
(м. Запоріжжя, Україна)**Ключові слова:** діти, новонароджені, вроджені вірусні інфекції, стан здоров'я.**Резюме.** Вивчено стан здоров'я у доношених та недоношених новонароджених з вродженими вірусними інфекціями до 3-х років постнатального розвитку. Показники стану здоров'я як доношених, так і недоношених дітей з вродженими вірусними інфекціями залежать від своєчасного диспансерного спостереження. Встановлено, що у недоношених дітей показники стану здоров'я, темпи психомоторного та мовного розвитку відрізняються від відповідних показників доношених дітей. В етіологічній структурі перинатальних уражень ЦНС важлива роль належить асоціаціям вірусів, серед яких провідне місце займають ентеровіруси, віруси грипу в сполученні з цитомегаловірусом, вірусом простого герпеса, що потребує своєчасної профілактики та лікування цих інфекцій у вагітних та новонароджених. Виявлені патологічні зміни у соматичному та неврологічному статусі дітей з вродженими вірусними інфекціями зумовлюють необхідність комплексного диспансерного нагляду терміном не менше одного року з проведенням лікувально-реабілітаційних заходів в повному обсязі.**Вступ**

Однією з найбільш важливих проблем сучасної перинатології є прогресуючий зріст внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) плоду та новонародженого (НН). Внутрішньоутробне інфікування позначається на стані дитини не тільки у періоді новонародженості, але й на першому році життя і у наступні періоди дитинства, викликаючи ту чи іншу патологію [1, 6-7].

Серед збудників ВУІ одне з перших місць належить вірусним інфекціям. Широка розповсюдженість вірусних інфекцій у вагітних жінок визначає зріст частоти ВУІ плоду, коли не проводиться профілактика та лікування інфекцій у вагітної або несвоєчасний діагноз призводить до неадекватної терапії з формуванням персистуючої або латентної інфекції [2, 4-5]. Відомо, що респіраторні віруси під час вагітності створюють умови для активації персистуючих або хронічних герпетичних інфекцій, що збільшують вірогідність внутрішньоутробного інфікування плоду. Найбільш потенційну небезпеку для плода та НН становлять герпес-віруси, а також респіраторні віруси: грипу, парагрипу, аденовірус, респіраторно-синцитіальний та ентеровірус, з якими зв'язують не тільки перинатальну смертність, але й розвиток респіраторного дистрес-синдрому, гастроінтестинальних, метаболічних порушень, анемії, перинатальних ушкоджень ЦНС, кардіореспіраторних розладів, гнійно-септичних інфекцій [1-3].

**Метою даного дослідження** було встановлення факторів перинатального ризику внутрішньоутробного вірусного інфікування плоду та НН і оцінка стану здоров'я НН з вродженими вірусними інфекціями (ВВІ) у наступні періоди постна-

тального розвитку.

**Матеріали та методи дослідження**

Для рішення поставленої задачі у дослідженні включено 834 пари «мати та їх хворі новонароджені» з підозрою на ВУІ, які перебували на лікуванні у відділеннях реанімації та патології новонароджених. Для верифікації діагнозу ВУІ обстеження НН та їх матерів було проведено протягом перших 3-х діб після народження дитини із застосуванням методів загальноклінічного та спеціального досліджень.

Специфічну діагностику грипу, парагрипу, аденовірусної, респіраторно-синцитіальної інфекції та ентеровірусної інфекції здійснювали за допомогою методу прямої імунофлюоресценції, імунохроматографічного аналізу, методу парних сироваток та модифікованої реакції зв'язування комплекменту. Обстеження на герпетичні інфекції групи TORCH (ЦМВ, ВПГ) проведено методом імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Матеріалом для обстеження служила пуповинна та периферійна кров, мазки-зішкріби з носоглотки, фекалії, сеча.

Проспективне спостереження за 100 дітьми проводили з періоду новонародженості протягом перших трьох років життя. Стан здоров'я оцінювали комплексно на підставі аналізу показників соматичного та неврологічного статусів, даних фізичного та психомоторного розвитку, характеру та частоти захворювань, які були перенесені, імунологічного статусу.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з обчисленням параметричних та непараметричних критеріїв з використанням пакету програм «Statistica 6,0» для персональних



комп'ютерів.

### Результати досліджень та їх обговорення

Серед загальної кількості обстежених ВУІ верифіковані у 708 (84,9%) хворих НН. Предметом поглибленого дослідження стала група з 224 хворих НН із ВВІ (31,6%), серед яких доношених – 132 (58,9%), недоношених – 92 (41,1%); хлопчиків – 139 (62,0%) та дівчаток – 85 (38,0%). Контрольну групу склали 30 здорових НН.

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

При вивченні анамнезу встановлено, що обтяжений акушерський анамнез виявлений у 59,3% жінок (непліддя, викидні, медичні аборти, рубець на матці), обтяжений гінекологічний анамнез – у 68% та екстрагенітальна патологія – у 74% з перевагою хронічних специфічних інфекцій групи TORCH. Аналіз перебігу антенатального періоду показав, що у всіх випадках (100%) спостерігався обтяжений перебіг даної вагітності (загрози переривання, плацентарна дисфункція, гостре респіраторне захворювання, реактивація хронічних уrogenітальних інфекцій). Ускладнений перебіг пологів спостерігався у 57,5% випадків. Пологи природнім шляхом спостерігалися у 80,7%, у 19,3% - шляхом кесарева розтину.

На підставі гістологічного дослідження встановлені зміни послідів у вигляді порушень матково-плацентарного кровообігу у більшості випадків – 83,3%, які були пов'язані із захворюванням жінки ГРВІ в останні місяці вагітності або перед пологами. Виявлені запальні зміни в послідах у 48% випадків супроводжувалися порушенням плацентарного кровообігу та розвитком внутріш-

ньоутробної гіпоксії у плода та асфіксії у НН, що підтверджують клінічні спостереження.

Встановлено, що основними клінічними формами ВВІ були: генералізована (4,5%), церебральна (5,4%), вісцеральна (74,0%), локалізована (5,4%) і субклінічна (10,7%). Найбільш несприятливий перебіг захворювання відзначено при вірусно-бактеріальних та мікст-вірусно-TORCH-інфекціях у недоношених НН.

Після виписки зі стаціонару у подальшому, протягом 3-х років, проводили проспективне спостереження за станом здоров'я 50 доношених та 50 недоношених дітей з ВВІ, аналізуючи показники їх захворюваності, оцінюючи рівень фізичного та психомоторного розвитку. Проводилося імунологічне та вірусологічне обстеження в процесі спостереження.

Результати комплексного аналізу стану здоров'я дітей у періоді раннього постнатального розвитку показали відмінності в об'єктивному статусі дітей, які знаходилися на диспансерному обліку в дитячій поліклініці із своєчасним проведенням необхідних реабілітаційних заходів (основна група) та дітей, які на етапі дитячої поліклініки не спостерігалися та своєчасно не отримували необхідний об'єм реабілітаційних заходів при диспансерному спостереженні (група порівняння). Реабілітаційні заходи включали, крім раціонального режиму дня та раціонального харчування, спостереження невролога та лікування неврологічних порушень, масаж з гімнастикою, фізіопроцедури, загортовуючі процедури, санацію вогнищ інфекції верхніх дихальних шляхів та за показаннями – імунологічне обстеження та імунокоригуюча терапія.

При катamnестичному спостереженні також виявлено відмінності у соматичному та неврологічному статусі доношених та недоношених НН. При спостереженні за доношеними дітьми в катamnезі було відзначено підвищену загальну захворюваність, підвищений інфекційний індекс уже протягом першого року життя серед дітей групи порівняння зі статистично значущою різницею з показниками основної групи (табл. 1).

Таблиця 1

Загальна захворюваність протягом 1-го року життя серед доношених дітей з вродженими вірусними інфекціями залежно від проведеної терапії, абс. ч., %

Нозологічна форма	Основна група n = 25		Група порівняння n = 25	
Інфекційний індекс	0,9		2,3*	
Інфекції сечовивідних шляхів	2	8,0	6	24,0
Дисбактеріоз	9	36,0	13	52,0
Алергічні дерматити	3	12,0	18	72,0***
Стоматит	0	0	9	36,0***
Кардіопатія	5	20,0	22	80,0***
Анемія	2	8,0	18	72,0***
Гостра кишкова інфекція	-	0	7	28,0**
Функціональні диспепсії	2	8,0	6	24,0
Наслідки перинатальних уражень ЦНС	9	36,0	18	72,0**
Рахіт	4	16,0	22	88,0***
Вторинні імунодефіцитні стани	0	0	11	44,0***

Примітка. \*\* – статистично значуща різниця з показниками основної групи ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – статистично значуща різниця з показниками основної групи ( $p < 0,001$ )

При цьому в структурі загальної захворюваності у дітей групи порівняння на першому році життя переважали захворювання органів дихання, алергічні дерматити, токсико-гіпоксичні кардіопатії, фонові захворювання (анемія, рахіт) та зберігалися

ознаки перинатальних уражень ЦНС у вигляді синдромів рухових порушень, гіпертензійного синдрому та підвищеної збудливості зі статистично значущою різницею з показниками основної групи ( $p < 0,05$ ). Захворюваність на ГРВІ подана в табл. 2.

Таблиця 2

**Частота захворюваності на ГРВІ протягом першого року життя серед доношених дітей із вродженими респіраторними вірусними інфекціями залежн від проведеної терапії,  $M \pm m$**

Нозологічна форма	Основна група n = 25	Група порівняння n = 25
ГРВІ	2,2±0,3	3,8±0,4**
Обструктивний бронхіт	0,67±0,22	1,58±0,35*

**Примітка.** \*\* – статистично значуща різниця з показниками основної групи ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – статистично значуща різниця з показниками основної групи ( $p < 0,001$ ).

На 2-му та 3-му році життя в структурі загальної захворюваності в дітей групи порівняння найбільш часто зустрічалися епізоди ГРВІ (більше 5 разів на рік), що переважно було пов'язано з початком відвідування дитячих дошкільних закладів та формуванням вторинних імунодефіцитних станів у дітей групи порівняння. Також найбільш часто зустрічалися атопічний дерматит, функціональні порушення шлунково-кишкового тракту та інфекції сечових шляхів у дітей групи порівнян-

ня. При цьому показники фізичного розвитку в дітей обох груп знаходилися у межах вікової норми.

Оцінка психомоторного розвитку дітей на 2-му та 3-му році життя дозволила виявити в обох групах, як наслідки перинатальних уражень ЦНС, затримку темпу мовного розвитку та формування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю.

Катамнестичні спостереження за недоношеними дітьми виявили різницю в структурі загальної захворюваності порівняно з доношеними (табл. 3).

Таблиця 3

**Загальна захворюваність протягом 1-го року життя серед недоношених дітей із вродженими респіраторними вірусними інфекціями залежно від проведеної терапії, абс. ч., %**

Нозологічна форма	Основна група n = 25		Група порівняння n = 25	
Інфекційний індекс	1,2		3,2*	
Наслідки перинатальних уражень ЦНС	12	48,0	23	92,0***
Вроджені аномалії розвитку	2	8,0	9	36,0*
Бронхолегенева дисплазія	0	0	4	16,0*
Функціональна кардіопатія	10	40,0	13	52,0
Анемія недоношених	6	24,0	14	56,0*
Вроджена апластична анемія	0	0	1	4,0
Алергічні дерматити	8	32,0	16	64,0*
Рахіт	22	88,0	25	100,0
Дисбактеріоз	15	60,0	24	96,0*
Імунодефіцитні стани	4	16,0	16	64,0***
Затримка фізичного розвитку	5	20,0	12	48,0*

**Примітка.** \* – статистично значуща різниця з показниками основної групи ( $p < 0,05$ );

\*\*\* – статистично значуща різниця з показниками основної групи ( $p < 0,001$ ).

При спостереженні за недоношеними НН в катамнезі було відзначено як підвищену загальну захворюваність, так і підвищений інфекційний індекс в обох групах і на 1-му, і на 2-му та 3-му роках життя. Захворюваність на ГРВІ подано в табл. 4.

У структурі загальної захворюваності дітей на першому році життя переважали неврологічні порушення у вигляді гідроцефального та гіпертензійного синдромів та рухових порушень, дисбактеріози, імунодефіцитні стани, фонові захворювання (анемія, рахіт) та затримка фізичного розвитку зі статистично значущою різницею з по-

казниками основної групи. Відзначено, що коли в неонатальному періоді провідними неврологічними синдромами були нервово-рефлекторна збудженість та вегето-вісцеральні порушення, то в наступні місяці 1-го року життя понад 60 % дітей мали неврологічні порушення у вигляді синдрому рухових порушень, затримку моторного розвитку в сполученні із запізненням редукції фізіологічного м'язового тону. При УЗД головного мозку в 77 % випадків виявляли гідроцефальний синдром, особливо у дітей із мікст-респіраторно-вірусно-TORCH-інфекціями. Діти групи порів-

няння, які взагалі не отримували або отримували несвоєчасно повторні курси реабілітації (нейро-метаболіти, масаж, фізіолікування), спрямовані на нормалізацію метаболічних процесів ЦНС, м'язового тону та розвиток моторних навичок, відставали у моторному розвитку: запізнавалися терміни своєчасного утримання голови на 1-2-му місяцях, навички перевертання зі спини на бік та на живіт з'являлися лише на 5-му, здатність само-

стійно сидати – на 9-му місяці життя. Зазначені порушення моторної сфери в усіх дітей основної групи нівелювалися до кінця 1-го року життя, тоді як у дітей групи порівняння – тільки в половини з них. У 4 дітей групи порівняння до кінця 1-го року діагностовано гідроцефалію, яка сформувалася після перенесених мікст-вірусно-TORCH-інфекцій (сполучення цитомегаловірусу або вірусу простого герпесу з ентеровірусом).

Таблиця 4

**Частота захворюваності на ГРВІ протягом першого року життя серед недоношених дітей із вродженими респіраторними вірусними інфекціями залежно від проведеної терапії, М ± m**

Нозологічна форма	Основна група n = 25	Група порівняння n = 25
ГРВІ	2,3±0,3	3,9±0,3***
Обструктивний бронхіт	1,08±0,28	2,1±0,2**

**П р и м і т к а.** \*\* – статистично значуща різниця з показниками основної групи ( $p < 0,01$ );

\*\*\* – статистично значуща різниця з показниками основної групи ( $p < 0,001$ ).

В обох групах спостерігалася затримка фізичного розвитку протягом 1-го року життя, але в дітей основної групи показники фізичного розвитку досягли своїх вікових норм до кінця 1-го року. Серед недоношених дітей спостерігали вроджені вади з боку серця (вади серця) та сечовивідних шляхів (гідронефроз, крипторхізм). У всіх дітей з вродженими вадами розвитку виявлено ентеровірусну інфекцію, що сполучалася з цитомегаловірусним, герпетичним ураженням. Протягом усього періоду спостереження в обох групах спостерігалися часті ГРВІ, які мали бактеріальні ускладнення у групі порівняння у вигляді гострих отитів, трахеобронхітів, тонзилітів, формування імунодефіцитних станів, у дітей із бронхолегеневою дисплазією – повторні епізоди обструктивних бронхітів.

На 2-му році життя в структурі загальної захворюваності переважали атопічні дерматити та дисбактеріози. Оцінка психомоторного розвитку

дозволила виявити в кожній 2-ої дитини у групі порівняння та в кожній 4-ої дитини основної групи затримку темпів мовного розвитку в поєднанні з порушенням формування дрібної моторики. На 3-му році життя серед дітей групи порівняння в більшості відмічалася затримка мовного розвитку у вигляді дислалії, пізнього формування фразової мови та недостатній словарний запас. У більшості випадків затримка мовного розвитку поєднувалася з порушенням дрібної моторики. У частини дітей відзначали неврозоподібні стани, епілептичний синдром, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю. Фізичний розвиток дітей на 2-3-му роках життя в цілому відповідав віковим нормам.

При імунологічному обстеженні доношених та недоношених дітей в динаміці виявлено, що у дітей, які отримували препарати для імунокорекції при лікуванні ВВІ, спостерігали позитивну динаміку імунологічних показників (табл. 5).

Таблиця 5

**Динаміка імунологічних показників у дітей з вродженими вірусними інфекціями в залежності від проведення імунореабілітації**

Показник	Вік дітей					
	1-2 міс.		6 міс.		12 міс.	
	без імунореа-білітації	з імунореа-білітацією	без імунореа-білітації	з імунореа-білітацією	без імунореа-білітації	з імунореа-білітацією
CD3+, %	60,9	61,0	59,1	62,4	61,6	64,4*
CD4+, %	37,2	38,1	38,4	41,7	38,5	42,6**
CD8+, %	23,4	23,6	23,6	26,1	26,1	28,89
CD4+/CD8+, %	1,3	1,4	1,5	1,6	1,4	1,5
CD16+, %	19,0	21,5	20,8	24,6	18,4	25,8
CD25+, %	22,8	22,5	23,0	24,65	24,3	25,83
CD19+, %	21,2	23,25	21,2	24,7	23,7	25,6
IgG, г/л	3,7	4,3	3,6	4,3	4,08	5,54**
IgA, г/л	0,2	0,23	0,23	0,29	0,3	0,37
IgM, г/л	0,4	0,43	0,48	0,5	1,05	0,9
ФЧН, %	5,04	5,08	5,04	5,6	5,2	5,8
ФІН, %	60,0	62,06	61,6	63,5	63,8	67,06* **
ІЗФ, %	0,83	0,98	1,05	1,11	1,0	1,2**
НСТ-тест (сп), %	20,6	22,6	24,9	22,9	27,9	26,1

\* - достовірна динаміка в порівнянні з першим дослідженням ( $p < 0,05$ );

\*\* - достовірна різниця з групою порівняння в 1 міс.

Дітям з ВВІ, у яких при обстеженні у віці 1-2 місяці життя в імунограмі виявлялися дефекти Т-клітинної ланки імунітету, зниження показників гуморальної ланки імунної відповіді, що супроводжувалося на протязі першого року життя частими епізодами ГРВІ з розвитком різних бактеріальних ускладнень, а також виражені порушення мікробіоценозу кишечника, призначали препарати для імунокорекції.

### Висновки

1. Основними факторами перинатального ризику для внутрішньоутробного вірусного інфікування плода і новонародженого є наявність гострих респіраторних вірусних інфекцій у вагітних, загроза переривання вагітності, дострокові пологи, анемія, плацентарна дисфункція, прееклампсія. Результати гістологічного дослідження дають підставу прогно-

зувати тяжкість перебігу ВВІ у новонароджених.

2. У недоношених новонароджених з вродженими вірусними інфекціями показники стану здоров'я, темпи психомоторного та мовного розвитку в ранньому дитячому віці відрізняються від відповідних показників у доношених дітей.

3. В етіологічній структурі перинатальних уражень ЦНС, вроджених вад розвитку важлива роль належить асоціаціям вірусів, серед яких провідне значення мають герпес-віруси, ентеровіруси та в структурі рецидивуючих уражень дихальних шляхів важлива роль належить мікст-асоціаціям респіраторних вірусів з герпес-вірусами.

4. Виявлені патологічні зміни у соматичному та імунному статусі дітей з ВВІ зумовлюють необхідність диспансерного нагляду не менш одного року з проведенням лікувально-реабілітаційних заходів.

### Література

1. Долгушина Н.В. Вирусные инфекции у беременных: руков. для врачей / Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария – М.: «Триада-Х», 2009. – 144 с.
2. Знаменська Т. К. Лікування герпесвірусних інфекцій (цитомегаловірусної, неонатального герпесу) у дітей першого року життя із застосуванням препарату Флавозід / Т. К. Знаменська, А. О. Писарев // Здоров'я жінки. – 2009. - № 4 (40). – С. 204-205.
3. Євтушенко О.І. Ентеровіруси в антенатальному періоді / О.І. Євтушенко // Перинатологія і педіатрія. – 2005. – № 4. – С. 29-32.
4. Инфекции в акушерстве и гинекологии; под ред. О.В.Макарова, В.А.Алешкина, Т.Н.Савченко. – [2-е изд.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 263-279.
5. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий для новорожденных от матерей с герпесвирусной инфекцией / Т.К.Знаменская, А.И.Жданович, А.А.Писарев [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 1 (31). – С. 97-106.
6. Нові підходи до лікування внутрішньоутробної інфекції у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями / Т. К. Знаменська, Л. І. Шевченко, О. А. Лощак [та інш.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – Т. III, № 2 (8). – С. 101-106.
7. Писарев А.А. Развитие детей с внутриутробным инфицированием герпесвирусной инфекцией в течение первого года жизни / А.А.Писарев // Вестник хирургии Армении им. Г.С.Тамазяна. – 2013. - № 4 (82). – С. 37-47.
8. Писарев А.О. Специфічні зміни центральної нервової системи новонароджених від матерів, інфікованих герпесвірусами / А.О.Писарев // Современная педиатрия. – 2013. – №5 (53). – С. 70-74.
9. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей / М.Ю.Корнева, Н.А.Коровина, А.Л.Заплатников [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. - № 2. – С. 48-52.

### КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

*И.И.Редько*

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»  
(г. Запорожье, Украина)

**Резюме.** Изучено состояние здоровья у доношенных и недоношенных новорожденных с врожденными вирусными инфекциями до 3-х лет постнатального развития. Установлено, что у недоношенных детей показатели состояния здоровья, темпы психомоторного и речевого развития отличаются от соответствующих показателей доношенных детей и требуют своевременного проведения лечебно-реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** дети, новорожденные, врожденные вирусные инфекции, состояние здоровья.

### FOLLOW-UP IN CHILDRENS WITH INTRAUTERINE VIRAL INFECTIONS

*I.I.Redko*

SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education HM of Ukraine»  
(Zaporizhzhya, Ukraine)

**Summary.** The health status in term and premature newborns with intrauterine viral infections up to 3 years of postnatal development was studied. Indices of health state in premature newborns, rates of psychomotor and speech development differ from corresponding indices of term infants and demand of timely treatment-rehabilitation measures.

**Keywords:** infants, newborns, intrauterine viral infections, health state.

УДК: 616.23/.24.–007.17–092.–07–053.31:575.174.015.3

Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова,  
О.В. Омельченко, О.Л. ОнікієнкоХарківський національний медичний університет  
(м. Харків, Україна)РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ  
МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-1  
(1607INSG) В ФОРМУВАННІ  
БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ  
У НОВОНАРОДЖЕНИХ**Ключові слова:** діти, бронхолегенева дисплазія,  
спадкові фактори поліморфізм гену ММП-1.**Резюме.** На формування бронхолегеневої дисплазії (БЛД) середовищні (0,54) та спадкові (0,46) фактори впливають рівноцінно, що обумовлює необхідність вивчення поліморфізму генів та їх регуляторної функції для можливості прогнозування цього хронічного захворювання протягом вагітності та в новонароджених. Поліморфізм гену ММП-1 (1607insG) впливає на схильність індивідуума до БЛД ( $KW=N(n=58)=18,85$ ;  $p = 0,0001$ ). Для дітей з БЛД характерно переважання домінантних гомозигот (AA) та гетерозигот (Aa) по інсерції гуаніну в 1607 положенні ( $p < 0,001$ ), що ймовірно, було підґрунтям до підвищеної експресії ММП-1, притаманної дітям з БЛД. Визначена висока ймовірність менделєвського, полігенного наслідування схильності до БЛД, що підтверджується помірним порушенням рівняння Харді-Вайнберга.**Вступ**

Питання високого рівня клінічної варіативності щодо бронхолегеневої дисплазії (БЛД) серед індивідуумів в популяції, які мають однаковий гестаційний вік і помірний ятрогенний вплив під час реанімації досі не вирішене [8]. Це ініціює дослідження ролі генетичних факторів та впливу поліморфізму тригерних генів в етіології даного захворювання [1,2,3,4,5]. У фізіологічному сенсі на етапі розвитку та при сформованій БЛД особливість ремоделювання легень і судин є атрибутом клітинних та позаклітинних регуляторних процесів, які забезпечуються молекулярними індукторами, регуляторами та сигнальними системами, що детермінують процеси кардіо-респіраторного ремоделювання. Клітинна та/або внутрішньоклітинна експресія цитокінів-індукторів, а також рівень презентації специфічних рецепторів визначається тонкими генетичними механізмами [2,3,5]. Вивчення цих механізмів важливе для запобігання гальмування росту та фіброзування легеневої тканини [7].

Розвиток БЛД залежить від поєданого впливу декількох факторів, які обумовлюють пневмофіброз та гальмування онтогенезу легень. В якості тригерного гену пригнічення онтогенезу легень та пневмофіброзу нами обраний ген матриксної металопротеїнази-1 [1,4,6]. Патогенетичну роль ММП-1 в розвитку БЛД доведено в попередніх дослідженнях [9]. ММП-1 сьогодні розглядається як особлива форма біологічного контролю при БЛД, займає центральне місце в реалізації різноманітних біохімічних процесів та швидкої фізіологічної відповіді на умови, що змінюються.

**Мета роботи** - удосконалення діагностики формування бронхолегеневої дисплазії шляхом визначення ролі генетичних та середовищних факторів у

формуванні бронхолегеневої дисплазії у новонароджених.

**Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проводилося на кафедрі педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (зав. кафедри - Г.С.Сенаторова) у Обласному центрі діагностики та лікування БЛД у дітей Харківської обласної дитячої лікарні (головний лікар - Г.Р.Муратов). Під спостереженням знаходилися 60 близнюків/ 30 пар ( $24,1 \pm 2,7\%$ ): 54 пацієнти ( $90,0 \pm 3,9\%$ ) з діагнозом БЛД (основна група) та 6 спостережених ( $10,0 \pm 3,9\%$ ), що народилися недоношеними, мали респіраторні розлади, але в яких не сформувалася БЛД (група порівняння). Діагноз БЛД був встановлений згідно міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду (шифр P27.0). Всі 6 близнюків групи порівняння були із пар, де одна дитина хворіла на БЛД. Для оцінки відносної ролі спадкових та середовищних факторів використовували близнюковий метод. Визначали парну конкордантність, обчислювалась частка спадковості в формуванні БЛД за формулою Хольцингера, оцінювалась роль середовищних факторів.

Поліморфізм гену матриксної металопротеїнази-1 визначався полімеразною ланцюговою реакцією діагностичними наборами «SNP-експрес» виробництва НПФ «Літех», методом алельної дискримінації. За допомогою реагенту «ДНК-ЕКСПРЕС» відділялась ДНК із букального епітелію. Розраховувались частоти алелей та частоти алельних сполучень та їх співвідношення рівновазі Харді – Вайнберга по критерію  $\chi^2$ .

Детекція поліморфізму проводилась методом горизонтального електрофорезу [12]. Статистична обробка даних здійснювалась за допомогою про-

грами «Statistica-6».

### Результати та їх обговорення

Розподіл обстежених за статтю та зиготністю

представлено в табл.1. Виявлена різниця в групах тільки серед монозиготних близнюків жіночої статі ( $p < 0,05$ ), що з нашої точки зору потребує подальших досліджень.

Таблиця 1

Розподіл близнюків за статтю, зиготністю  
(основна група та група порівняння)

	Основна група n=54		Група порівняння n=6		р о.г.-г.п.
	абс.	M±m%	абс.	M±m%	
Монозиготні близнюки:					
• діти чоловічої статі	10	18,5±5,3%	1	16,6±16,6%	0,823
• діти жіночої статі	12	22,2±5,7%	0	-	0,039 <sup>1</sup>
Загалом:	22	30,1±6,7%	1	16,6±16,6%	0,317
Дизиготні близнюки:					
• діти чоловічої статі	18	33,3±6,4%	1	16,6±16,6%	0,913
• діти жіночої статі	14	25,9±6,0%	4	66,6±21,1%	0,213
Загалом:	32	59,1±6,4%	5	83,2±25,7%	0,754

**Примітка:** різниці достовірні ( $\chi^2 - p < 0,05$ ).

Вагомий відсоток близнюків у генеральній сукупності (24,1±2,7%) дозволив використати близнюковий метод для оцінки спадковості за БЛД, який включає вивчення закономірностей можливого наслідування патології в парах моно- та дизиготних близнюків. Метод базується на високій частоті конкордантності за ознаками в монозиготний парях. Зіставлення парної конкордантності за даною ознакою у генетично ідентичних монозиготних та дизиготних близнюків дає можливість об'єктивно судити про роль генотипу в формуванні БЛД.

Парна конкордантність за БЛД складала 0,8, що свідчить за вагомість спадкового впливу на розвиток захворювання (формула 1).

$$C = c / (c+d) = 24 / (24+6) = 0,8 \quad (1)$$

Де, C- парна конкордантність; c та d – кількість конкордантних та дискордантних пар.

24 пари (80±7,4%) були конкордантні за БЛД, 6 пар (20±7,4%) – дискордантні. Конкордантних пар по формуванню БЛД було достовірно більше ( $p < 0,0001$ ), що свідчило про можливий вплив спадкових факторів на формування захворювання.

Виявлено, що із 16 пар монозиготних близнюків 9 пар були конкордантні за БЛД у неонатальному періоді (парна конкордантність – 0,562). Із 10 пар дизиготних близнюків 7 пар – конкордантні за БЛД (парна конкордантність – 0,7).

Частка спадковості (0,46) за формулою Хольцингера знаходилась в інтервалі від 0,3 до 0,7, а частка впливу факторів середовища складала 0,54, що свідчило за рівну роль спадкових і середовищних факторів у формуванні БЛД (формули 2; 3).

$$H = (CMz - CDz) / 1 - CDz = (0,625 - 0,7) / 1 - 0,7 = 0,46 \quad (2)$$

де, H – частка впливу спадковості на розвиток БЛД;

CMz, CDz – парна конкордантність монозиготних та дизиготних пар.

$$E = 1 - H = 1 - 0,46 = 0,54 \quad (3)$$

де, E – частка впливу факторів середовища; H – частка впливу спадковості на розвиток БЛД.

У ході дослідження доведено рівноцінний вплив середовищних та генетичних факторів на формування БЛД, що диктує необхідність вивчення алельних варіантів поліморфізму генів щодо можливості прогнозування цього хронічного захворювання під час вагітності та у новонароджених.

60 близнюків були обстежені на наявність тригерного поліморфізму (інерції) гену матричної метлопротеїнази-1. Поліморфізм гену ММП-1 (1607insG) впливав на схильність індивідууму до БЛД ( $KW = H(n=58) = 18,85$ ;  $p = 0,0001$ ). Частота зустральності алельних варіантів поліморфізму 1607insG гену ММП-1 в групах наведено в табл. 2.

Із даних табл. 2 видно, що в обстежених основної групи більш розповсюджена алель А (59,2±4,7%;  $p < 0,05$ ), у той час як алель а складала 40,7±4,7%. Виявлені достовірні різниці в частотах алельних сполучень із переважанням доміантних гомозигот (AA) у близнюків основної групи ( $p < 0,001$ ). Рецесивні гомозиготи (aa) по 1607insG гену ММП-1 частіше спостерігались в групі порівняння ( $p < 0,001$ ).

**Частота алелей та алельних сполучень поліморфізму гену (1607insG) ММП-1 у близнюків з БЛД (основна група) та близнюків, які народжені недоношеними, мали дихальні розлади в ранньому неонатальному періоді, але не сформували БЛД (група порівняння)**

Алелі та алельні сполучення	Основна група n=54		Група порівняння n=6		$\chi^2$ о.г-г.п.
	абс.	Частота алелі та алельних сполучень	абс.	Частота алелі та алельних сполучень	
Алелі:					
алель А	64	0,592	1	0,083	0,297 <sup>2</sup>
алель а	44	0,407	11	0,916	0,120 <sup>2</sup>
Загалом:	108	1,000	12	1,000	
Алельні сполучення:					
АА					
Аа	25	0,462	0	-	0,388 <sup>2</sup>
аа	14	0,259	1	0,166	0,016 <sup>1</sup>
	15	0,277	5	0,833	0,185 <sup>2</sup>
Загалом:	54	1,000	6	1,000	

**Примітка:** різниці достовірні ( $\chi^2$  –  $p < 0,01$ ;  $\chi^2$  –  $p < 0,001$ ).

Для оцінки відповідності даних щодо частоти зустріальності зигот у популяції дітей з БЛД проведено зі-

ставлення частот алельних варіантів, що спостерігалися й очікувалися за рівнянням Харді-Вайнберга (табл. 3).

**Таблиця 3**

**Частоти алельних сполучень поліморфізму гену (1607insG) ММП-1 у близнюків з БЛД (основна група; n=54)**

Алельні сполучення	Частота, що спостерігається		Частота, що очікується	$\chi^2$ спостерігається/ очікується
	абс.	частота		
АА	25	0,462	0,321	0,018 <sup>1</sup>
Аа	14	0,259	0,424	0,029 <sup>2</sup>
аа	15	0,277	0,255	0,007 <sup>1</sup>
	54	1,000	1,000	

**Примітка:** різниці не достовірні  $\chi^2$  –  $p > 0,05$ ; різниці достовірні  $\chi^2$  –  $p < 0,01$

У групі хворих на БЛД переважно частота алелей відповідала рівнянню Харді-Вайнберга. Достовірних різниць між спостереженою і очікуваною частотою за доміантними (АА) і рецесивними гомозиготами (аа) виявлено не було ( $\chi^2$  0,007-0,018;  $p > 0,05$ ). Проте визначені різниці в частоті гетерозиготної алелі Аа, яку спостерігали та очікували ( $\chi^2$  0,029;  $p < 0,01$ ). Гетерозиготний варіант алелі Аа зустрічався в 2 рази рідше, ніж очікувалось (0,259/0,424), що порушувало рівняння Харді-Вайнберга.

Помірне порушення рівняння Харді-Вайнберга за рахунок рідкості гетерозиготних алелей можуть бути обумовлено полігенним наслідуванням схильності до БЛД, зниженням життєздатності гетерозиготних носіїв, наявністю коморбідної патології, з тригерним впливом гену ММП-1 та популяційними відмінностями, що потребує подальших досліджень.

Отже, в ході дослідження виявлено переважання доміантних гомозигот (АА) та гетерозигот (Аа) по інсерції гуаніну у 1607 положенні у ді-

тей з БЛД ( $p < 0,001$ ) та доведений вплив поліморфізму гену ММП-1 (1607insG) на формування БЛД ( $KW=N(n=58)=18,85$ ;  $p = 0,0001$ ). Дані особливості ймовірно являлись підґрунтям до інтрацелюлярної, інтерстиціальної активації пневмофіброзу та підвищеної експресії ММП-1. Проте, нами визначена висока ймовірність менделевського, полігенного наслідування схильності до БЛД, що підтверджувалося помірним порушенням рівняння Харді-Вайнберга.

**Висновки:**

1. На формування БЛД середовищні (0,54) і спадкові (0,46) фактори мають рівноцінний вплив, що обумовлює необхідність вивчення поліморфізму генів та їх регуляторної функції щодо можливості прогнозування цього хронічного захворювання під час вагітності та у новонароджених.

2. Поліморфізм гену ММП-1 (1607insG) впливає на схильність індивідууму до БЛД.

3. Для дітей з БЛД характерне переважання до-

мінантних гомозигот (AA) та гетерозигот (Aa) по інсерції гуаніну у 1607 положенні у дітей з БЛД ( $p < 0,001$ ), що ймовірно, є підґрунтям до підвищеної експресії ММП-1, притаманної дітям з БЛД.

4. Визначена висока ймовірність неменделівського, полігенного наслідування схильності до БЛД, що підтверджується помірним порушенням рівняння Харді-Вайнберга.

#### Література

1. Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats / T. Van Haften, R. Byrne, S. Bonnet [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2009. – №180(11). – P. 1131-1142.
2. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. / H. Wang, K. R. St Julien, D. K. Stevenson [et al.] // Pediatrics. – 2013. – № 132. – P. 290.
3. Akogmalm A. Role of CXС chemokine receptor-2 in a murine of bronchopulmonary dysplasia / A. Akogmalm // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2012. – № 47(6). – P. 746-758.
4. Argandoña E.G. Harkaitz Bengoetxea Effects of Visual Experience on Vascular Endothelial Growth Factor Expression during the Postnatal Development of the Rat Visual Cortex [Електронний ресурс] / E.G. Argandoña, V. J. Lafuente // Cereb Cortex. – 2008. – №18(7) – P. 1630–1639. – Режим доступу до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals>.
5. Association between bronchopulmonary dysplasia and MBL2 and IL1-RN polymorphisms / B. C. Cakmak, S. Calkavur, F. Ozkinay [et al.] // Pediatrics International. – 2012. – № 54. – P. 863-868.
6. Augello A. The regulation of differentiation in mesenchymal stem cells / A. Augello, C. De Bari // Hum. Gene Ther. – 2010. – № 21. – С. 1226-1238.
7. Autocrine production of TGF-beta1 promotes myofibroblastic differentiation of neonatal lung mesenchymal stem cells / A. P. Popova, P. D. Bozyk, A.M. Goldsmith [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol. – 2010. – № 298. – С. 735-743.
8. Eber E. Paediatric respiratory medicine / Eber E., Midulla F. – Hermes, 2013. – 710с.
9. Frey U. Paediatric lung function / Frey U., Merkus P.J.F.M. – ERS Publication office, 2010. – 324с.
10. Черненко Л.М. Експресія протеїназ вазоконстрикторної дії в дітей із різними формами бронхолегеневої дисплазії / Г.С.Сенаторова, Л.М.Черненко, Л.М.Самохіна // Запорозький медичинський журнал. - №3 (72). – 2012. – С. 122-124.
11. Черненко Л.М. Рівень IL-1ss та ФНП- $\alpha$  в індукованій мокроті при бронхолегеневій дисплазії / Л.М.Черненко // Експериментальна та клінічна медицина. - №2 (55). – 2012. – С. 117-121.
12. Руководство по применению диагностических наборов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР. – М., 2014. – 20с.

#### РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 (1607INSG) В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

*А.С. Сенаторова, А.Л. Логвинова,  
А.В. Омельченко, А.Л. Оникиенко*

**Харьковский национальный  
медицинский университет  
(г. Харьков, Украина)**

**Резюме.** На формирование бронхолегочной дисплазии (БЛД) средовые (0,54) и наследственные (0,46) факторы влияют равноценно, что обуславливает необходимость изучения полиморфизма генов и их регуляторной функции для возможности прогнозирования этого хронического заболевания в течение беременности и у новорожденных. Полиморфизм гена ММП-1 (1607insG) влияет на склонность индивидуума к БЛД ( $KW = H$  ( $n = 58$ ) = 18,85;  $p = 0,0001$ ). Для детей с БЛД характерно преобладание доминантных гомозигот (AA) и гетерозигот (Aa) по инсерции гуанина в 1607 положении ( $p < 0,001$ ), что вероятно, было основой в повышенной экспрессии ММП-1, присущей детям с БЛД. Требуется высокая вероятность неменделевского, полигенного наследования склонности к БЛД, что подтверждается умеренным нарушением уравнения Харди-Вайнберга.

**Ключевые слова:** дети, бронхолегочная дисплазия, наследственные факторы полиморфизм гена ММП-1.

#### THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-1 GENE POLYMORPHISM (1607INSG) IN THE BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA DEVELOPMENT IN NEONATES

*G.S. Senatorova, A.L. Logvinova,  
A.V. Omelchenko, A.L. Onikiyenko*

**Kharkiv National  
Medical University  
( Kharkiv, Ukraine)**

**Summary.** The environmental (0.54) and hereditary (0.46) factors contribute equally to development of BPD, which requires studying of the polymorphism of genes and their regulatory functions for the prediction of chronic disease during pregnancy and in newborns. MMP-1 gene (1607insG) polymorphism affects on the individual tending to bronchopulmonary dysplasia ( $KW = H$  ( $n = 58$ ) = 18.85,  $p = 0.0001$ ). The prevalence of dominant homozygotes (AA) and heterozygotes (Aa) by insertion of guanine at position 1607 ( $p < 0.001$ ) is specific for children with BPD. This was probable basis for increased expression of MMP-1, which is peculiar to children with BPD. Moderate violation of Hardy-Weinberg equation suggests high probability of non-mendelian polygenic inheritance of predisposition to bronchopulmonary dysplasia.

**Keywords:** children, bronchopulmonary dysplasia, hereditary factors, MMP-1 gene polymorphism.



УДК: 616.24 – 008.4 – 053.31/.32

А. О.Меньшикова, Д.О.Добрянський\*

Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького\*,  
Львівська обласна клінічна лікарня  
(м. Львів, Україна)

## ДИХАЛЬНА ПІДТРИМКА НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПІСЛЯ ЕКСТУБАЦІЇ: ПОРІВНЯННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАНДАРТНОЇ І ВИСОКОЧАСТОТНОЇ НЕІНВАЗИВНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ

**Ключові слова:** високочастотна неінвазивна вентиляція, стандартна неінвазивна вентиляція, респіраторний дистрес-синдром, новонароджені з дуже малою масою.

**Резюме.** У дослідженнях на тваринах було встановлено, що застосування високочастотної неінвазивної вентиляції може сприяти кращому розвитку незрілих легень і зменшувати їх ушкодження. У цьому відкритому рандомізованому дослідженні порівнювалась клінічна ефективність стандартної (СВ) і високочастотної (ВЧВ) неінвазивної (назальної) вентиляції після первинної екстубації глибоконедоношених новонароджених. Під спостереженням перебували 24 глибоконедоношених немовлят з масою тіла при народженні  $\leq 1500$  г і встановленим діагнозом респіраторного дистрес-синдрому. Перед першою екстубацією дітей рандомізовано розподілили (n=12) і контрольну (n=12) групи. Визначений режим дихальної підтримки застосовували за протоколом мінімум 72 год. Основним критерієм ефективності була потреба повторної інтубації трахеї упродовж 72 год. після першої екстубації. У сформованих групах також порівнювали смертність, частоту бронхолегеневої дисплазії (БЛД) й інших ускладнень. Результати досліджень показали, що частота повторної інтубації упродовж перших 72 год. неінвазивної дихальної підтримки була однаковою в обох групах (41,67%). Не було виявлено відмінностей між групами і за загальною тривалістю дихальної підтримки. У дітей, яких лікували з використанням назальної ВЧВ (основна група), удвічі частіше формувалась БЛД за фізіологічним визначенням, проте ця відмінність не була вірогідною (відповідно 2 випадки (16,67%) проти 1 випадку (8,33%);  $p=0,78$ ). Частота БЛД за клінічним визначенням була однаковою в обох групах (5 випадків – 41,67%). Зроблено висновок, що застосування високочастотної неінвазивної вентиляції після первинної екстубації глибоконедоношених новонароджених не має очевидних клінічних переваг порівняно з екстубацією на стандартну неінвазивну вентиляцію.

### Вступ

Важливими завданнями оптимізації медичної допомоги недоношеним новонародженим, які потребують дихальної підтримки, є уникнення або скорочення тривалості застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ). Це пов'язано з тим, що використання цього інвазивного виду дихальної підтримки, хоча і підвищує виживання глибоконедоношених новонароджених, проте часто поєднується з важкими ускладненнями і віддаленою хронічною захворюваністю [1,2,3]. Водночас, сучасним пріоритетом надання медичної допомоги глибоконедоношеним новонародженим є зменшення не лише смертності, а і частоти бронхолегеневої дисплазії (БЛД) й інших ускладнень.

Найпоширенішою причиною, що визначає потребу дихальної підтримки недоношених новонароджених, є респіраторний дистрес-синдром (РДС), спричинений незрілістю легень і дефіцитом сурфактанту [1,4]. Для цього захворювання

характерно прогресивне зменшення легеневого об'єму, внутрішньолегеневе шунтування крові і спадання легень. У більшості дітей з РДС виникає ушкодження легень, яке в подальшому може трансформуватись у БЛД [4,5].

Застосування і тривале використання ШВЛ у недоношених новонароджених чітко корелює з рівнем захворюваності на БЛД [6,7]. Вентилятор-асоційоване ушкодження легень включає декілька компонентів, зокрема, порушення формування і росту альвеол, запалення, фіброз і набряк легень. Незрілі легені вразливіші до ураження, яке може порушувати їх постнатальний розвиток [5,6,8]. Також у глибоконедоношених новонароджених, які тривалий час були заінтубовані та знаходились на механічній вентиляції, зростає ризик смерті або виживання з неврологічним дефіцитом [9]. Отже, необхідно максимально скорочувати період застосування інвазивної механічної вентиляції. Проте, рання екстубація може підвищувати

ризик повторних інтубацій. Основним чинником ризику невдалої екстубації є глибока недоношеність (гестаційний вік < 28 тиж.). Встановлено також зв'язок між потребою повторної інтубації та наявністю внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК) важкого ступеня або відкритої артеріальної протоки (ВАП) [10].

Назальна дихальна підтримка (НДП) є неінвазивним, а отже, безпечнішим методом створення і підтримання функціонального залишкового об'єму легень без ендотрахеальної вентиляції. Вона може використовуватися для початкового лікування неважких форм РДС, після екстубації як перехідний етап до самовільного дихання (вторинна дихальна підтримка), а також для лікування апное недоношених [6,7,11]. Застосування методів такої підтримки у недоношених дітей з РДС або апное зменшувало частоту і важкість вентилятор-індукованого ушкодження легень [12].

Застосування методики СРАР (створення постійного позитивного тиску у дихальних шляхах) у недоношених новонароджених з РДС, які дихали самостійно, у 70-ті роки минулого століття дозволило підвищити ефективність лікування таких немовлят, а з кінця 90-х років спостерігається стрімке зростання частоти використання цього найпростішого методу НДП у багатьох лікарнях світу. Водночас, СРАР не завжди покращує вентиляцію і може виявитись неефективним в найменших новонароджених з недостатніми дихальними зусиллями. Від 24 % до 83 % немовлят із дуже малою масою тіла, які знаходились на СРАР після народження, потребували інтубації трахеї й інвазивної вентиляції [13], а 40 % інтубованих недоношених новонароджених після екстубації на СРАР можуть потребувати повторної інкубації [14].

Саме тому неінвазивна вентиляція (НВ) була запропонована як метод дихальної підтримки, який дозволяє одночасно підтримати вентиляцію й уникнути інвазивних втручань. У кількох дослідженнях було виявлено переваги несинхронізованої назальної вентиляції порівняно із СРАР у зменшенні кількості випадків невдалої екстубації і зниженні ризику БЛД [11,15,16]. Цей метод забезпечує ШВЛ без ендотрахеальної трубки за допомогою назального пристрою (канюль, маски або назофарингеальної трубки). Застосовується неінвазивна вентиляція для лікування неважкого РДС, інших захворювань легень, а також апное недоношених, щоб зменшити ймовірність інтубації і відповідно – інвазивної ШВЛ. Під час неінвазивної вентиляції у носоглотці дитини створюється позитивний тиск, який передається у нижні дихальні шляхи, збільшуючи дихальний об'єм і хвилинну вентиляцію. Це зменшує потребу в інвазивній вентиляції. Створення періодичного дворівневого позитивного тиску у дихальних шляхах (ДШ) і газовий потік у носових ходах стимулюють дихальні рефлекси і запобігають виникненню апное. Вищий, порівняно із СРАР, середній тиск у ДШ краще залучає альвеоли до газообміну і збільшує

легеневий об'єм [2, 11].

Проте, згідно з даними останнього мультицентрового рандомізованого міжнародного дослідження із залученням понад 1000 пацієнтів, не було виявлено суттєвої відмінності за частотою БЛД у групах недоношених новонароджених із дуже малою масою тіла (ДММТ) при народженні, які знаходились на неінвазивній вентиляції або на СРАР [17].

Отже, актуальним є вивчення ефективності методів НДП, досвід використання яких поки що є обмеженим. До таких нових видів НДП відносять високочастотну неінвазивну вентиляцію (ВНВ), потенційні переваги якої пов'язані із застосуванням осциляцій з малою амплітудою і високою частотою [18]. У дослідженнях на тваринах було встановлено, що застосування ВНВ може сприяти кращому розвитку незрілих легень і зменшувати їх ушкодження. ВНВ здатна підтримувати задовільний газообмін з одночасним зменшенням потреби використовувати вищі концентрації кисню і тиску у дихальних шляхах порівняно з ендотрахеальною (інвазивною) механічною вентиляцією [19,20]. У групі тварин, які знаходились на ВНВ, у мезенхімальних клітинах дистальних дихальних шляхів апоптоз переважав над проліферацією, що запобігало розвитку хронічних змін у легенях, характерних для БЛД [20]. В іншому дослідженні було встановлено, що ВНВ запобігала формуванню гіалінових мембран у легенях тварин [4].

Вперше застосування ВНВ у новонароджених, які мали помірну дихальну недостатність, описав М. VanderHoeven [21]. Успішне відлучення дітей із ДММТ від механічної вентиляції шляхом використання цього методу НДП описали Hoehni Krause [22]. Czernik та співав. досліджували ефективність назофарингеальної високочастотної вентиляції у недоношених новонароджених з високим ризиком повторної інтубації. Згідно з їх даними, повторних інкубацій частіше потребували діти, які вже мали попередні невдалі екстубації [18]. Ці дослідження також виявили ефективне зниження рівня  $PaCO_2$  завдяки ВНВ, що підтвердило можливість її застосування як методу неінвазивної дихальної підтримки новонароджених із ДММТ після екстубації.

Отже, актуальним є порівняння клінічної ефективності цього нового методу НДП зі стандартною НВ, яка останнім часом широко використовується у недоношених новонароджених після екстубації з метою скорочення тривалості інвазивної вентиляції. Суттєвим для успішного лікування таких дітей є визначення методу неінвазивної дихальної підтримки, який би найефективніше зменшував частоту невдалих екстубацій та відповідно скорочував тривалість застосування ШВЛ і був дієвим у профілактиці БЛД.

**Мета роботи:** порівняти клінічну ефективність назальної високочастотної і стандартної неінвазивної вентиляції як методу дихальної підтримки після первинної екстубації глибоко недоношених новонароджених.

**Матеріали і методи дослідження**

Під спостереженням знаходились 24 глибоко-недоношених дитини з РДС. Критеріями включення у дослідження були: термін гестації  $\leq 32$  тиж., маса при народженні  $\leq 1500$  г; наявність РДС, попереднє лікування за допомогою ШВЛ й екстубація не пізніше сьомого дня життя.

Перед екстубацією дітей рандомізовано розподіляли у дві групи: основну (високочастотна неінвазивна вентиляція – 12 дітей) і контрольну (стандартна неінвазивна вентиляція – 12 дітей). Рандомізацію здійснювали з використанням непрозорих конвертів.

Для високочастотної назальної вентиляції використовували апарат Medin-CNO (Germany), неінвазивну вентиляцію забезпечували за допомогою апаратів: Servo-I (Maquet Medical Systems, Wayne, NJ) і Leoni-2 (Heinen-Lowenstein, Germany).

Передумовою первинної екстубації були такі параметри вентиляції: концентрація кисню у дихальній газовій суміші ( $FiO_2$ )  $< 35\%$ ; максимальний тиск на вдиху/позитивний тиск наприкінці видиху (PIP/PEEP)  $< 20/5$  см  $H_2O$ ; частота вентиляції (ЧВ)  $< 30$ /хв., парціальний тиск  $CO_2$  в крові ( $PaCO_2$ )  $< 60$  мм рт. ст.

Враховуючи досвід інших авторів [18, 23] та реальні можливості апарату високочастотної неінвазивної вентиляції, застосовували такі початкові параметри НДП після екстубації:

- ВНВ: середній тиск у ДШ – 6-8 см  $H_2O$ , величина амплітуди мала забезпечувати видимі осциляції грудної клітки, ЧВ – 10 Hz, тривалість вдиху – 33%, додатковий кисень за потребою ( $SpO_2$ – 90-95%).

- СНВ: позитивний тиск наприкінці видиху – 5-6 см  $H_2O$ ; максимальний тиск на вдиху – на 2-4 см  $H_2O$   $>$  тиску на стандартній ШВЛ; ЧВ – 15-25/хв.; додатковий кисень за потребою ( $SpO_2$ –90-95%).

З назальних пристроїв використовували довгі й короткі біназальні канюлі та назальні маски.

Критеріями неефективності НДП (переходу на ШВЛ) були: 1)  $FiO_2 \geq 60\%$ ;  $PCO_2 \geq 55$  мм рт. ст.;  $pH < 7,25$ ; 2) значне і прогресивне зростання важкості дихальних розладів; 3) патологічні апное (більше трьох епізодів протягом години, які поєднувались з брадикардією, або 12 задокументованих апное протягом 24 год., або один епізод апное, який вимагав вентиляції мішком і маскою) [24].

Визначений режим дихальної підтримки застосовували за протоколом мінімум 72 год. Діти могли залишатись на ВНВ довше, ніж перші 3 доби, якщо це було необхідним на думку медичного персоналу. Переведення з ВНВ на СРАР упродовж перших 3 діб дослідження було дозволено у випадку розвитку значної гіпокапнії ( $PaCO_2 < 30$  мм рт. ст.).

Первинним критерієм ефективності певного методу НДП була потреба повторної інтубації упродовж 72 год. після першої екстубації. У сформованих групах також порівнювали частоту БЛД у скоригованому віці (СВ) 36 тиж. і частоту найважливіших захворювань (ускладнень), пов'язаних з передчас-

ним народженням. Діагноз БЛД встановлювали згідно з консенсусними рекомендаціями Національного інституту здоров'я у модифікації Walsh та співавт. (2003), розрізняючи клінічне і фізіологічне визначення цього захворювання [25, 26]. Враховували також тривалість ШВЛ, НДП й оксигенотерапії.

У групах порівнювали частоту найважливіших потенційних чинників ризику вагітності і пологів, антенатального призначення стероїдів, гестаційний вік, масу тіла та частки хлопчиків у групі, оцінку за шкалою Апгар на 1 і 5 хв., надання первинної реанімаційної допомоги, важкість стану після народження. Важкість загального стану в першу добу госпіталізації стандартизовано оцінювали за шкалою SNAPPE-II [27]. Брало до уваги важкість РДС, яку визначали за рентгенологічною стадією, і терапію препаратами екзогенного сурфактанту. Діагноз ВАП підтверджували за допомогою доплер-ехокардіографії, наявність ВШК та перивентрикулярної лейкомаляції – нейросонографічно та за даними автопсії.

У всіх новонароджених використовували стандартні протоколи дихальної підтримки з моніторингом газового складу крові та спостереження за станом життєвих функцій. Протягом лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених здійснювався безперервний моніторинг насичення гемоглобіну киснем ( $SpO_2$ ), ЧСС. Кожні 3 години або відповідно до потреби частіше вимірювали артеріальний тиск і температуру тіла, оцінювали діурез.

У роботі використано стандартні методи описової статистики і категоріального аналізу. Відмінність між безперервними показниками оцінювали за критерієм Стьюдента або у тесті Мана-Уїтні, а дискретні величини порівнювали за допомогою критерію  $\chi^2$ . Показники з нормальним розподілом представлено як середнє (стандартне відхилення), а непараметричні дані – як медіана [мінімальне – максимальне значення]. Усі показники вважали вірогідними, якщо  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення**

Сформовані групи не відрізнялись за масою тіла і гестаційним віком при народженні; частотою антенатального призначення стероїдів, використання кесарського розтину, інтубації після народження у комплексі заходів первинної допомоги і лікування сурфактантом; віком і важкістю стану на момент залучення у дослідження (табл. 1). Другу дозу сурфактанту отримали тільки 3 дітей (25%) у контрольній групі ( $p=0,06$ ), де частіше також було діагностовано РДС 3-4 стадії ( $p=0,09$ ). Тривалість початкового періоду ШВЛ була меншою в основній групі, однак, відмінність не була вірогідною (табл. 1).

Гострий інфекційний процес під час вагітності удвічі частіше спостерігався у матерів дітей з основної групи – 6 випадків (50%) проти 3 випадків (25%) у контрольній групі ( $p=0,2$ ). У матері однієї дитини з контрольної групи (8,33%) було клінічно діагностовано хоріоамніоніт ( $p=0,3$ ).

Таблиця 1

## Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Основна група (n=12)	Контрольна група (n=12)	p
Маса тіла, грами <sup>1</sup>	918,33 (227,66)	1034,16 (177,73)	0,17
Гестаційний вік, тижні <sup>1</sup>	27,75 (2,41)	27,66(1,66)	0,92
Аntenатальна стероїдопрофілактика <sup>2</sup>	7 (58,33)	8 (66,67)	0,67
Кесарський розтин <sup>2</sup>	6 (50)	5 (41,67)	0,68
Інтубація після народження <sup>2</sup>	8 (66,67)	6 (50)	0,4
Оцінка за Апґар на 5 хв.< 4 балів <sup>2</sup>	0	1(8,33)	0,3
Вік залучення у дослідження, години <sup>3</sup>	15[5-41]	15,5[7-55]	0,88
Оцінка важкості стану за шкалою SNAPPE-II, бали <sup>3</sup>	27,25[5-64]	30[0-75]	0,8
Тривалість початкового періоду ШВЛ, год. <sup>1</sup>	6,93 (5,88)	12,66 (7,3)	0,48
Сурфактант (одна доза) <sup>2</sup>	11 (91,67)	12 (100)	0,3
РДС 3-4 стадії <sup>2</sup>	3 (25)	7 (58,33)	0,09

**Примітки:** 1 – зазначено середнє, у дужках – стандартне відхилення (SD);

2 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки;

3–зазначено медіану, у дужках – [мінімальне – максимальне значення]

Однакова кількість дітей в обох групах потребували повторної інтубації трахеї упродовж перших 72 год. неінвазивної вентиляції (табл. 2). Загальна тривалість ШВЛ становила 8 [0,25-141] год. в основній групі проти 32 [3-101] год. у контрольній групі (p=0,43), а тривалість неінвазивної дихальної підтримки – 130 [12-576] год. проти 92,5 [10-412] год. відповідно (p=0,96) (рис. 1).

БЛД за фізіологічним визначенням удвічі частіше формувалась у дітей, яких лікували з використанням НВВ, проте статистично достовірної різниці не було виявлено (відповідно 2 випадки (16,67%) проти 1 випадку (8,33%); p=0,53). За клінічним визначен-

ням частота БЛД була однаковою в обох групах (5 випадків – 41,67%), як і частота використання стероїдів для лікування БЛД (по 1 випадку – 8,33%). Легка форма БЛД переважала у контрольній групі, а форма середньої важкості – в основній (рис. 2). Випадків важкої форми БЛД не було в жодній із груп. Сумарна частота БЛД/смерті також не відрізнялась між групами. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії була більшою у дітей з основної групи, а загальна тривалість госпіталізації була майже однаковою (табл. 2). Основною причиною смерті в обох групах було гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, у однієї дитини з основної групи – сепсис.

Таблиця 2

## Порівняльні результати лікування

Показник	Основна група (n=12)	Контрольна група (n=12)	p
Потреба повторної інтубації <sup>1</sup>	5 (41,67)	5 (41,67)	1,0
Кількість повторних інтубацій <sup>2</sup>	0,5 [0-2]	1[0-1]	0,83
Померли <sup>1</sup>	3 (25)	2(16,67)	0,6
Частота БЛД(за фізіологічним визначенням) <sup>1</sup>	2 (16,67)	1(8,33)	0,53
Частота БЛД(за клінічним визначенням) <sup>1</sup>	5(41,67)	5(41,67)	1,0
Сумарна частота смерті/БЛД <sup>1</sup>	8(66,67)	7(58,33)	0,67
Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, дні <sup>2</sup>	14,5 [1-34]	8,5 [2-24]	0,3
Загальна тривалість госпіталізації, дні <sup>2</sup>	61 [1-114]	59 [2-84]	0,83

**Примітки:** 1 – зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки;

2 – зазначено медіану, у дужках – [мінімальне-максимальне значення]

Загальна частота ВШК в основній групі майже удвічі переважала відповідний контрольний показник, проте важкі ВШК 3-4 ступеня частіше виявлялись у дітей з контрольної групи. Також в основній групі були випадки перивентрикулярної лейкомаляції й енцефаломалії. У контрольній групі таких форм ураження ЦНС не було.

Сепсис діагностували удвічі частіше в основній групі, кількість випадків ВАП була майже

однаковою в обох групах, ретинопатію недоношених II стадії виявлено в однієї дитини з основної групи (табл.3). Знижена толерантність до ентерального харчування спостерігалась з однаковою частотою в обох групах, випадків некротизуючого ентероколіту не було. У дітей, залучених у дослідження, також не було випадків пневмотораксу.

У цьому пілотному відкритому рандомізованому дослідженні ми порівняли ефективність

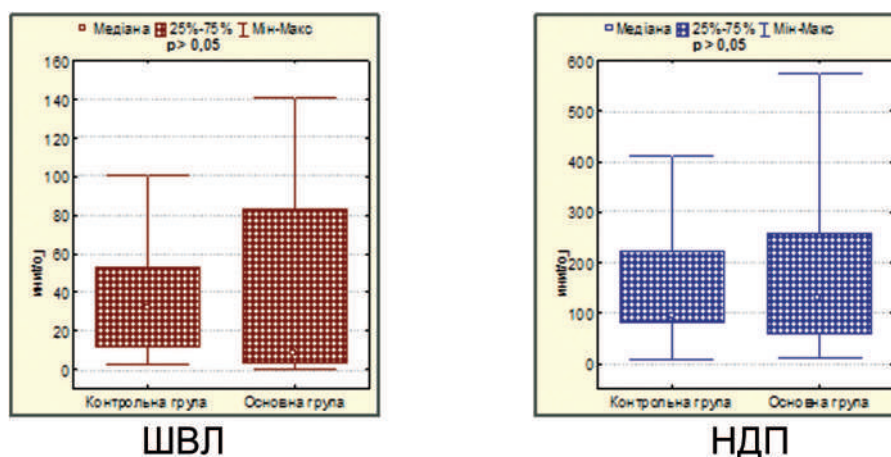


Рис.1. Порівняльна загальна тривалість дихальної підтримки

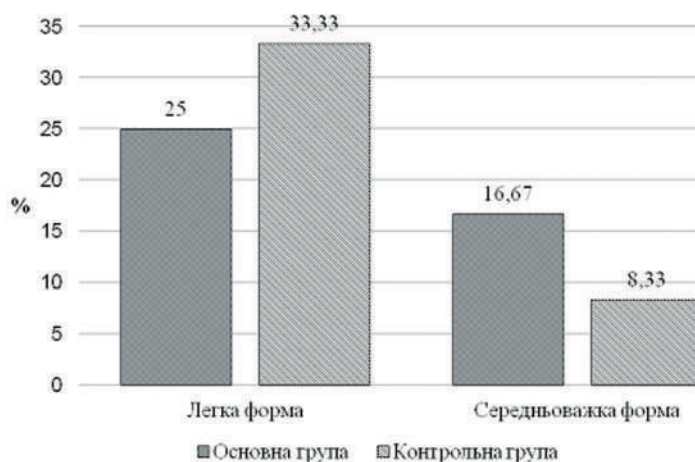


Рис.2. Порівняльна частота формування різних форм БЛД у групах (p > 0,05).

застосування двох видів НДП – високочастотної неінвазивної вентиляції (основна група) і стандартної неінвазивної вентиляції (контрольна група) – після первинної екстубації новонароджених із дуже малою масою тіла. Повторні інтубації, яких часто потребує ця група немовлят, подовжують період застосування ШВЛ, що є ризиком формування хронічної захворюваності та неврологічного дефіциту у майбутньому. Метою дослідження було оцінити ефективність ВНВ щодо зменшення ризику повторної інтубації в перші 72 год. після первинної екстубації глибококонедоношених новонароджених, які до цього

перебували на механічній вентиляції легень.

У цьому дослідженні не було виявлено відмінностей між двома групами дітей за частотою повторних інтубацій протягом перших 72 год. вторинної неінвазивної дихальної підтримки. Подібною була у групах і загальна тривалість дихальної підтримки. Киснева залежність у СВ 36 тиж. була удвічі нижчою у дітей, які після екстубації перебували на стандартній НВ, хоча статистично достовірної відмінності між групами знову таки не було. Не виявлено різниці й у рівні смертності новонароджених. Основною причиною смерті в обох групах було важке ураження ЦНС.

Таблиця 3

Порівняльна захворюваність на супутню патологію<sup>1</sup>

Захворювання	Основна група (n=12)	Контрольна група (n=12)	p
Внутрішньошлуночкові крововиливи	7 (58,33)	4 (33,33)	0,21
Внутрішньошлуночкові крововиливи 3-4 ст.	1 (8,33)	3 (25)	0,27
Перивентрикулярна лейкомаляція	3 (25)	0	0,06
Енцефаломаліяція	2 (16,67)	0	0,1
Сепсис	4 (33,33)	2 (16,67)	0,34
Відкрита артеріальна протока	5(41,67)	4(33,33)	0,67
Знижена толерантність до ентерального харчування	3 (25)	3 (25)	1,0
Ретинопатія	1(8,33)	0	0,3

Примітка: зазначено кількість випадків, у дужках – відсотки

Важкі ВШК 3-4 ступеня утрічі частіше діагностували у дітей з контрольної групи. Проте, в основній групі були випадки перивентрикулярної лейкомаляції й енцефаломалії, які не спостерігались в контрольній групі. Але статистично достовірних відмінностей між двома групами за цими показниками також не виявлено.

В основній групі удвічі частіше було виявлено інфекційні чинники ризику під час вагітності, як і встановлено діагноз сепсису, що могло вплинути на вищий рівень захворюваності на БЛД.

Не було виявлено статистично достовірних відмінностей між двома групами стосовно інших неонатальних ускладнень.

Діти з основної групи триваліше, ніж діти контрольної групи, перебували у відділенні інтенсивної терапії, що могло бути обумовленим важкістю їх стану та впливати на подальші результати лікування. Загальна тривалість госпіталізації була майже однаковою в обох групах.

У порівнянні із дослідженням Czernik та співав. (2012) [18], в якому 20 глибоконедоношених новонароджених після екстубації перебували на назофарингеальній високочастотній вентиляції, у нашому дослідженні рівень захворюваності на БЛД був нижчим, а частота повторних інтубацій – вищою. Згідно з нашими результатами порівняно вищим був рівень ВШК, проте ВШК важкого ступеня було діагностовано тільки в однієї дитини, яка після екстубації перебувала на НВВ.

У дослідженні, в якому вперше описали застосування НВВ у новонароджених [21], автори відзначали меншу частоту інтубації і ШВЛ на тлі використання НВВ порівняно з нашими результатами. Але у це дослідження, окрім недоно-

шених, були залучені доношені новонароджені діти. Також тільки частина цих дітей перед застосуванням НВВ знаходилась на ШВЛ, що свідчить про меншу середню важкість захворювання легень порівняно з нашим дослідженням.

Ефективність методу НВВ залежала від особливостей практичного застосування назального пристрою. Використання назальних канюль було ефективнішим за використання маски, але супроводжувалось вищим ризиком травматизації носової перегородки. Для створення потрібних тиску й амплітуди вкрай важливою була правильна щільна фіксація канюль у носових ходах. Проте, це в окремих випадках підвищувало ризик виникнення пролежнів від канюль на носовій перегородці. Заміна канюль на маску зменшувала ризик травматизації, але не усувала його цілком – під час використання маски деколи також виникали пошкодження шкіри під носом. Окрім цього, порівняно з канюлями, тиск у ДШ за допомогою маски створювався і підтримувався гірше.

### Висновки

Після первинної екстубації глибоконедоношених новонароджених у перші 7 днів життя застосування високочастотної неінвазивної вентиляції не має очевидних клінічних переваг в якості методу вторинної дихальної підтримки порівняно зі звичайною назальною вентиляцією.

### Перспектива подальших досліджень

Необхідні подальші дослідження оптимальних варіантів застосування високочастотної неінвазивної вентиляції як нового методу дихальної підтримки новонароджених.

### Література

1. Does sustained lung inflation at resuscitation reduce lung injury in the preterm infant? / A. E. Harling, M. V. Beresford, G. S. Vince [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2005. – Vol.90. – P.406-410.
2. Bancalari E. Non-invasive ventilation of the preterm infant / E. Bancalari, N. Claire // Early Human Development. – 2008. – Vol.84. – P.815-819.
3. Ramanathan R. Nasal respiratory support through the nares: it stimehas come / R. Ramanathan // J. Perinatol. – 2010. – Vol.30. – P. 67-72
4. Clark R. H. Lung protective strategies of ventilation in the neonate: what are they? / R. H. Clark, A. S. Slutsky, D. R. Gerstmann // Pediatrics. – 2000. – Vol.105. – P. 112-114.
5. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention and long-term consequences / R. H. Clurk, D. R. Gerstmann, A. M. Jobe [et al.] // Pediatrics. – 2001. – Vol.139. – P. 478-486.
6. Kugelman A. International perspectives: nasal ventilation in preterm infants: An Israel perspective / A. Kugelman // NeoReviews. – 2009. – Vol.10. – P. 157-165.
7. DiBlasi R. Neonatal noninvasive ventilation techniques: do were all need to intubate? / R. DiBlasi // Respiratory Care. – 2011. – Vol.56(9). – P.1273-1297.
8. Attar M. A. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants / M. A. Attar, S. M. Donn // Semin Neonatol. – 2002. – Vol.7. – P.353-360.
9. Walsh M. C. Extremely low birth weight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes / M. C. Walsh, B. H. Morris, L. A. Wraga // J. Pediatr. – 2005. – Vol.146 (6). – P. 798-804.
10. Incidence and main risk factors associated with extubation failure in newborns with birth weight < 1,250 grams / F. Hermeto, B. M. R. Martins, J. R. M. Ramos [et al.] // J. Pediatr. (Rio J.) – 2009. – Vol.85(5). – P. 397-402.
11. A review on noninvasive ventilation: The Cochrane Systematic Reviews 2006 // J. Perinatol. – 2007. – Vol.27. – P.21-25.
12. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation and neonatal outcomes: a retrospective study / V. Bhandari, N. N. Finer, R. A. Ehrenkranz [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol.124. – P. 517-526.
13. Abdel-Hady H. Respiratory management of the preterm newborn in the delivery room / H. Abdel-Hady, N. Nasef // Research and Reports in Neonatology. – 2012. – Vol.2. – P. 39-53.
14. A randomized, controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants / B. M. Stefanescu, W. P. Murphy, B. J. Hansell [et al.] // Pediatrics. – 2003. – Vol.112. – P. 1031-1038.
15. Ramanathan R. Early surfactant therapy and noninvasive ventilation / R. Ramanathan // J. Perinatol. – 2007. – Vol.27. – P. 33-37.
16. Owen L. S. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: a survey of practice in England / L. S. Owen, C. J. Morley, P. G. Davis // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 2008. – Vol.93. – P.148-150.
17. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants / H. Kirpalani, D. Millar, B. Lemyre [et al.] // N. Engl. J.

Med. – 20013. – Vol.369. – P. 611-620.

18. Weaning of neonates from mechanical ventilation by use of nasopharyngeal high-frequency oscillatory ventilation: a preliminary study/ C. Czernik, G. Schmalisch, C. Buhner [et al.] // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2012. – Vol.25(4) – P.374-378.

19. High-frequency nasal ventilation for 21 d maintains gas exchange with lower respiratory pressures and promotes alveolarization in preterm lambs/ D. M. Null, J. Alvord, W. Leavitt [et al.] // Pediatr. Res. – 2014. – Vol.75. – P. 507-516.

20. Nasal ventilation alters mesenchymal cell turn over and improves alveolarization in preterm lambs/ B. Reyburn, M. Li, D. B. Metcalfe [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol.178(4). – P.407-418.

21. Van der Hoeven M. Nasal high frequency ventilation in neonates with moderate respiratory insufficiency / M. van der Hoeven, E. Brouwer, C. E. Blanco // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. – 1998. – Vol.79. – P.61-63.

22. Hoehn T. Effective elimination of carbon dioxide by nasopharyngeal high-frequency ventilation/ T. Hoehn, M. F. Krause // Respir. Med. – 2000. – Vol.94. – P.1132-1134.

23. Use of noninvasive high-frequency ventilation in the neonatal intensive care unit: a retrospective review / A. Mukerji, B. Singh, S. el Helou [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2014 [Epub ahead of print].

24. NHFOV versus NCPAP to prevent extubation failure// <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01852916>.

25. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia / M. C. Walsh, D. Wilson-Costello, A. Zadell [et al.] // J. Perinatol. – 2003. – Vol.23. – P.451-456.

26. Jobe A. H. Bronchopulmonary dysplasia / A. H. Jobe, E. Bancalari // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol.163(7). – P. 1723-1729.

27. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores/ D. K. Richardson, J. D. Corcoran, G. J. Escobar [et al.] // J. Pediatr. – 2001. – Vol.138. – P. 92-100.

### ДЫХАТЕЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ ПОСЛЕ ЭКСТУБАЦИИ: СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОЙ И ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

*А. А. Меньшикова, Д. А. Добрянский\**

Львовский национальный медицинский  
университет имени Данила Галицкого\*,  
Львовская областная клиническая больница  
(г. Львов, Украина)

**Резюме.** В исследованиях на животных было установлено, что использование высокочастотной неинвазивной вентиляции может обеспечивать лучшее развитие незрелых лёгких и уменьшает их повреждение. В этом открытом рандомизированном исследовании сравнивалась клиническая эффективность стандартной (СВ) и высокочастотной (ВЧВ) неинвазивной (назальной) вентиляции после первичной экстубации глубоко недоношенных новорождённых. Под наблюдением находились 24 глубоко недоношенных младенцев с массой тела при рождении  $\leq 1500$  г и установленным диагнозом респираторного дистресс-синдрома. Перед первой экстубацией детей рандомизированно распределили в основную ( $n = 12$ ) и контрольную ( $n = 12$ ) группы. Определённый режим дыхательной поддержки применяли согласно протоколу минимум 72 час. Основным критерием эффективности была потребность повторной интубации трахеи в течение 72 час. после первой экстубации. В сложившихся группах также сравнивали смертность, частоту бронхолегочной дисплазии (БЛД) и других осложнений. Результаты исследований показали, что частота повторной интубации в течение первых 72 час. неинвазивной дыхательной поддержки была одинаковой в обеих группах (41,67%). Не было обнаружено различий между группами и по общей продолжительности дыхательной поддержки. У детей, которых лечили с использованием назальной ВЧВ (основная группа), в два раза чаще формировалась БЛД по физиологическому определению, однако это различие не было достоверным (соответственно 2 случая (16,67%) по сравнению с 1 случаем (8,33%);  $p = 0,78$ ). Частота БЛД по клиническому определению была одинаковой в обеих группах (5 случаев - 41,67%). Сделан вывод, что применение высокочастотной неинвазивной вентиляции после первичной экстубации глубоко недоношенных новорождённых не имеет очевидных клинических преимуществ по сравнению с экстубацией при стандартной неинвазивной вентиляции.

**Ключевые слова:** высокочастотная неинвазивная вентиляция, стандартная неинвазивная вентиляция, респираторный дистресс-синдром, новорождённые с очень малой массой при рождении.

### RESPIRATORY SUPPORT OF PRETERM INFANTS AFTER EXTUBATION: COMPARISON OF CLINICAL EFFICACY OF STANDART AND HIGH FREQUENCY NON-INVASIVE VENTILATION

*A.O. Menshykova, D.O. Dobryanskyi\**

Lviv National Medical University\*,  
Lviv Regional  
Clinical Hospital  
(Lviv, Ukraine)

**Summary.** In animal models nasal high frequency oscillatory ventilation appears to provide better development of immature lung causing less injury. This open randomized study compared the clinical efficacy of the standard (SV) and high frequency (HFV) non-invasive (nasal) ventilation after primary extubation of very preterm infants. The study included 24 very premature infants with birth weight  $\leq 1500$  g and respiratory distress syndrome. Before the first extubation infants were randomized into the main ( $n = 12$ ) or control ( $n = 12$ ) group. A certain mode of respiratory support was used according to the protocol for at least 72 hrs. The primary study outcome was the need for re-intubation within 72 hrs after the initial extubation. Mortality, incidences of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and other important complications of prematurity were also compared in these groups. The frequency of re-intubation within the first 72 hrs. of non-invasive respiratory support was similar in both groups (41.67%). No differences were observed between the groups for the total duration of respiratory support as well. The incidence of BPD was twice higher in the group of infants who were treated using nasal HFV (main group) according to physiological definition, but this difference was not significant (2 cases (16.67%) compared to 1 case (8.33%) accordingly;  $p = 0.78$ ). BPD incidences according to the clinical definition were similar in the both groups (5 cases - 41.67%). The use of high-frequency non-invasive ventilation after primary extubation of very preterm infants has no obvious clinical advantages over the extubation followed by standard non-invasive ventilation.

**Keywords:** high frequency non-invasive ventilation, standard non-invasive ventilation, respiratory distress syndrome, infants with very low birth weight.

УДК: 616.62-007.46-089

СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ЭКСТРОФИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**Т.И. Даньшин, В.Д. Письменный,  
И.С. Максакова, Д.А. Янчук**

Национальный медицинский университет  
им. А.А. Богомольца,  
Национальная детская специализированная  
больница «Охматдет»  
(г. Киев, Украина)

**Ключевые слова:** экстрофия мочевого пузыря, искусственный мочевой пузырь, хирургическая коррекция, раздельная дефекация и мочеиспускание

**Резюме.** Операции по коррекции экстрофии мочевого пузыря являются реконструктивно-пластическими и должны выполняться на базе детских хирургических центров. Наиболее патогенетически обоснованной является пластика мочевого пузыря местными тканями, но для ее выполнения необходимы определенные условия. Если пластика местными тканями не выполнима или отдаленные результаты ее неудовлетворительные, операцией выбора является предложенный метод хирургической коррекции порока. Проведен анализ результатов лечения у 22 детей по разработанному способу. Данный способ является альтернативным в хирургическом лечении экстрофии мочевого пузыря.

Несмотря на более чем вековую историю, проблема лечения экстрофии мочевого пузыря (ЭМП) остается актуальной и на сегодняшний день [1,4].

Это обусловлено сложностью порока, его вариабельностью и остающимся высоким процентом неудовлетворительных результатов лечения. Окончательно не решены вопросы выбора сроков и способов операции как у новорожденных, так и у детей старшего возраста [3,6].

В настоящее время признано два основных метода в хирургическом лечении порока: первый - пластика мочевого пузыря местными тканями; второй метод направлен на деривацию мочи в кишечный тракт и объединяет 3 группы операций: без разделения тока мочи и кала, с частичным и полным отведением мочи [5].

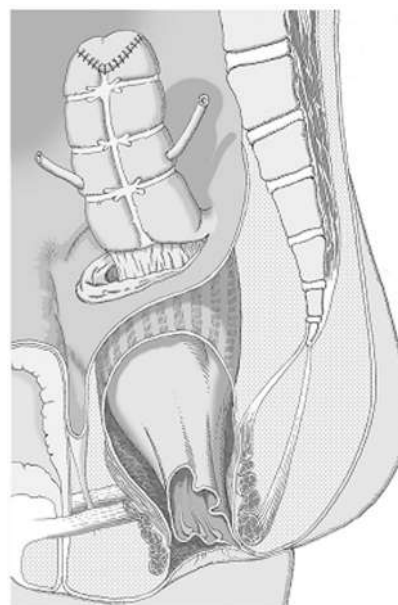
Наиболее патогенетически обоснованной является операция с использованием местных тканей при формировании мочевого пузыря [1].

Однако, для выполнения этой операции необходим достаточный размер пластинки мочевого пузыря. Кроме того, операция должна выполняться в первые дни жизни ребенка до развития вторичных изменений в стенке мочевого пузыря [7]. Обязательным условием является устранение диастаза лонных костей [2]. Операция является сложной, поэтому ребенок должен иметь достаточную массу тела и не иметь тяжелых сочетанных пороков. В тех случаях, когда новорожденные не соответствуют этим требованиям, выполняют операции по кишечной деривации мочи [8].

В клинике разработан (патент № 30906 от 11.03.2008) и внедрен способ хирургического лечения ЭМП. Операция выполняется следующим образом: нижнесрединная лапаротомия с иссечением пластинки мочевого пузыря и пересечением

мочеточников у их устья. Мобилизация сигмовидной кишки с учетом длины, необходимой для низведения на промежность. Сигмовидную кишку пересекаем, проксимальный конец заглушаем. Имплантируем мочеточники инвагинационным способом в просвет прямой кишки, которую затем заглушаем двухрядным швом.

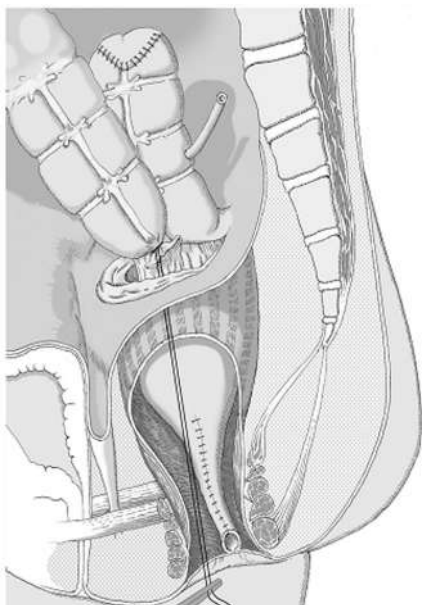
На уровне переходной складки брюшины пересекаем серозно-мышечный слой прямой кишки по передней полуокружности. Производим демукозацию прямой кишки в дистальном направлении почти по всей полуокружности, оставляя неотделенной узкую полоску шириной не более 1 см на 5-6 часов по циферблату (рис.1).



**Рис.1.** Сигмовидная кишка пересечена, в нее имплантированы мочеточники, резервуар заглушен, выполнена демукозация прямой кишки в дистальном направлении.

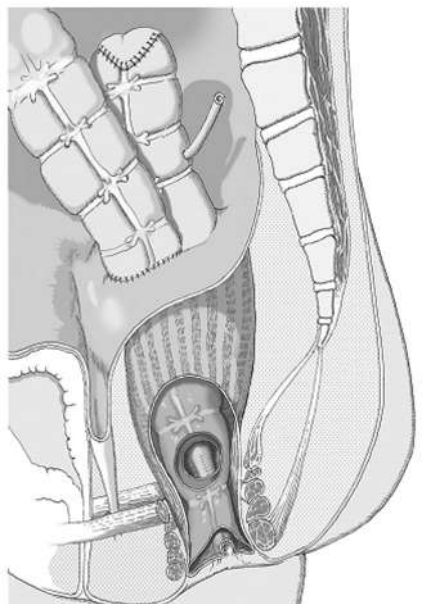


Со стороны промежности отделенную слизистую оболочку иссекаем конусом вниз и сшиваем края непрерывным швом (рис.2).



**Рис.2.** Иссечен избыток отделенной слизистой прямой кишки, сформирована уретра, начато низведение толстой кишки.

Канал неуретры на протяжении анального канала должен быть шириной не более 1 см. Сигмовидную кишку низводим интравектально (рис.2,3) и накладываем кожно-слизистые швы по окружности ануса и сформированной уретры (рис.4).

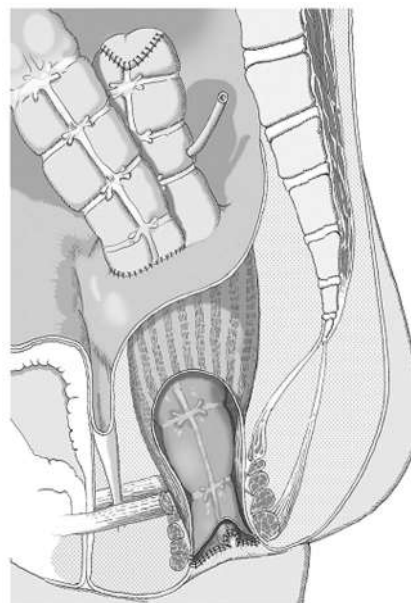


**Рис.3.** Сигмовидная кишка низведена на промежность интравектально.

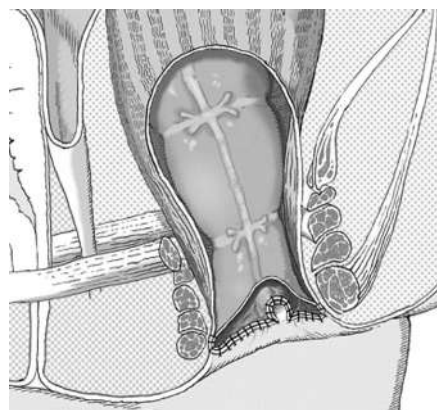
Со стороны брюшной полости края рассеченной мышечной оболочки прямой кишки подшиваем к низведенной кишке и перитонизируем тазовое дно. По ходу операции создаваемый резервуар обрабатываем 1-2 % р-ром повидон-йода.

Таким образом, вновь сформированная уретра и низведенная толстая кишка находятся внутри сфинктерного комплекса прямой кишки, что

обеспечивает функцию держания мочи и кала и предотвращает их смешивание (рис. 5).



**Рис.4.** Края низведенной кишки подшиты к кожно-слизистому стыку по окружности ануса и неуретры.



**Рис.5.** Низведенная кишка и сформированная уретра находятся внутри сфинктерного комплекса прямой кишки.

За период с 2002 по 2014 года в клинике на лечении по поводу ЭМП находилось 22 ребенка. Первично по разработанному способу оперированы 14 детей в возрасте от 8 мес до 3 лет. Повторная реконструктивная операция проведена у 8 пациентов из-за неудовлетворительных результатов ранее предпринятого лечения. У 5 из них в периоде новорожденности выполнена пластика мочевого пузыря местными тканями.

Трое детей оперированы в других лечебных учреждениях в возрасте от 3 до 9 лет: у 2-х выполнена операция А.В.Мельникова; у 1-го – операция Михельсона-Терновского.

Результаты лечения оценивали через 1 год после операции. Отдаленный катамнез изучен у 12 детей на протяжении 7 лет. Учитывали жалобы и общеклинические результаты: функцию держания мочи и кала, наличие или отсутствие смешивания мочи и кала, состояние мочеточников и почек по данным УЗИ и экскреторной урографии; результаты данных анализов крови и мочи.

Последние годы производим эндоскопический осмотр полости сформированного мочевого пузыря.

Из обследованных пациентов у 8 результаты оценены как хорошие. Эти дети удерживают мочу и кал в дневное и ночное время. Акт дефекации у них не более трех раз в день. Мочеиспускание происходит при дефекации и отдельно до 5-6 раз в день, при этом трое детей чувствовали отдельный позыв к мочеиспусканию. При ректальном исследовании сфинктер у них тоничен, ампула прямой кишки пустая. При осмотре в зеркалах отверстие неоуретры на 6 часах, пропускает свободно катетер, полученная при этом моча прозрачная с небольшим количеством слизи. При УЗИ и данным экскреторной урографии нарушений в структуре и функции почек не выявлено.

У 4 детей результаты признаны удовле-

творительными. Эти дети удерживают мочу и кал, хотя у 2 из них периодически отмечается частое подтекание мочи в ночное время, у 1 ребенка 4-х лет подтекание мочи было более частое. Раздельный позыв на дефекацию и мочеиспускание не отмечен. У 1 ребенка спустя 2,5 года после операции обнаружен камень в сформированном мочевом пузыре, что потребовало его оперативно-го удаления. У 1 ребенка выявлен односторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс, в связи с чем выполнена антирефлюксная операция.

Таким образом, при невозможности пластики мочевого пузыря местными тканями или неудовлетворительных результатах коррекции, методом выбора дальнейшего лечения может быть разработанный способ. Данный способ обеспечивает надежное держание мочи и кала и предотвращает их смешивание.

### Література

1. Аверин А.В. Лечение экстрофии мочевого пузыря у новорожденных / А.В. Аверин // Детская хирургия. – 2004. – №6 – С. 13-16.
2. Аверин А.В. Роль остеотомии тазового кольца в хирургическом лечении экстрофии мочевого пузыря / А.В. Аверин, А.М. Соколовский // Детская хирургия. – 2009. – №3 – С. 12-14.
3. Ашкрафт К.У. Детская хирургия / К.У. Ашкрафт, Т.М. Холдер. – 1999. – С. 11-25.
4. Баиров Г.А. Современные методы хирургического лечения экстрофии мочевого пузыря / Г.А. Баиров, И.Б. Осипов // 19-й Всесоюзный съезд хирургов. – Ташкент, 1986. – С. 83-84.
5. Исаков Ю.Ф. Детская хирургия. Национальное руководство / Ю.Ф. Исаков, А.Ф. Дронов. – М., 2009. – С. 609-611.
6. Рудин Ю.Э. Способы коррекции экстрофии мочевого пузыря у детей / Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко // Детская хирургия. – 2009. – №4. – С. 18-23.
7. Brock III J.W. Bladder extrophy / J.W. Brock III, J.A. O'Neil, Jr // Pediatric Surgery. – 1998. – Vol.2. – P.1709-1759.
8. Stein R. Hypospadias and bladder extrophy // R.Stein, J.W. Thuroff // Curr. – Opin. Urol. – 2002. – №3. – P. 195-250.

### СПОСІБ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЕКСТРОФІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА

*Т.І. Даньшин, В.Д. Письменний,  
І.С. Максакова, Д.О. Янчук*

**Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця,  
Національна дитяча спеціалізована  
лікарня «Охматдит»,  
(м. Київ, Україна)**

**Резюме.** Операції з приводу корекції екстрофії сечового міхура є реконструктивно-пластичними і повинні виконуватись на базі дитячих хірургічних центрів. Найбільш патогенетично обумовленою є пластика сечового міхура місцевими тканинами, але для її виконання необхідні певні умови. Якщо пластика місцевими тканинами не може бути виконана або віддалені результати є незадовільними, операцією вибору є запропонований метод хірургічної корекції вади. Проведено аналіз результатів лікування у 22 дітей за розробленим методом, який є альтернативним у хірургічному лікуванні екстрофії сечового міхура.

**Ключові слова:** екстрофія сечового міхура, штучний сечовий міхур, хірургічна корекція, роздільна дефекація та сечовипускання.

### THE METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF BLADDER EXSTROPHY

*T. Danshin, V. Pysmenny,  
I. Maksakova, D. Yanchuk*

**O. Bohomoltsia National  
Medical University  
National Children's Specialized  
Hospital «Okhmatdyt»,  
(Kyiv, Ukraine)**

**Summary.** Operative correction of bladder extrophy is reconstructive and must be carried out on the basis of children's surgical centers. Most pathogenetically substantiated is a bladder plastic by local tissues, but its implementation requires certain conditions. If plastic by local tissues is not possible, or long-term results of its are unsatisfactory, the proposed method of operation is the choice of surgical correction. The analysis of the results of treatment in 22 children developed method was conducted. This method is an alternative in surgical treatment of bladder extrophy.

**Keywords:** bladder exstrophy, artificial bladder, surgical correction, separate defecation and urination.

УДК: 616.34-007.43-031:611.957-089-053.953

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАХВИННИХ  
ГРИЖ У НОВОНАРОДЖЕНИХ  
ТА НЕМОВЛЯТ ЗА МЕТОДОМ PIRS

А.О.Дворакевич, А.А.Переяслов\*

Львівська обласна дитяча клінічна  
лікарня «ОХМАТДИТ»,  
Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького\*  
(м.Львів, Україна)

**Ключові слова:** пахвинна грижа, новонароджені, немовлята, лапароскопія, лікування.

**Резюме.** Питання лапароскопічного лікування пахвинних гриж у новонароджених та дітей першого року життя залишаються предметом дискусій. У роботі проаналізовані результати лапароскопічного лікування пахвинних гриж методом PIRS (Percutaneous Internal Ring Suturing) у 57 новонароджених і дітей віком до одного року. Всі діти оперовані з використанням мінілапароскопічного обладнання (діаметр інструментів 2-3 мм). Ускладнень під час хірургічного лікування не було. При спостереженні за пацієнтами протягом одного року лише в одному випадку (1,9%) була діагностована резидуальна водянка яєчка. Результати дослідження засвідчили безпечність та ефективність лапароскопічного лікування методом PIRS у дітей до одного року життя.

### Вступ

Хірургічна корекція пахвинної грижі - одна з найчастіших хірургічних операцій, яку виконують у новонароджених і дітей раннього віку [6]. У дітей стандартом хірургічного лікування пахвинних гриж є перев'язка грижового мішка на рівні внутрішнього пахвинного кільця без його розсічення [13]. Традиційні відкриті оперативні втручання з приводу пахвинної грижі є загально прийнятим методом корекції у дітей, проте при цих втручаннях існує ризик ушкодження сім'яного канатика, сім'яиносної протоки, утворення гематоми, нагноєння, ятрогенного крипторхізму, атрофії яєчка або рецидиву грижі [7, 15].

Протягом останніх років, багато центрів стали рутинно використовувати лапароскопію для лікування пахвинних гриж у дітей із застосуванням різноманітних методів. Перевагами лапароскопічного лікування є добра візуалізація, мінімальні розрізи, менша кількість ускладнень, практично однакова, у порівнянні з відкритими втручаннями, частота рецидивів і значно кращі косметичні результати [15, 16].

**Метою роботи** було узагальнення власного досвіду використання лапароскопічного лікування пахвинних гриж методом PIRS (Percutaneous Internal Ring Suturing), який був розроблений професором Даріушем Патковським (Польща) [14].

### Матеріал і методи

Робота ґрунтується на результатах хірургічного лікування 57 дітей віком від 2 тижнів до 1 року (середній вік  $3,1 \pm 0,7$  місяці). Кореляція хлопчиків/дівчатка складала 48/9. Серед цих пацієнтів, 27 (47,4%) дітей народились передчасно і в них пахвинні грижі виявлено відразу після народжен-

ня. У 14 (24,6%) дітей діагностовано двобічні пахвинні грижі.

У 53 (92,9%) дітей операцію проводили під інтубаційним наркозом, а у 4 (7,1%), з тяжкою бронхо-легеневою дисплазією, операція проведена під комбінованим внутрішньовенним наркозом, який був доповнений спінальним блоком.

Для операції використовували оптичну систему Strayker 1088 HD (США) і набір 3-мм лапароскопічних інструментів. Пневмоперитонеум накладали «відкритим» методом за Хассона у модифікації клініки з робочим тиском до 5-7 мм рт.ст. Візійний порт вводили в ділянці пупка. Використовували 2,7-мм прямий або 30° лапароскоп. Для проведення лапароскопічної операції використовували метод PIRS (Percutaneous Internal Ring Suturing). Метод PIRS включає введення відеопорта у ділянці пупка, візуалізації ділянки внутрішніх пахвинних кілець, проколювання шкіри ін'єкційною голкою над проекцією відкритого внутрішнього пахвинного кільця, введення та формування відповідної петлі та закриття пахвинного каналу. Важливим моментом цієї методики є щільне закриття пахвинного каналу та відсутність попадання у формуючий шов елементів сім'яного канатика у хлопчиків. Певна технічна складність та розуміння даного інтракорпорального шва «ліквідується» тільки кривою навчання. У зв'язку із цим пояснюється певна частота рецидивів у початківців виконання даної операції. До 2011 року для накладання інтракорпорального шва ми використовували шовний матеріал Пролен 2-0, а після 2011 року – плетену нитку Ethibond або тікрон 2-0. Заміну монофіламентного матеріалу на плетену нитку пояснюємо більш надійним сформованим вузлом, незважаючи на додаткову трудність під час утворення вузла.

У двох дітей з великими пахово-калітковими грижами додатково виявили щільну фіксацію паса великого сальника у пахвинному каналі, а ще в однієї дитини - грижу Amyand (фіксований червеподібний відросток у пахвинному каналі). У цих пацієнтів під візуальним контролем у мезогастрії вводили додатковий робочий 2-мм інструмент для маніпуляції, закінчуючи операцію лапароскопічно без переходу на конверсію.

### Результати та обговорення

Лапароскопічні втручання набувають все ширшого застосування у дітей з огляду на їх доступність, безпечність та ефективність. Обґрунтуванням для лапароскопічного лікування пахвинних гриж у дітей є можливість підходу до внутрішнього пахвинного кільця з середини, залишаючи передню черевну стінку інтактною [18, 21]. Як і при традиційному лікуванні пахвинних гриж, існують різні методи лапароскопічної корекції цієї патології – підшкірна ендоскопічно-асистована перев'язка внутрішнього пахвинного кільця (subcutaneous endoscopically assisted ligation of the internal ring), лапароскопічне черезшкірне екстраперитонеальне закриття внутрішнього пахвинного кільця (laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure), лапароскопічне введення поліакриламідного гелю тощо [1, 3, 18, 19].

Можливість виявлення незарощеного вагінального відростка очеревини, тобто так званої метакромної грижі, є важливою перевагою лапароскопічного втручання, особливо у новонароджених та дітей раннього віку. Вже на момент поступлення у 24,6% дітей були діагностовані двобічні пахвинні грижі, а при лапароскопії наявність метакромної грижі підтверджена ще у 7 (12,9%) дітей, що співпадає з даними літератури [4, 12]. Метакромна грижа також ушивалась за методом PIRS. Симультантне закриття незарощеного вагінального відростка очеревини запобігає виникненню пахвинної грижі у майбутньому. Такої ж тактики дотримуються й інші хірурги [12, 20].

Завдяки кращій візуалізації анатомічних структур при лапароскопічному втручанні практично відсутнє ушкодження елементів сім'яного канатика та органів черевної порожнини, зокрема сечового міхура в наслідок мобілізації грижового мішка, що спостерігається при відкритих втручаннях у дітей вагою менше 5 кг [9, 17].

Тривалість хірургічного втручання є важли-

вим при лікуванні дітей до одного року. За результатами нашого дослідження тривалість операції за методом PIRS при односторонній грижі була  $14,3 \pm 0,4$  хвилини (межі коливань від 10 до 19 хвилин), а при білатеральних –  $23,6 \pm 0,3$  хвилини (межі коливань від 18 до 30 хвилин). Такі результати є кращими у порівнянні з традиційним лікуванням пахвинних гриж або використанням інших методів лапароскопічної корекції [2, 8, 10].

Незначний об'єм черевної порожнини у новонароджених і дітей до одного року може створити певні труднощі при лапароскопічному втручанні, проте використання міні лапароскопічної техніки (діаметром 2-3 мм), декомпресія кишок (обов'язкова очисна клізма перед операцією) та виконання втручання у положенні Тренделенбурга забезпечують адекватну візуалізацію, що співпадає з даними літератури [22].

Важливим показником ефективності хірургічного лікування пахвинних гриж є частота виникнення рецидиву грижі. Протягом року після операції обстежена 51 (89,5%) дитина і в жодного пацієнта не відмічено рецидиву грижі. Лише в однієї (1,9%) дитини при огляді через три місяці діагностована резидуальна водянка яєчка, яка самотійно зникла через 6 місяців. Аналіз джерел літератури засвідчує, що частота рецидивів пахвинних гриж у дітей складає 0-5% незалежно від методу лікування – відкриті або лапароскопічні операції [5, 11]. Важливим моментом оцінки ефективності операції є стан яєчка на боці операції у віддаленому післяопераційному періоді. У наших дітей не спостерігалось під час фізикального огляду зменшення об'єму чи втрата еластичності яєчок у порівнянні із контралатеральною стороною. Не менш важливим моментом є транзиторий набряк калитки після класичної герніопластики, що спостерігається у 10-25% випадках. Після лапароскопічної корекції за методом PIRS це ускладнення відсутнє.

### Висновки

1. Лапароскопічне лікування пахвинних гриж методом PIRS є безпечним та ефективним хірургічним методом у новонароджених та дітей першого року життя.

2. Лапароскопія дозволяє без труднощів ідентифікувати незарощений контралатеральний вагінальний відросток очеревини та провести симультантне його закриття, що попереджує виникнення контралатеральної грижі у майбутньому.

### Література

1. Лапароскопическая преперитонеальная инъекция полиакриламидного геля - новая техника лечения паховых грыж: предварительные результаты экспериментального исследования / Ю.А. Козлов, В.А. Новожилов, А.В. Подкаменев [и др.] // Детская хирургия. -2014. -№1. -С.12-14.
2. Сравнительный анализ открытых паховых грыжесечений и лапароскопических герниопластик в хирургии детского возраста / А. Ф. Дронов, С. Г. Врублевский, Н. А. Аль-Машат [и др.] // Детская хирургия. -2011. -№5. -С.19-21.
3. Экстраперитонеальная лигатурная герниорафия при паховых грыжах у детей / Р. О. Игнатъев, С. Е. Богданов, В. Н. Ознобишин [и др.] // Детская хирургия. -2011. -№1. -С.34-36.
4. Age-related probability of contralateral processus vaginalis patency in children with unilateral inguinal hernia / Hall N.J., Choi W., Pierro A. // Pediatr. Surg. Int. -2012. -Vol.28. -P.1085-1088.
5. Alzahem A. Laparoscopic versus open inguinal herniotomy in infants and children: a meta-analysis / A. Alzahem // Pediatr. Surg. Int. -2011. -Vol.27. -P.605-612.
6. Chan K.L. Prospective, randomized, single-centre, single-blind comparison of laparoscopic versus open repair of pediatric inguinal

hernia / K.L.Chan, W.C. Hui, P.K.H. Tam // Surg. Endosc.-2005.-Vol.9.-P.927-932.

7. Early experience with needlescopic inguinal herniorrhaphy in children / Prasad R., Lovvorn III H.N., Wadie G.M. [et al.] // J. Pediatr. Surg.-2003.-Vol.38.-P.1055-1058.

8. Laparoscopic herniotomy in children: prospective assessment of tertiary center experience in a developing country / Shehata S.M., El Attar A.A., Attia M.A. [et al.] // Hernia.-2013.-Vol.17.-P.229-234.

9. Laparoscopic inguinal herniorrhaphy in babies weighing 5 kg or less / Turial S., Enders J., Krause K. [et al.] // Surg. Endosc.-2011.-Vol.25.-P.72-78.

10. Laparoscopic vs open herniorrhaphy in the management of pediatric inguinal hernia: a systemic review and meta-analysis / Yang C., Zhang H., Pu J. [et al.] // J. Pediatr. Surg.-2011.-Vol.46.-P.1824-1834.

11. Lukong C.S. Surgical techniques of laparoscopic inguinal hernia repair in childhood: a critical appraisal / C.S. Lukong // J. Surg. Tech. Case Report.-2012.-Vol.4.-P.1-5.

12. Outcomes following laparoscopic inguinal hernia repair in infants compared with older children / Choi W., Hall N.J., Carriboli M. [et al.] // Pediatr. Surg. Int.-2012.-Vol.28.-P.1165-1169.

13. Pediatric hernias / Graf J.L., Caty M.G., Martin D.J. [et al.] // Semin. Ultrasound, CT, MRI.-2002.-Vol.23.-P.197-200.

14. Percutaneous internal ring suturing: a simple minimally invasive technique for inguinal hernia repair in children / Patkowski D., Czernik J., Chrzan R. [et al.] // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Techn.-2006.-Vol.16.-P.513-517.

15. Schier F. Laparoscopic inguinal hernia repair – a prospective personal series of 542 children / F.Schier // J. Pediatr. Surg.-2006.-Vol.41.-P.1081-1084.

16. Schier F. Laparoscopic inguinal herniorrhaphy in children: a three-center experience with 933 repairs / F.Schier, P.Montupet, C.Esposito // J. Pediatr. Surg.-2002.-Vol.37.-P.395-397.

17. Sigmoidocolocystoplasty for augmentation of iatrogenic small capacity bladder caused by direct injury to the bladder during inguinal hernia repair: long- term follow-up / Miyano G., Yamataka A., Okada Y. [et al.] // Pediatr. Surg. Int.-2004.-Vol.20.-P.61-64.

18. Single-incision laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for inguinal hernia in children: an initial report / Yamoto M., Morotomi Y., Yamamoto M. [et al.] // Surg. Endosc.-2011.-Vol.25.-P.1531-1534.

19. Subcutaneous endoscopically assisted ligation (SEAL) of the internal ring for repair of inguinal hernias in children: report of a new technique and early results / Ozgediz D., Roayae K., Lee H. [et al.] // Surg. Endosc.-2007.-Vol.21.-P.1327-1331.

20. Tatekawa Y. Laparoscopic extracorporeal ligation of hernia defects using an epidural needle and preperitoneal hydrodissection / Y. Tatekawa // J. Endourol.-2012.-Vol.26.-P.474-477.

21. Transumbilical endoscopic surgery for incarcerated inguinal hernias in infants and children / Zhou X., Peng L., Sha Y. [et al.] // J. Pediatr. Surg.-2014.-Vol.49.-P.214-217.

22. Turial S. Microlaparoscopic hernia repair in children: initial experiences / S.Turial, A.Saied, F.Schier // Surg. Innov.-2011.-Vol.18.-P.368-372.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАХОВЫХ ГРЫЖ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА ПО МЕТОДУ PIRS

*А.О.Дворакевич, А.А.Переяслов\**

Львовская областная детская клиническая  
больница «ОХМАТДЕТ»,  
Львовский национальный медицинский  
университет имени Данила Галицкого  
(г.Львов, Украина)

**Резюме.** Вопросы лапароскопического лечения паховых грыж у новорожденных и детей первого года жизни остаются предметом дискуссий. В работе проанализированы результаты лапароскопического лечения паховых грыж методом PIRS (Percutaneous Internal Ring Suturing) у 57 новорожденных и детей до одного года. Все дети оперированы с использованием мини лапароскопической техники (диаметр рабочих инструментов 2-3 мм). Осложнений во время операции не было. При наблюдении за пациентами на протяжении года, только у одного (1,9%) ребенка диагностирована резидуальная водянка яичка. Результаты исследования подтвердили безопасность и эффективность лапароскопического лечения методом PIRS у детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** паховая грыжа, новорожденные, лапароскопия, лечение.

## SURGICAL TREATMENT OF THE INGUINAL HERNIA IN NEWBORNS AND INFANTS BY PIRS METHOD

*A.O.Dvorakevych, A.A.Pereyaslov\**

Lviv regional children clinical hospital  
«ОХМАТДЫТ»,  
D.Halytsky Lviv national  
medical university\*  
(Lviv, Ukraine)

**Summary.** Questions of the laparoscopic management of the inguinal hernia in newborns and infants of the first year of life are still discussed. The results of laparoscopic hernia repair using PIRS (Percutaneous Internal Ring Suturing) method in 57 newborns and infants of the first year of life were analyzed. The minilaparoscopic equipment (with the diameter 2-3 mm) was applied in all patients during surgery. There are any complications during surgery. During one year follow-up only one patient (1.9%) had the residual hydrocele. Results of investigation confirmed the safety and the efficacy of PIRS method in the treatment of inguinal hernia in infants.

**Keywords:** inguinal hernia, newborns, laparoscopy, treatment.

УДК: 618.39-092 : 575 : 616.151.5

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТОРІВ  
В ГЕНЕЗІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ**І.Б. Венцківська, О.М. Проценко,  
О.С. Загородня**Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця  
(м. Київ, Україна)**Ключові слова:** тромбофілія; невиношування вагітності; поліморфізм генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G.**Резюме.** У статті продемонстровано результати молекулярно-генетичного тестування поліморфізму генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G жінок з невиношуванням вагітності, проведено оцінку частота різноманітності генотипів цих генів. Проведений аналіз клініко-лабораторних даних обстежених жінок з різним числом викиднів в анамнезі. Визначено прогностичну роль генетичних предикторів у розвитку невиношування вагітності при аналізі частот алелів і генотипів між обстеженими жінками і контрольною групою, проведено оцінку ризику повторних репродуктивних втрат у жінок невиношуванням вагітності.**Вступ**

У наш час частота невиношування вагітності (НВ) коливається від 10 до 25 %, а у I триместрі вона сягає 50 %. Незважаючи на тривале вивчення проблеми НВ, етіологічні чинники, патогенетичні механізми самовільного викидня досі повністю не з'ясовані [1]. У клінічній практиці протягом багатьох років у 45-50 % жінок не вдавалося встановити справжню причину самовільного переривання вагітності; після виключення всіх можливих причин до 20 % повторних викиднів залишаються невідомими. Ці пацієнтки склали групу так званого «нез'ясованого» невиношування. Епідеміологічні дослідження останніх десятиліть демонструють, що спадкові та набуті тромбофілії матері призводять до розвитку патогенетичних механізмів цього стану [2]. Згідно сучасним уявленням, тромбофілія – це підвищена схильність організму до розвитку тромбозів, яка обумовлена порушеннями регуляторних механізмів різних компонентів системи гемостазу; різних дефектів (точкових мутацій) одного й того ж компоненту; здатної варіювати за ступенем вираженості залежно від гетеро- чи гомозиготної форми мутації; поєднуватися з іншими генетичними чи набутими дефектами та чи факторами ризику [5]. Серед багатьох спадкових форм тромбофілії важлива роль в структурі репродуктивних втрат і акушерських ускладнень належить таким основним генетично обумовленим формам тромбофілії: поліморфізм генів ферментів фолатного циклу (5,10-метилентетрагідрофолатредуктази MTHFR C677T); системи згортання крові (мутація генів протромбіну FII G20210A, фактору V FV (Leiden) G1691A); системи фібринолізу (поліморфізм гену інгібітору активатора плаз-

міногену 1 PAI-1 675 5G/4G) [6].

MTHFR – це фермент, що відноситься до групи флавопротеїнів, дефіцит якого пов'язаний з порушеннями обміну гомоцистеїну. MTHFR відновлює 5,10-метилентетрагідрофолат до 5-метилтетрагідрофолату. Носійство алелю 677T призводить до термолабільності ферменту і зниження його активності приблизно до 35 % від середнього значення. В результаті підвищується рівень гомоцистеїну [8]. Патогенетичні механізми розвитку ускладнень при гіпергомоцистеїнії наступні: пошкодження та активація ендотелію судин; мікротромбоутворення і порушення циркуляції, що призводять до порушення інвазії трофобласту, плацентациї і фетоплацентарного кровообігу [9]. Гомоцистеїн вільно переходить через плаценту і може зумовлювати терагенну і фетотоксичну дію [10].

Основним ендогенним механізмом, що запобігає тромбоутворенню, є фібриноліз. Інгібітор активатора плазміногену 1 (PAI-1) є центральним компонентом фібринолітичної системи, утворюється в ендотеліальних клітинах, гепатоцитах. Пригнічення фібринолізу, викликане поліморфізмом генів PAI-1 (у більшості випадків гомозиготні форми), як відомо, порушує імплантацію бластоцисти до ендометрію і формування системи мати-плацента-плід, що з одного боку є причиною безпліддя і ранніх преембріонічних і ембріонічних втрат, а з іншого – призводить до плацентарних аномалій і складає патогенетичний механізм акушерських ускладнень – самовільних викиднів (ранніх і пізніх), антенатальної загибелі плоду.

Однією з мутацій, асоційованих з тромбофіліями, що найчастіше зустрічається в європейській популяції, є мутація FV Leiden, що при-

зводить до заміни нуклеотиду A1691T в гені фактору, що, у свою чергу, супроводжується заміною залишку аргініну на залишок гліцину в поліпептидному ланцюгу фактору V в положенні 506. Наслідком мутації FV Leiden стає порушення функціонування протеїну C як найважливішого представника природного антикоагулянтного шляху [11]. Наявність цієї мутації підвищує вірогідність розвитку цілого ряду ускладнень вагітності: невиношування вагітності (ризик підвищується в 3 рази), відставання розвитку плоду, гестозу, фетоплацентарної недостатності [12].

Протромбін (коагуляційний фактор II або F2), який синтезується у печінці за участі вітаміну K, є одним з головних компонентів системи згортання крові. У ході ферментативного розщеплення протромбіну утворюється тромбін. Мутація гена протромбіну G20210A характеризується заміною нуклеотиду гуаніну нуклеотидом аденін в позиції 20210. [18]. При поліморфізмі гена рівень протромбіну в плазмі крові може бути підвищеним на 30 % за рахунок більш стабільної мутантної матричної РНК, що провокує появу надмірної кількості фібринових згустків та підвищує ризик розвитку венозних тромбозів і призводить до втрат плода переважно у I триместрі [14]. За даними літератури, гетерозиготне носійство мутації F2 G20210A асоціюється з порушеннями плацентарної та зростанням ризику НВ до 12 разів [15].

Таким чином, проблема невиношування вагітності залишається однією з найактуальніших у сучасному акушерстві. Відкриття ряду досить поширених генетичних форм тромбофілії сприяло появі нових поглядів на причини і патогенез репродуктивних втрат. Тромботичні тенденції порушують процес імплантації, інвазії трофобласту і подальше функціонування плаценти, що дозволяє розглядати тромбофілію як причину НВ.

### Мета дослідження

Зниження частоти невиношування вагітності шляхом вивчення і прогнозування впливу генетичних та гемостазіологічних предикторів.

### Матеріали і методи дослідження

Нами було обстежено 280 жінок, з них 256 з НВ, з числа яких у 84 (32,8%) було виявлено наявність спадкової мутації: вони склали основну групу обстежених жінок. У залежності від форм НВ пацієнтки основної групи були розділені на дві групи: I група – 39 пацієнток з 1 викиднем, II група – 45 пацієнток з 2 і більше викиднями в анамнезі. Контрольну групу склали 37 вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Всі жінки проходили комплексне

обстеження, що включало: клінічні методи дослідження, лабораторні: визначення гормонального статусу, інфекційний скринінг, визначення рівня гомоцистеїну і молекулярно-генетичне тестування мутації генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G. Також в крові визначали антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпінові й антитіла до вовчакового антикоагулянту), антитіла до ХГЛ, прогестерону.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням статистичних пакетів IBM SPSSStatistics (ver. 21) та статистичного середовища R (ver. 3.1). При порівнянні частот генотипів використовували стандартний критерій  $\chi^2$  на рівні статистичної значущості  $p < 0,05$  та застосовували точний критерій Фішера. Величину ефекту визначали за величиною співвідношення шансів (OR, 95% довірчий інтервал). Найкращу генетичну модель вибирали за інформаційним критерієм Айкяке. При найменшому значенні цього інформаційного критерію, генетична модель вважалася найкращою.

### Результати та їх обговорення

В результаті проведеного молекулярно-генетичного аналізу мутацію MTHFR C677T виявлено у 32 жінок (38,1%), поліморфізм гену PAI-1 675 5G/4G у 16 (19,0%), FV (Leiden) G1681A у 7 (8,3%), FII G20210A у 1 (1,2%) і комбінації мутацій у 28 (33,3%). Для виявлення можливих асоціацій поліморфізмів генів з НВ нами був проведений порівняльний аналіз частот алелів і генотипів між пацієнтками з різним формами НВ і контрольною групою, який показав наступні статистично значущі відмінності (табл. 1). Згідно з отриманими даними частоти різноманітності генотипу мутації гена MTHFR C677T встановлено, що у жінок основної групи гетерозиготний генотип (51,2%) зустрічався частіше порівняно з контрольною групою (13,5%), а частка гомозиготних носіїв мутації гена MTHFR C677T була втричі більшою за показник контрольної групи (5,4%). Слід відмітити, що серед жінок I групи генотип MTHFR C677T/T (17,9%) зустрічався частіше порівняно з II групою (13,3%). Частка поліморфного алеля T з найбільш високою частотою діагностувався в групі II (38,9%), що майже вчетверо більше порівняно з контрольною групою (12,2%,  $p < 0,05$ ). Аналіз мутації гену PAI-1 675 5G/4G у групі жінок з НВ показав зниження частки нормального генотипу 5G/5G у жінок як з 1, так із 2 і більше викиднями в анамнезі (54,8%), порівняно з контрольною групою (75,7%,  $p < 0,05$ ). Водночас частка гетеро- та гомозиготних носіїв генотипів була вищою у порівнянні з контрольною групою (25,0% і 20,2%, проти 18,9% і 5,4%). У

групі жінок з НВ виявлено вищу частоту гетеро- і гомозиготної мутації FV (Leiden) G1691A (12,8%, 2,6%) у порівнянні з даними контрольної групи (2,7%, 0%). Середня частота гетеро- і гомозиготних носіїв мутації FV (Leiden) G1691A

серед жінок із ЗНВ становить 15,6% і 6,7% відповідно, що дещо більше порівняно з I групою і майже в'ятеро перевищує аналогічні показники групи контролю. Частка поліморфного алеля А найбільша в групі жінок із ЗНВ (14,4%).

Таблиця 1

**Частота різноманітності поліморфізму генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G**

	Контрольна група n = 37		Основна група n = 84	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
MTHFR C677T C\C	30	81,1%	28	33,3%*
MTHFR C677T C\T	5	13,5%	43	51,2%*
MTHFR C677T T\T	2	5,4%	13	15,9%*
PAI-1 -675 5G/4G 5G\5G	28	75,7%	46	54,8%*
PAI-1 -675 5G/4G 5G\4G	7	18,9%	21	25,0%*
PAI-1 -675 5G/4G 4G\4G	2	5,4%	17	20,2%*
FV G1691A G\G	36	97,3%	68	81,0%*
FV G1691A G\A	1	2,7%	12	14,3%*
FV G1691A A\A	-	-	4	4,8%*
F II G20210A G\G	36	97,3%	77	91,7%*
F II G20210A G\A	1	2,7%	7	8,3%*
F II G20210A A\A	-	-	-	-

**Примітка:**\* вірогідні відмінності в порівнянні з контролем  $p \leq 0.05$

Проводячи аналіз екстрагенітальної патології в групах обстежених встановлено, що найбільш широко була представлена серцево-судинна патологія, яка мала місце у 15,6% жінок I групи і 33,3% II групи. Серед якої поширеними виявилися вегето-судинна дистонія за гіпертонічним типом і варикозна хвороба. Висока частота даної патології серед жінок II групи можна пояснити їх віковою категорією - жінки старшого репродуктивного віку склали абсолютну більшість (27,0 - 60,0 %). Статистично значимих відмінностей, за винятком автоімунного тиреоїдиту і тромбозів в анамнезі не відзначалося. Автоімунний тиреоїдит вірогідно частіше зустрічався в групі жінок порівняно з контрольною групою (12,8% і 0% відповідно). Серед 84 жінок майже у кожній третій пацієнтки (27,4%) в анамнезі відзначалися різні тромбоемболічні ускладнення. Майже вдвічі частіше серед цих жінок зустрічався гомозиготний генотипом. Слід зазначити, що у цих жінок мало місце поєднання спадкових мутацій генів гемостазу і АФС.

При аналізі гормонального фону встановлено, що у жінок з мутацією генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G як з 1, так із 2 і більше викиднями мала місце тенденція до зниження показників концентрації прогестерону в плазмі крові та ця різниця не мала статистично значущого рівня.

Оцінюючи рівень естрадіолу у обстежених

жінок встановлено, що показники статистично значуще не відрізнялись між собою, спостерігалась тенденція до їх зниження у носіїв гомозиготного генотипу без суттєвої різниці серед жінок із різним числом абортів. Рівень пролактину відповідав нормі і коливався в межах 33 - 164 нг/мл. Всі жінки мали регулярний 25-32-денний менструальний цикл, тривалість менструації складала 3-9 днів, що опосередковано характеризує в них нормальний гормональний фон.

Позитивні тести на ВА і АФА в поєднанні з клініко-анамнестичними даними дозволили діагностувати у даної групи обстежених АФС. У ході проведених досліджень виявлена висока частота пацієнток (27 - 32,1%) з наявністю антифосфоліпідних антитіл у крові в кожній групі, але найбільш високий рівень відзначений у жінок із ЗНВ (16 - 59,3%). Знаковим виявилось те, що у (66,7%) жінок із підтвердженим АФС були присутні антитіла до ХГЛ і прогестерону, що вказує на аутосенсibiliзацію. Наші дані дозволяють відзначити роль імунологічних факторів у патології НВ не тільки при повторних викиднях, але й з єдиним викиднем. Це вказує на важливість проведення додаткових обстежень у цій групі жінок.

При гемостазіологічному обстеженні було проведено дослідження рівня молекулярних маркерів тромбофілії (комплексів тромбін-антитромбін і Д-димер). У всіх пацієнток з гомо-



зиготною мутацією генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G була виявлена активація внутрішньосудинного згортання крові. Аналіз перебігу вагітності при гетерозиготному типі спадкових мутацій гемостазу, показав, що при ізольованій мутації у даної групи жінок показники гемостазу коливалися в допустимих межах, у той час як при поєднанні з АФС відбувалася активація внутрішньосудинно-

го тромбогенезу за даними рівня молекулярних маркерів тромбофілії.

У переважній більшості обстежених жінок як в I, так і в II групі (відповідно 74,4% та 66,7%) мимовільний викидень стався в терміні вагітності до 10 тиж., у решти до 17 тиж. (табл.2). Звертає на себе увагу той факт, що репродуктивні втрати у жінок з гетерозиготним станом переважно були в терміні після 10 тиж.

Таблиця 2

**Особливості перебігу даної вагітності у жінок з мутацією генів генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G**

Показники	I група n = 39		II група n = 45		Контрольна група n = 37	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	n = 37	%
Втрата вагітності до 10 тиж	29	*74,4%	30	*66,7%	2	5,4%
Втрата вагітності після 10 тиж	10	*25,6%	15	*33,3%	1	2,7%
Загроза переривання вагітності	22	*56,4%	26	*57,8%	5	13,5%
Ретрохоріальні гематоми	12	*30,8%	11	*24,4%	3	8,1%
Вагітність, що не розвивається	8	*20,5%	7	*15,6%	1	2,7%
ВВР плода	6	**15,4%	4	*8,9%	-	-

**Примітка:**\* вірогідні відмінності в порівнянні з контролем  $p \leq 0.05$

\*\* вірогідні відмінності в порівнянні між I і II групами  $p \leq 0.05$

У жінок з НВ і тромбофілією статистично значуще частіше виявлялася загроза переривання вагітності порівняно з жінками з контрольної групи (56,4%, 57,8% і 13,5% відповідно). Слід зазначити, що ретрохоріальні/ретроамніотичні гематоми зустрічалися серед носіїв поліморфізму PAI-1 675 5G/4G (4G/4G і 5G/4G) (57,1% і 55,6%) як з одним, так і з 2 і більше викиднями майже у 2 рази частіше (30,8% і 24,4%), ніж у жінок із поліморфізмом інших генів і в групі контролю (8,1%). ВВР були діагностовані у групі жінок з НВ (15,4%), що достовірно частіше аналогічних показників в групі пацієнток з ЗНВ (8,9%). Звертає на себе увагу, що в групі I серед ВВР у половині випадків виявлені різні форми дефектів незарощення невральної трубки, а у II групі в 25 % випадків було діагностовано синдром затримки розвитку плода на ранніх термінах.

При гістологічному дослідженні в препаратах виявляли децидуальні тромбози, облітеруючу децидуальну васкулопатію і зменшення загального числа судин в хоріоні. Одночасно відзначали різке зменшення кількості синцитіо-васкулярних мембран, збільшення числа синцитіальних вузликів. Ці ознаки значно частіше зустрічаються у

жінок з АФС як в I, так і в II групі. Виявлені зміни характеризувалися пікнозом ядер, коагуляційним некрозом цитоплазми і реактивною проліферацією клітин. Між ураженими клітинами розташовувалися тромби. Рідко зустрічалися периваскулярні лімфо-плазмоцитарні інфільтрати; деструкція або запальна інфільтрація була відсутня. При огляді плаценти мимовільних абортів на пізніх термінах гестації було видно поширені інфаркти, що чергувалися з ділянками некрозу і склерозу.

На основі проведеного нами аналізу методу логістичної регресії виявлено асоціації поліморфізмів генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A і PAI-1 675 5G/4G з ризиком розвитку НВ. Контрольна група склала 37, а дослідна - 84. Використавши тест хі-квадрат із 2 ступенями свободи нам вдалося знайти статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі жінок з НВ та в контрольній групі ( $p < 0.05$ ). Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкаке. Такою моделлю виявилася домінантна модель (табл. 3) для поліморфізму генів MTHFR C677T і FV (Leiden) G1691A і адитивна модель для PAI-1 675 5G/4G (табл. 4).

Таблиця 3

**Домінантна модель розрахунку відношення шансів репродуктивних втрат у жінок з поліморфізмом генів MTHFR C677T і FV (Leiden) G1691A**

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
MTHFR C677T CC	30 (81.1%)	28 (33.3%)	1.00		
MTHFR C677T C/T + T/T	7 (18.9%)	56 (66.7%)	8.57 (3.51 - 23.48)	< 0.05	14.46
FV (Leiden) G1691A G/G	36 (97.3%)	68 (81%)	1.00		
FV (Leiden) G1691A G/A + A/A	1 (2.7%)	16 (19%)	8.47 (1.63 - 35.94)	< 0.05	11.48

Таблиця 4

**Аддитивна модель розрахунку відношення шансів репродуктивних втрат у жінок з поліморфізмом гена PAI-1 675 5G/4G**

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
PAI-1 675 5G/4G					
5G/5G	---	---	1.00		
PAI-1 675 5G/4G					
2 4G/4G + 5G/4G	---	---	2.11 (1.17 - 4.18)	< 0.05	14.87

Розрахований коефіцієнт співвідношення шансів показав підвищення ризику повторних викиднів у 8 разів у жінок - носіїв мутації генів MTHFR C677T (8.57; 95% ДІ: 3.51 - 23.48), FV (Leiden) G1691A (8.47; 95% ДІ: 1.63 - 35.94). Ризик НВ при мутації PAI-1 675 5G/4G склав 2.11; 95% ДІ: 1.17 - 4.18.

#### Висновки

1. Отримані результати свідчать про доціль-

ність молекулярно-генетичного тестування поліморфізму генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G в алгоритмі обстеження жінок з НВ.

2. Своєчасне виявлення генетичних предикторів тромбофілії у жінок з НВ дозволить оптимізувати прекоцепційну підготовку до наступної вагітності для зниження ризику репродуктивних втрат і акушерських ускладнень.

#### Література

- Okada H. Habitual abortion / H.Okada, H.Kanzaki // Nihon. Rinsho. – 2006. – Vol. 2. – P. 422–425.
- Айламазян Э. К. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений / Э. К. Айламазян, М. С. Зайнулина // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – P. 3–9.
- Петрейков Е. Клиническая эффективность предгравидарной подготовки пациенток с синдромом потери плода и тромбофилией / Е. Петрейков // Врач. – 2008. – №1. – P. 66–70.
- Bura-Rivière A. Thrombophilia and pregnancy / Bura-Rivière A. // Rev. Prat. – 2012. – Vol. 62, №7. – P. 937–942.
- Bates S. M. Consultative hematology: the pregnant patient pregnancy loss Hematology / S. M. Bates // Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2010. – Vol. 2010. – P. 166–172.
- Incidence of hereditary thrombophilia in women with pregnancy loss in multi-center studies in Poland / J. Skrzypczak, M. Rajewski, P. Wirstlein [et al.] // Ginekol. Pol. – 2012. – Vol. 83, №5. – P. 330–336.
- Homocysteine, folate and pregnancy outcomes / M. W. Kim, S. C. Hong, J. S. Choi [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 520–524.
- Bogolub C. Elevated homocysteine consider testing for folate metabolism gene variants / C. Bogolub // Minn. Med. – 2012. – Vol. 95, №12. – P. 39–42.
- Запорожан В. М., Лінніков В. І. Гіпергомоцистеїнемія і ускладнений перебіг вагітності / В. М. Запорожан, В. І. Лінніков // Одес. мед. журнал. – 2012. – №3. – С. 52–54.
- Murphy M. M. Homocysteine in pregnancy / M. M. Murphy, J. D. Fernandez-Ballart // Adv. Clin. Chem. – 2011. – Vol. 53. – P. 105–137.
- An improved algorithm for activated protein C resistance and factor V Leiden screening // A. Z. Herskovits, E. A. Morgan, S. J. Lemire [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2013. – Vol. 140, №3. – P. 379–386.
- Factor V Leiden mutation and its impact on pregnancy complications / L. Hammerová, J. Chabada, J. Drobný [et al.] // Acta Medica. – 2011. – Vol. 54, №3. – P. 117–121.
- Association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A genotypes in women with a history of recurrent idiopathic miscarriages / T. Mahjoub, N. Mtiraoui, H. Tamim [et al.] // Am. J. Hematol. – 2005. – Vol. 80, №1. – P. 12–19.

14. Корнюшина Е. А. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией / Е. А. Корнюшина, М. С. Зайнулина // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2008. – №4. – Р. 89–95.

15. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: руководство для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М.: МИА, 2007. – 1059 с.

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ  
В ГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ**

*И.Б. Венцковская, О.Н. Прощенко,  
А.С. Загородняя*

**Национальный медицинский  
университет им. А.А.Богомольца  
(г. Киев, Украина)**

**Резюме.** В статье представлены результаты молекулярно-генетического тестирования полиморфизма генов MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A и PAI-1 675 5G / 4G женщин с невынашиванием беременности, проведена оценка частоты разнообразия генотипов этих генов. Приведен анализ клинико-лабораторных данных обследованных женщин с различным числом выкидышей в анамнезе. Определено прогностическую роль генетических предикторов в развитии невынашивания беременности при анализе частот аллелей и генотипов между обследованными женщинами и контрольной группой, проведена оценка риска повторных репродуктивных потерь у женщин с невынашиванием беременности.

**Ключевые слова:** тромбофилия, невынашивание беременности, полиморфизм генов MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A и PAI-1 675 5G/4G.

**THE ROLE OF GENETIC  
PREDICTORS  
IN MISCARRIAGE GENESIS**

*I. Ventskivska, O. Proshchenko,  
A. Zagorodnya*

**Bogomolets National  
medical university  
(Kyiv, Ukraine)**

**Summary.** The article demonstrates the results of molecular genetic testing gene polymorphism MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A and PAI-1 675 5G/4G of women with miscarriage, the evaluation of frequency of diversity of genotypes of these genes was provided. The analysis of clinical and laboratory data of women with one or more miscarriage cases in anamnesis is offered. The prognostic role of each of the 4 genetic predictors of a miscarriage depending on the frequencies of alleles and genotypes, the evaluated risk of recurrent reproductive losses is discussed.

**Keywords:** thrombophilia; miscarriage; MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A and PAI-1 675 5G/4G polymorphism.

УДК: 618.39-021.3-039.70-0.43

ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ  
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ  
У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ

Л.В. Герман, І.В.Каліновська

Буковинський державний медичний університет,  
(м.Чернівці)**Ключові слова:** гормони, вагітність, фетоплацентарний комплекс, невиношування.**Резюме.** В статті наведені результати дослідження гормонів фетоплацентарного комплексу, а саме: естрадіолу, хоріонічного гонадотропіну, прогестерону та плацентарного лактогену. Досліджено особливості змін гормонів ФПК в різні гестаційні терміни та проведено патогенетичне їх обґрунтування. В результаті проведених досліджень виявлено зниження рівня всіх гормонів ФПК у вагітних з невиношуванням у порівнянні з групою контролю, наслідком чого є розвиток плацентарної дисфункції.**Вступ**

В усьому світі проблема невиношування вагітності вивчається достатньо широко. Впроваджуються в практику різні методи патогенетичної терапії, але проблема залишається актуальною, рівень патології складає від 5 до 20 % і спостерігається високий рівень перинатальних ускладнень [1]. Велику роль при цьому відіграє дисфункція фетоплацентарної системи і розвиток фетоплацентарної недостатності [2].

Фетоплацентарна недостатність – ключова проблема сучасного акушерства і неонатології [3]. За даними Савельевой Г.М. и соавт. (2012), майже у кожній другій вагітній з невиношуванням розвивається ФПН. Проблему невиношування вагітності слід вирішувати з позицій виявлення групи ризику розвитку ФПН та застосування адекватних лікувально-профілактичних заходів корекції порушень системи мати-плацента-плід [4]. Високий рівень перинатальних порушень при вагітності, ускладненій ФПН і невиношуванням, диктує необхідність подальшого поглибленого вивчення проблеми [5].

Не дивлячись на досягнуті успіхи, у жінок з невиношуванням вагітності недостатньо вивчено стан ФПК на патогенетичному рівні. На думку Радзинского В.Е. и Ордиянц И.М. (2013), в патогенезі ФПН вирішальна роль належить молекулярним і клітинним порушенням плацентарного гомеостазу, але дані про особливості молекулярних і клітинних механізмів плацентарного гомеостазу і адаптаційно-гомеостатичних реакцій плаценти нечисленні і різні: недостатньо вивчені регуляторні механізми, які забезпечують ріст, структуру і функціонування всього ФПК.

Крім того, до теперішнього часу пошук нових методів ранньої діагностики і прогнозування хронічної плацентарної недостатності та порушень стану плода продовжує залишатись одним із пріоритетних напрямків сучасного акушерства. У цьому аспекті надзвичайно важливими є рання діагностика гормонального стану фетоплацентарного комплексу.

**Метою дослідження** було вивчення гормонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з невиношуванням.

**Матеріали та методи**

Важлива роль у забезпеченні нормального перебігу вагітності належить функції плацентарного комплексу, який синтезує ряд гормонів і білків. Розвиток синдрому плацентарної недостатності обумовлений розладом фізіологічної взаємодії між материнським, плацентарним та плодовим компонентами фетоплацентарної системи. При цьому розвиваються дистрофічні зміни у плаценті, що супроводжуються розладом її ферментативної та гормональної функції. Порушення гормональної функції плацентарного комплексу, які оцінюються по зміні рівня гормонів, що продукуються ним, лежать в основі патогенезу різноманітних ускладнень вагітності, в тому числі і при різній акушерській патології. З метою вивчення змін гормональної функції плацентарної системи при невиношуванні протягом гестаційного процесу визначали вміст гормонів: естрадіолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену. Дослідження проводились у 30 вагітних з проявами плацентарної недостатності на тлі невиношування. Контрольну групу складала 30 вагітних із неускладненим перебігом гестації.

**Результати та їх обговорення**

Аналіз зміни показників естрадіолу у вагітних досліджуваних груп (основної та контрольної) показав вірогідну відмінність. Отримані дані спостереження представлені в (табл. 1).

Так, в ранньому ембріональному періоді реєструвалася значна різниця концентрацій естрадіолу у вагітних основної і контрольної груп. Характерно, що концентрація естрадіолу в сироватці крові вагітних основної групи була нижче норми протягом всього гестаційного періоду. Гормональна регуляція гестаційного процесу, тобто регуляція обмінних процесів в організмі вагітної, росту

і розвитку плода, специфічних змін, що виникають в органах репродукції, і в першу чергу в матці, здійснюється завдяки ендокринній функції системи мати-плацента-плід, в якій головна роль належить гормонам плаценти і ФПК за активної участі гормонів плода. Із наведеного можна дійти висновку, що діагностика ускладнень вагітності і пологів має ґрунтуватися на визначенні, головним чином, гормонів плаценти і фетоплацентарного комплексу (ФПК). Слід визнати, що до теперішнього часу ще не повністю розкрита фізіологічна роль окремих гормонів плаценти у забезпеченні гестаційного процесу у вагітних з невиношуван-

ням в анамнезі. Функції плаценти властива саморегуляція, тобто акумуляція кінцевого продукту гальмує ферменти системи, які трансформують субстрат. Однак є повідомлення і про участь плода в регуляції синтезу гормонів плаценти. Зокрема синтезуються ФПК естрогени. У зв'язку з тим, що вони в плаценті утворюються з попередників, які з'являються в організмі плода, естрогени вагітних є продуктом єдиного ФПК. Інтенсивність біосинтезу і кількість естрогенів, що утворилися, визначається станом надниркових залоз плода і залежать від кількості андрогенних попередників, що надходять до плаценти.

Таблиця 1

Гестаційні періоди

Група обстежених	Ранній ембріональний період	Ранній фетальний період	Середній фетальний період	Пізній фетальний період
Основна група.	0,92±0,04	1,83±0,37	18,48±1,17	21,36±1,58
Контрольна група	3,84±0,19	13,84±0,48	43,86±3,74	61,97±7,25
p	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01

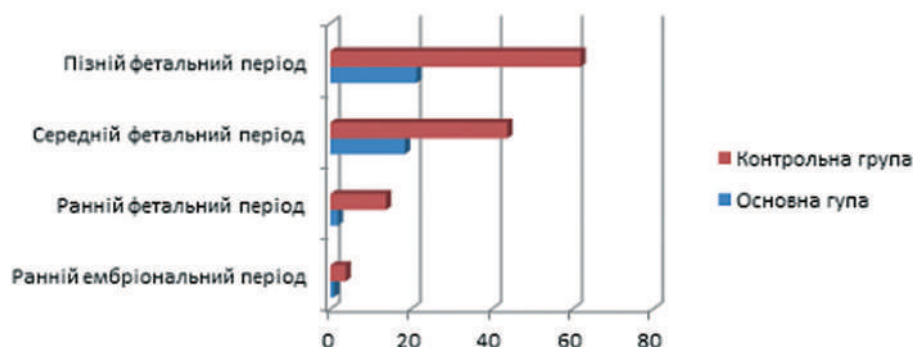


Рис.1. Рівень естрадіолу в сироватці крові вагітних дослідних груп

В результаті рівень естрогенів характеризує не тільки функційний стан плаценти, але і стан плода. При патологічному перебігу вагітності і загрози життю плода як правило, відмічається зменшення продукції естрогенів. Для оцінки розвитку вагітності має значення не абсолютна величина концентрації гормону, що визначається в той, чи інший термін вагітності, а зміна його концентрації (збільшення, чи зменшення) по мірі прогресування вагітності. Для оцінки функційного стану ФПК і плаценти більш інформативними слід визнати одночасне визначення декількох гормонів, що продукуються. Як видно з отриманих результатів дослідження, у вагітних з невиношуванням протягом всього гестаційного періоду (починаючи з раннього ембріонального і до пізнього фетального періоду) рівень естрадіолу, який досліджувався, нижчий, ніж у вагітних контрольної групи. Так, концентрація

естрадіолу, вже в ранньому ембріональному періоді була нижчою відповідно на 75 % порівняно з контрольною групою. В ранньому фетальному періоді рівень естрадіолу в крові вагітних з невиношуванням на 85 % нижче від показників у контрольній групі. У середньому фетальному періоді спостерігається також відставання рівня концентрації естрадіолу в сироватці крові відповідно на 56 % від показників контрольної групи. У пізньому фетальному періоді рівень естрадіолу залишався низьким у середньому на 63 % у порівнянні з контрольною групою. Таким чином, проаналізувавши динаміку змін рівня естрадіолу в крові вагітних, видно, що на ранніх стадіях формування плацентарної дисфункції спостерігається суттєве зниження рівня естрадіолу в крові вагітних. Це призводить в свою чергу до проявів клінічних ознак первинної плацентарної дисфункції вагітних основної групи у вигляді за-

грози переривання, кровомазання, часткового відшарування хоріона в малому терміні, самовільним викиднем, викиднем, що розпочався. Слід зауважити, що найбільш низький рівень естрадіолу спостерігався у вагітних з відмерлими вагітностями і в середньому становив  $0,26 \pm 0,02$  нмоль/л. Дефіцит естрогенів у малих термінах гестації (до 8 тижнів) гальмує синтез і знижує активність ферментних систем, гальмує енергетичний обмін, накопичення глікогену та АТФ, підвищує скоротливу діяльність матки. Найбільший дисбаланс рівня естрадіолу в крові вагітних з плацентарною дисфункцією спостерігався в ранньому фетальному періоді, в період формування плаценти. Виникає порушення першої хвилі інвазії цитотрофобласта і, як наслідок, незавершеність гестаційної перебудови сегментів спіральних артерій. Стінки судин не заміщуються повністю фібриноідом і сформовані плацентарні судини не забезпечують постійний приплив артеріальної крові в міжворсинчастий простір. Як наслідок цього, матково-плацентарна ділянка і сформована плацента не готові забезпечити потреби плоду, який розвивається. Плацента не виконує ендокринної функції в повному обсязі. У середньому фетальному періоді продовжує зберігатися тенденція до зниження порівняно з контрольною групою рівня естрадіолу в крові вагітних. Його концентрація у вагітних основної групи відповідно складала  $18,5 \pm 1,19$  нмоль/л, що на 56 % нижче показників контрольної групи. У пізньому фетальному періоді рівень естрадіолу в сироватці крові вагітних основної групи становив  $22,35 \pm 1,56$  нмоль/л, що в 2,7 рази нижче показників контрольної групи ( $61,97 \pm 7,25$  нмоль/л). Зниження рівня естраді-

олу в крові в даному періоді виникає внаслідок поступового зменшення компенсаторних можливостей плаценти та прогресування проявів плацентарної дисфункції.

З білкових гормонів плаценти визначали хоріонічний гонадотропін (ХГ) та плацентарний лактоген (ПЛ), які продукуються з ранніх термінів вагітності клітинами синцитіотрофобласта плаценти. Дослідження рівня ПЛ має важливе значення для діагностики функції плаценти, головним чином у III триместрі вагітності, оскільки визнано, що плацентарний лактоген є метаболічним гормоном другої половини вагітності. У ранні терміни вагітності стероїдна функція жовтого тіла підтримується плацентарними гормонами – ХГ та ПЛ. При розвитку плацентарної недостатності та неповноцінній функції трофобласта порушується процес синтезу та секреції ХГ, внаслідок чого зменшується його вміст у крові. Це викликає зниження синтезу естрогенів і прогестерону в жовтому тілі яєчника, а в подальшому і в плаценті. Падіння рівня цих гормонів, які забезпечують перебіг нормальних біохімічних і фізіологічних процесів у м'язах матки, веде до посилення скоротливої активності міометрія, що проявляється явищами первинної плацентарної дисфункції в ранньому ембріональному і ранньому фетальному періодах - кровомазанням, загрозою переривання вагітності, частковим відшарування хоріона. Аналізуючи гормональний статус вагітних основної групи, ми виявили, що вміст хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену у плазмі крові вагітних протягом всього гестаційного періоду був вірогідно нижчим порівняно з контролем (таблиця 2, мал.2,3).

Таблиця 2

Рівень хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену (мг/л) у вагітних з невиношуванням ( $M \pm m$ )

	Ранній ембріональний		Ранній фетальний		Середній фетальний		Пізній фетальний	
	ПЛ	ХГ	ПЛ	ХГ	ПЛ	ХГ	ПЛ	ХГ
Основна група	$0,076 \pm 0,005$	$14131 \pm 1105,0$	$1,022 \pm 0,1178$	$13718 \pm 1022,0$	$1,318 \pm 0,2378$	$9900 \pm 1306,0$	$4,047 \pm 0,653$	$15131 \pm 1127,0$
Контрольна група	$0,124 \pm 0,0168$	$52100 \pm 2132,0$	$1,318 \pm 0,1857$	$17328 \pm 1118,0$	$3,416 \pm 0,2379$	$17367 \pm 1248,0$	$8,238 \pm 0,885$	$23428 \pm 1033,0$
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05

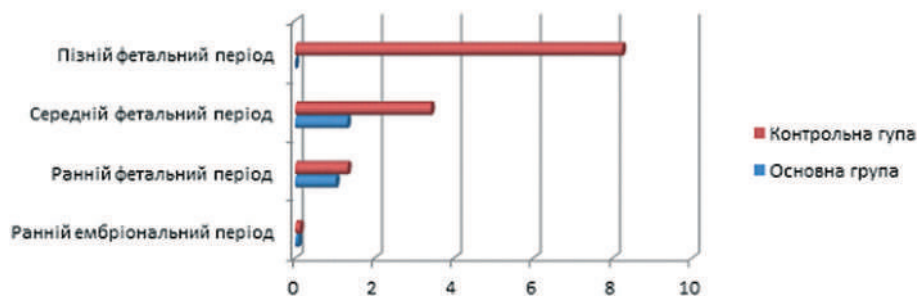


Рис.2. Рівень плацентарного лактогену у вагітних з невиношуванням

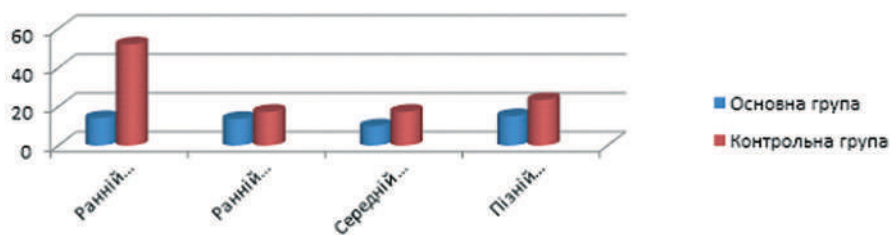


Рис.2. Рівень хоріонічного гонадотропіну у вагітних дослідних груп

Дослідження вмісту плацентарного лактогену і хоріонічного гонадотропіну в плазмі крові вагітних показало суттєве зниження показників у вагітних з невиношуванням та частковим відшаруванням хоріону в малих термінах гестації, а також прояви синдрому затримки розвитку плода в II і III триместрах вагітності. Отримані показники вмісту плацентарного лактогену, що мали тенденцію до зниження протягом всього гестаційного періоду, підтверджують його вплив на масу плода та регуляцію ліпідного, білкового та вуглеводного обміну плода. Так, у ранньому ембріональному періоді рівень ПЛ в основній групі в 1,5 рази менше, в порівнянні з результатами контрольної групи, що приводить до зниження обмінних процесів в організмі матері і порушення транспортної функції плацентарного бар'єру. Це, в свою чергу, проявляється самовільними викиднями, відмерлими вагітностями в ранньому ембріональному періоді. У подальшому (в II та III триместрах вагітності) низький рівень плацентарного лактогену призводить до невідповідності маси внутрішньоутробного плода гестаційному терміну, тобто СЗРП. У групі вагітних з внутрішньоутробною гіпоксією плода відмічається також зниження рівня ПЛ в 1,2 рази порівняно з контрольною групою. Причому найбільше відставання показників рівня ПЛ від нормальних для даного терміну вагітності спостерігалось в пізньому фетальному періоді у вагітних з дистресом плода, що свідчить про декомпенсацію

функції плаценти в III триместрі вагітності за наявності плацентарної дисфункції на тлі невиношування. Як відомо, основним місцем синтезу ПЛ в II триместрі вагітності є синцитіотрофобласт ворсин з певною участю цитотрофобласта у складі септ, клітинних острівців, плацентарного ложа та плодових оболонок. За умов розвитку первинної плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням вагітності відбувається витончення цитоплазми в синцитіотрофобласті ворсин, збіднення цитоплазми органелами та мітохондріями, що призводить до зниження ендокринної функції епітелію ворсин. При дослідженні рівня ХГ у вагітних основної групи спостерігалось зниження його концентрації в 1,2 рази в обох підгрупах протягом всього гестаційного періоду, в порівнянні з контрольною групою. В ранні терміни ХГ синтезується в епітелії ворсин синцитіотрофобласта і його транспорт орієнтований у бік міжворсинчастого простору - в матково-плацентарний кровотік. При розвитку плацентарної дисфункції на ранніх термінах гестації відсутні гестаційні зміни спіральних артерій, виникають важкі реологічні зміни в міжворсинчастому просторі, утворюються, так звані, афункційні зони та псевдоінфаркти. Все це призводить до різкого звуження просвіту судин та повної їх облітерації. Внаслідок описаних змін, знижується рівень ХГ у плазмі крові вагітних. Отримані зміни рівня прогестерону в сироватці крові вагітних наведені в (табл.3).

Таблиця 3

## Рівень прогестерону ( нмоль/л) у сироватці крові вагітних (M±m)

Групи	Періоди гестації			
	Ранній ембріональний	Ранній фетальний	Середній фетальний	Пізній фетальний
Основна група	33,3±2,4	44,5±4,63	125,3±7,40	133,0±2,2
Контрольна група	106,7 ±2,83	155,3±24,10	285,0±37,85	425,8±62,7
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

За результатами проведеного аналізу встановлено, що рівень прогестерону в крові вагітних основної групи був нижчим за показники в контрольній групі. Аналогічна тенденція спостерігається протягом всього гестаційного періоду. Відомо, що прогестерон є гормоном, який забезпечує збереження вагітності, сприяє гіперполяризуєчій дії на мембрани клітин міометрія, гальмує скоротливу актив-

ність м'язів матки. При неповноцінній функції трофобласта порушуються процеси синтезу і секреції ХГ і, як наслідок, зниження синтезу прогестерону в жовтому тілі яєчника, а в подальшому і в плаценті. Це призводить до самовільного переривання вагітності на ранніх стадіях гестаційного періоду. За даними таблиці 4 видно, що саме в ранньому ембріональному періоді відмічався найбільш

незвичайний рівень прогестерону (в середньому  $35,5 \pm 2,10$ ), причому найнижчі результати цих даних

виявлено в основній групі, в якій спостерігали в 36 % самовільні викидні та в 9 % відмерлі вагітності.

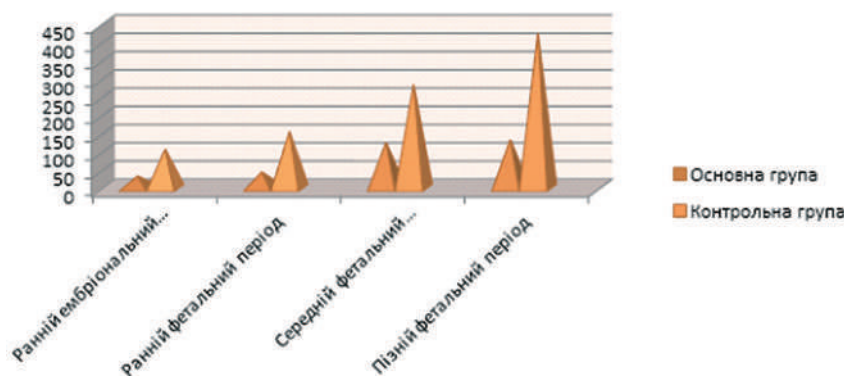


Рис.3. Рівень прогестерону у сироватці крові вагітних

При зростанні терміну вагітності в обох підгрупах основної групи відставання показників рівня прогестерону в крові вагітних у порівнянні з показниками контрольної групи зменшується. Поряд з цим, у пізньому фетальному періоді, за наявності плацентарної дисфункції, перед пологамі поступова декомпенсація функцій фетоплацентарного комплексу веде до ще більшого зниження рівня прогестерону в крові вагітних основної групи (в середньому на 68-69%) в порівнянні з контрольною групою.

#### Висновки

Таким чином, зниження рівня прогестерону в

сироватці крові вагітних сприяє порушенню матково-плацентарного кровообігу за рахунок підвищеної скоротливої активності матки. Як наслідок, це спричиняє гіпоксію внутрішньоутробного плода. Значне падіння рівня прогестерону в крові вагітних призводить до періодичного підвищення скоротливої активності матки, і, як наслідок, зумовлює синдром затримки розвитку плода.

#### Перспективи подальших досліджень

Планується розробка корекції змін гормонального стану фетоплацентарного комплексу на основі отриманих результатів наукових досліджень.

#### Література

1. Задерж-ка развития плода / [Стрижаков А.И., Михайленко Е.Т., Бунин А.Т., Медведев М.В.]. – К., 2012. – 184 с.
2. Серова О.Ф.Современные возможности коррекции гормональных нарушений у женщин с невынашиванием беременности / О.Ф.Серова // Вестн. Росс. ассоциации акуш.-гин. – 2013. – №2. – С.47 – 50.
3. Старостина Т.А.Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности / Т.А.Старостина, Е.М.Демидова, А.С.Анكيرская // Акуш. и гин. – 2013. – №5. – С.59 – 61.
4. Шаповаленко С.А. Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных стадиях гестации / С.А. Шаповаленко // Вестн. Росс. ассоциации акуш.-гин. – 2010. – №2. – С.43 – 46.
5. Яковлева Е.Б. Диагностика та лікування фетоплацентарної недостатності (ФПН) при невиношуванні вагітності / Е.Б.Яковлева, Б.П. Найкен // Невиношування вагітності. Збірн.наук.праць. – К., 2010. – С.437 – 439.

#### ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ

*Л.В. Герман, И.В. Калиновская*

Буковинский государственный  
медицинский университет,  
(Черновцы, Украина)

**Резюме.** В статье приведены результаты исследования гормонов фетоплацентарного комплекса, а именно: эстрадиола, хорионического гонадотропина, прогестерона и плацентарного лактогена. Исследованы особенности изменений гормонов ФПК в разные гестационные сроки и проведено патогенетическое их обоснование. В результате проведенных исследований обнаружено снижение уровня всех гормонов ФПК у беременных с невынашиванием в сравнении с группой контроля, следствием чего является развитие плацентарной дисфункции.

**Ключевые слова:** гормоны, беременность, фетоплацентарный комплекс, невынашивание.

#### THE EVALUATION OF THE HORMONAL STATE OF FETOPLACENTAL COMPLEX OF PREGNANT WOMEN WITH MISCARRIAGE

*L.V. Herman, I.V.Kalinovska*

Bukovinian State  
Medical University  
(Chernivtsi, Ukraine)

**Summary.** The results of research of hormones of fetoplacental complex are given in the article, namely: estradiol, horionical gonadotropin and placental lactogen. The features of changes of hormones of FPK are investigated in different gestational terms and their nosotropic background was conducted. As a result of the provided researches there was found out the decrease of level of all hormones of FPK in pregnant with miscarriage in comparison with the group of control, by investigation what development of placenta disfunction is.

**Keywords:** hormones, pregnancy, fetoplacental complex, miscarriage.



УДК: 618.172: 616-055,23-056,5

Л.П. Русин, В.А. Маляр

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
(м. Ужгород, Україна)ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЙОДНОГО  
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ  
СТАН ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ  
СИСТЕМИ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ,  
НАРОДЖЕНИХ З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА**Ключові слова:** дефіцит йоду, щитоподібна залоза, тиреоїдні гормони, гіпофізарно-тиреоїдна система.**Резюме.** При тривалому дефіциті йоду виникає недостатність синтезу тиреоїдних гормонів в організмі дівчини-підлітка. При недостатньому надходженні йоду в організм щитоподібна залоза дівчинки-підлітка реагує компенсаторним збільшенням її об'єму, який залежить від ступеня йододефіциту. У залежності від ступеня йододефіциту, внаслідок посилення процесів декомпенсації у гіпофізарно-тиреоїдній системі, відбувається зміна рівнів тиреотропного та тиреоїдних гормонів у дівчаток-підлітків.**Вступ**

Щитоподібна залоза відіграє значну роль у процесах метаболізму, росту та диференціювання тканин організму, синтезі білка [1,2]. Тому важливим є питання з'ясування стану йодного забезпечення організму дівчат-підлітків, оскільки Закарпаття є регіоном з природною нестачею йоду [2,3]. Нестача йоду в навколишньому середовищі сприяє розвитку йододефіцитних станів, особливо це стосується підлітків та вагітних жінок [4,5,6].

На сьогодні, за даними ВООЗ, основним критерієм важкості йододефіциту є показник медіани йодурії та зміна об'єму щитоподібної залози [6,7,8]. Аналіз йодної забезпеченості та клінічні прояви йододефіциту свідчить, що у 81,3% дівчат-підлітків зустрічається гіперплазія щитоподібної залози [1,2,3]. Саме тому, значною є імовірність росту йододефіцитної патології у дівчаток-підлітків народжених з дефіцитом маси тіла.

**Мета дослідження**

Вивчити йодне забезпечення та функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у дівчаток-підлітків, що народилися з дефіцитом маси тіла.

**Матеріали і методи**

Для досягнення поставленої перед нами мети було досліджено забезпеченість організму йодом 150 дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, що постійно проживають у регіоні Закарпаття (по 50 дівчат-підлітків, що мешкають на рівнинній, передгірській, гірській території).

Йодне забезпечення організму дівчат-підлітків визначали за допомогою показника загальної медіани йодурії та зміни об'єму щитоподібної залози, а також визначалися рівні тиреотропного і тиреоїдного гормонів імуноферментним методом з використанням наборів БАГ (м. Харків). Контрольну групу склали 50 дівчат-підлітків, які народилися з нормальною масою тіла.

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel – 2006.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Йодне забезпечення організму дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла та тих, що народилися з нормальною масою в порівняльному аспекті у різних регіонах Закарпаття, наведено в табл. 1.

**Таблиця 1**

**Порівняльний аналіз рівнів медіани йодурії у дівчат-підлітків основної та контрольної груп в залежності від регіону з різною природною нестачею йоду**

Показник	Основна група (n=150)			Група контролю (n=50)
	Рівнинна місцевість (n=50)	Передгірська місцевість (n=50)	Гірська місцевість (n=50)	
Загальна медіана йодурії, мкг/л	101,28	81,85	77,12	112,41

Як видно з даних табл. 1, середні показники загальної медіани йодурії у дівчат-підлітків, що народилися з дефіцитом маси тіла та постійно мешкають у гірській місцевості регіону Закарпаття, становив – 77,12 мкг/л, що є у 1,5 рази нижче за показник групи контролю – 112,41 мкг/л, а у дівчат-підлітків, що мешкають у передгірській місцевості – 81,85 мкг/л, що відповідає легкому

ступеню йододефіциту. В рівнинній місцевості медіана йодурії склала 101,28 мкг/л, що відповідає нижній межі норми (100 мкг/л).

Привертає увагу той факт, що середні значення медіани йодурії у дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, які проживають у гірській та передгірській місцевостях, відповідає легкому ступеню йододефіциту (55 і 99 мкг/л), а в дівчат-

підлітків рівнинної місцевості забезпечення організму йодом знаходиться на нижній межі норми –101,28 мкг/л. У контрольній групі даний показник склав 112,41 мкг/л.

Недостатнє забезпечення йодом організму ді-

вчат-підлітків сприяло розвитку пубертатного збільшення щитоподібної залози, яке частіше зустрічається у дівчат-підлітків у гірському та передгірському регіонах (табл. 2).

Як видно з даних табл. 2, у дівчаток-підлітків,

**Таблиця 2**

**Об'єм щитоподібної залози у дівчат-підлітків в різних регіонах проживання**

Показник	Основна група (n=150)			Контрольна група (n=50)
	Рівнинна місцевість (n=50)	Передгірська місцевість (n=50)	Гірська місцевість (n=50)	
Об'єм щитоподібної зал. (см <sup>3</sup> )	17,4±3,4	18,8±2,9*	20,7±2,5*	17,7±2,3

**Примітка:**  $p^* < 0,05$  відносно контрольної групи

що народилися з дефіцитом маси тіла та проживають у гірській місцевості, об'єм щитоподібної залози зростає у 1,4 рази, а у передгірській місцевості – у 1,2 рази і залежить від ступеня йододефіциту.

Недостатнє йодне забезпечення організму ді-

вчинки-підлітка та зміни в структурі та об'ємі щитоподібної залози, як свідчать дані нашого дослідження, впливають на функціональний стан щитоподібної залози. При тривалому дефіциті йоду виникає недостатність синтезу тиреоїдних гормонів в організмі (табл.3).

**Таблиця 3**

**Порівняльний аналіз рівнів тиреотропного та тиреоїдних гормонів у дівчат-підлітків основної та контрольної груп**

Середні знач. рівнів гормонів	Основна група (n=80)			Контрольна група (n=20)
	Рівнинна місцевість (n=20)	Передгірська місцевість (n=20)	Гірська місцевість (n=20)	
ТТГ, мІО/мл	2,95±0,08	3,18±0,10*	4,15±0,13*	2,08±0,12
T <sub>3</sub> , нмоль/л	1,39±0,15*	1,35±0,32*	1,32±0,19*	1,47±0,18
fT <sub>4</sub> , пкмоль/л	14,1±0,31	14,7±0,21*	15,9±0,35	12,72±0,19

**Примітка:**  $p^* < 0,05$  в порівнянні з контрольною групою

Як видно з даних табл. 3, при аналізі рівнів гіпофізарно-тиреоїдних гормонів у дівчат-підлітків в регіонах (гірський, передгірський, рівнинний) із різним рівнем природної нестачі йоду [2,3], відмічається статистично достовірною різниця у підвищенні рівнів ТТГ у гірському регіоні до 4,15±0,13 мМО/мл, передгірському – 3,18±0,10 мМО/мл і рівнинному – 2,95±0,08 мМО/мл і зниженні T<sub>3</sub> відносно до 1,32±0,19 у гірському регіоні, 1,35±0,32 – передгірському та до 1,39±0,15 – у рівнинній місцевості; рівень fT<sub>4</sub> відповідно становив 15,9±0,35 нмоль/л; 14,7±0,21 нмоль/л і 14,1±0,31 нмоль/л, що свідчить про існування відносної недостатності тиреоїдних гормонів у дівчат-підлітків за умов природної нестачі йоду. У подібних ситуаціях при

збільшенні тиреоїдного гормону відбувається гіперплазія щитоподібної залози і формування еутиреоїдного зобу в періоді пубертату.

**Висновок**

1. Отримані дані свідчать, що в умовах природної нестачі йоду відбувається недостатнє надходження йоду в організм дівчинки-підлітка, що сприяє компенсаторному збільшенню об'єму щитоподібної залози та гіпотироксемії.

2. Зміна рівнів тиреотропного та тиреоїдних гормонів у дівчаток-підлітків відбувається в залежності від ступеня йододефіциту і є наслідком посилення процесів декомпенсації у тиреотропно – тиреоїдній системі.

**Література**

1. Бобик Ю.Ю. Вплив деяких екзогенних факторів на епідеміологію захворювань щитоподібної залози у Закарпатській області / Ю.Ю.Бобик // Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України.– 2010.–С.10-14.
2. Бобик Ю. Ю. Моніторинг йодного забезпечення вагітних Закарпатської області / Ю. Ю. Бобик // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2010. – № 4. – С. 21–23.
3. Боднар П. М. Йододефіцитні розлади – актуальна медико-соціальна проблема / П. М. Боднар // Лікарська справа. – 2001. – № 3. – С. 8–10.
4. Боярская О. Я. Йододефицитные заболевания в Украине / О. Я. Боярская // Doctor. – 2003. – № 5. – С. 72–74.

5. Маляр В. А. Профілактика перинатальних втрат у вагітних в умовах природної нестачі йоду / В. А. Маляр, В. В. Маляр, Ю. Ю. Ломага // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 2. – С. 51–52.
6. Оцінювання йододефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення: посіб. для керівників програм / Б. Бенуа, Д. Берроу, Ф. Деланже [та ін.] // ВОЗ. – [3-е вид.]. – К.: К.І.С., 2008. – 95 с.
7. Luton D. Iodine deficiency in northern Paris area: impact on fetal thyroid mensuration / D. Luton, C. Alberti, E. Vuillard // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. e14707.
8. Lazarus J. H. Thyroid function in pregnancy / J. H. Lazarus // Br. Med. Bull. – 2011. – Vol. 97. – P. 137–148.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЙОДНОГО  
ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ  
СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИД-  
НОЙ СИСТЕМЫ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ,  
РОЖДЕННЫХ С ДЕФИЦИТОМ  
МАССЫ ТЕЛА**

*Л.П. Русин, В.А. Маляр*

**ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»  
(г.Ужгород, Украина)**

**Резюме.** При длительной недостаточности йода возникает недостаточность синтеза тиреоидных гормонов в организме девочек-подростков. При нехватке поступления йода в организм щитовидная железа девочки-подростка реагирует компенсаторным увеличением её объёма, который зависит от степени йододефицита. В зависимости от степени йододефицита, вследствие усиления процессов декомпенсации гипофизарно-тиреоидной системе происходит изменение уровня тиреотропного и тиреоидных гормонов у девочек-подростков.

**Ключевые слова:** дефицит йода, щитовидная железа, тиреоидные гормоны, гипофизарно-тиреоидная система.

**COMPARATIVE ANALYSIS  
OF IODINE SUPPORT AND FUNCTIONAL  
STATUS OF PITUITARY-THYROID SYSTEM  
IN ADOLESCENT  
GIRLS BORN  
WITH UNDERWEIGHT**

*L. P. Rusin, V.A. Malyar*

**SHEI «Uzhgorod National University»  
(Uzhgorod, Ukraine)**

**Summary.** Prolonged deficiency of iodine causes insufficiency of synthesis of thyroid hormones in the body of a teenage girl. If shortfalls of iodine in the body of teenage girl, thyroid gland reacts by compensatory increase in its volume that depends on the degree of iodine deficiency. Depending on the degree of iodine deficiency and due to strengthening of decompensation in pituitary-thyroid system there is a change in levels of thyrotropin and thyroid hormones in adolescent girls.

**Keywords:** deficiency of iodine, thyroid hormones, thyroid gland, pituitary-thyroid system.

УДК: 618.3-018.74-06:616.61-002.3

ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ  
У ВАГІТНИХ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ**Ю.С. Паращук, Т.В. Горбач,  
О.В. Ганчева, С.М. Мартинова**Харківський національний медичний  
університет МОЗ України  
(м. Харків, Україна)**Ключові слова:** пієлонефрит, вагітність, ендотеліальна дисфункція, трансамідаза, VEGF, ендотелін-1.**Резюме.** У зв'язку з високим рівнем гестаційних ускладнень під час вагітності у жінок з пієлонефритом актуальним є вивчення особливостей системи мати-плацента-плід. Виявлено, що при хронічному пієлонефриті вагітних, який не супроводжується збільшенням прозапальних інтерлейкінів і порушенням проникності мембран нефроцитів, відсутні прояви ендотеліальної дисфункції як у матері, так і у новонароджених. При хронічному пієлонефриті вагітних, у разі появи в сироватці крові трансамідази і підвищенні вмісту інтерлейкіну 1 $\beta$  (ІЛ 1 $\beta$ ), має місце ендотеліальна дисфункція, з'являється ризик багатоводдя, пошкоджується ендотелій судин у системі мати-плацента-плід. При гестаційному пієлонефриті вагітних є дисфункція ендотелію, підвищений ризик затримки внутрішньоутробного розвитку плоду, порушується функціональний стан ендотелію судин у новонародженого. Отримані результати обґрунтовують необхідність для прогнозування стану плоду та можливих профілактичних заходів, проводити дослідження трансамідази в сироватці крові вагітних з пієлонефритом.**Вступ**

Проблема зниження перинатальної захворюваності та смертності є актуальною в усіх країнах світу. У зв'язку з високим рівнем ускладнень під час вагітності, пологів, у післяпологовому періоді у жінок з пієлонефритом останнім часом багато уваги приділяється вивченню особливостей метаболічних процесів, які є основою функціонування системи мати - плацента - плід, при розвитку запального процесу в безпосередній близькості до матки. Встановлено, що пієлонефрит під час вагітності може стати причиною хоріоамніоніту, багатоводдя, маловоддя, перинатальної захворюваності, плацентарної дисфункції, внутрішньоутробного інфікування плода [6].

Перебіг вагітності за наявності пієлонефриту характеризується високою частотою виникнення плацентарної дисфункції [7]. Згідно сучасним уявленням, провідне значення в розвитку дисфункції плаценти відіграють патологічні зміни в системі гемостазу і дисфункції ендотеліальних клітин, що призводить до змін матково-плацентарного кровотоку, проникності плаценти, порушення стану плоду [5]. При пієлонефриті ділянки плацентарних судин, які зберегли ендотеліальні і гладком'язові елементи, стають мішенню для дії медіаторів і ендотоксинів, які циркулюють в крові, що призводить до пошкодження ендотелію [2].

Одним із факторів регуляції тонусу плацентарних судин є стан ендотелію, а саме - ендотеліальної продукцією вазоконстрикторних і вазоділятаторних факторів. Вираженість клінічних

проявів плацентарної недостатності корегує з порушенням продукції факторів, що забезпечують ділятацію плацентарних судин (оксид азоту) [4]. Тому, для удосконалення тактики прогнозування виникнення плацентарної дисфункції у жінок з пієлонефритом на ранніх етапах вагітності, необхідно вивчити особливості змісту вазоконстрикторних і вазоділятаторних факторів, що продукуються ендотелієм. Важливим представляється також вивчення особливостей змісту ендотеліального фактору росту судин, який забезпечує проліферацію ендотеліоцитів у вагітної жінки, плода і плаценти [11].

**Мета роботи** - поліпшення діагностики плацентарної дисфункції за рахунок вивчення зв'язку між активністю запального процесу в нирках та вмістом ендотеліну-1, нітрозотіолів (s-NO) та ендотеліального фактору росту судин (VEGF) у сироватці крові вагітних з пієлонефритом та у пуповинній крові.

**Матеріали і методи дослідження**

Для досягнення поставленої мети обстежено 78 вагітних, госпіталізованих у Харківський регіональний перинатальний центр КЗОЗ «ОКЛ ЦЕМД та МК». Забір крові у вагітних проводився з кубітальної вени при поступленні в стаціонар і пуповинної крові в пологах. Обстежені розподілені на 3 групи: контрольна (18 здорових жінок, віком 23-35 років), вагітні із хронічним пієлонефритом (32 жінок, віком 23-30 років), вагітні з гестаційним

пієлонефритом (28 жінок, віком 25-36 років).

Для оцінки ступеня активності запального процесу в нирках усім обстеженим визначали активність органоспецифічного «ниркового» ферменту - трансамідази спектрофотометричним методом [8], а також вміст інтерлейкіну 1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) - імуноферментним методом за допомогою набору реактивів фірми Вектор Бест (Росія). Концентрацію ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми DRG (Німеччина). Вміст

стабільного метаболіту оксиду азоту-S-нітрозотіолів визначали спектрофлюориметричним методом [3]. Концентрацію VEGF визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми «Вектор – Бест» (Росія).

### Результати та їх обговорення

Отриманні дані з вивчення показників функції ендотелію у обстежених жінок представлено в табл. 1.

Таблиця 1

#### Показники функції ендотелію, вміст ІЛ-1 $\beta$ та активність трансамідази в сироватці крові здорових вагітних і при пієлонефриті

Групи обстежених	Трансамідаза ммоль/ л	ІЛ -1 $\beta$ нг/мл	Ендотелін-1 фентамоль/мл	s-NO мкмоль/мл	VEGF мкг/мл
Контрольна група (n-18)	Не виявлено	11.25 $\pm$ 1,00	1.32 $\pm$ 0.08	0.48 $\pm$ 0.03	558,64 $\pm$ 22,11
Хронічний пієлонефрит (n-32)	А)Не виявлено Б)2,33 $\pm$ 0.11	12.03 $\pm$ 1.12 P>0.05	1.65 $\pm$ 0.11 P<0,02	0.56 $\pm$ 0.04 P>0.05	573.24 $\pm$ 24.11 P>0.05
		18.43 $\pm$ 1.22 P<0.001	5.83 $\pm$ 0.18 P<0.001	0.27 $\pm$ 0.02 P<0.05	748.25 $\pm$ 0.53 P<0,001
Гестаційний пієлонефрит (n-28)	1,68 $\pm$ 0.12	30.11 $\pm$ 2.34 P<0.001	6.08 $\pm$ 0.42 P<0.001	0.32 $\pm$ 0.01 P>0.05	326,14 $\pm$ 20.05 P<0.001

**Примітка:** P - достовірність відмінностей з контрольною групою.

А) хронічний пієлонефрит без дестабілізації мембран нефроцитів

Б) хронічний пієлонефрит з дестабілізацією мембран нефроцитів

Як видно з отриманих даних, при хронічному пієлонефриті вагітних у разі відсутності активності трансамідази (що свідчить про функції мембран нефроцитів), активність ендотеліну-1 незначно (але достовірно) була вищою, ніж у контрольній групі, а вміст s-NO практично не відрізнявся від рівня в контрольній групі. Тобто, можна говорити лише про незначний дисбаланс між вазоконстрікторними (ендотелін-1) та вазоділятаторними (s-NO) факторами ендотелію. При цьому вміст ІЛ-1 $\beta$  та VEGF не відрізнявся від рівня у контрольній групі. Отже, при відсутності прозапального ефекту ІЛ-1 $\beta$  (а це свідчить про наявність латентної фази пієлонефриту) існують лише мінімальні зміни у функціональному стані ендотелію, продукція VEGF не порушена. При вираженому збільшенні вмісту ІЛ-1 $\beta$ , визначається активність трансамідази, що свідчить про дестабілізацію мембран нефроцитів (і, внаслідок цього, «витоку» ферменту з клітин). Як видно з табл. 1, у цьому випадку хронічний пієлонефрит у вагітних супроводжується значним (майже в 4 рази) збільшенням продукції ендотеліну-1, а також достовірним зниженням вмісту нітрозотіолів. Виражений дисбаланс між вазоконстрікторними і вазоділятаторними факторами свідчать про наявність ендотеліальної дисфункції. Можливою причиною низької продукції s-NO при хронічному пієлонефриті є дефіцит субстрату для NO-синтаз - L-аргініну та підвищена концентрація ендогенного інгібітору NO-синтаз - асиметричного ді-

метіларгініна [1]. Крім цього, у хворих на хронічний пієлонефрит знижена біодоступність NO внаслідок оксидативного стресу та утворення пероксинітриду [9]. Очевидно, що реальний дефіцит NO вищий, ніж зазначений в таблиці. Зміни такої спрямованості призводять до зниження матково - плацентарного кровотоку та розвитку плацентарної недостатності. Надходження кисню до плоду знижується, трофобласт компенсує власні метаболічні потреби за рахунок збільшення площі капілярної мережі плодової частини плаценти, що стає можливим завдяки продукції VEGF (табл.1) [10]. Він стимулює ангиогенез, проліферацію клітин ендотелію та їх міграцію, гальмує апоптоз і підвищує проникність судин, збільшує ділянку трофобласту [12]. Тобто, збільшення VEGF - це компенсаторна зміна, пов'язана з дисфункцією ендотелію.

Як видно із отриманих даних, при гестаційному пієлонефриті значно (майже в 3 рази) підвищується вміст ІЛ-1 у сироватці крові, у всіх випадках визначається трансамідаза, що свідчить про порушення проникності мембран нефроцитів. Продукція запальних цитокінів, циркулюючих ендотоксинів призводять до пошкодження ендотелію. Як наслідок, продукція ендотеліну-1 підвищується у 4.9 рази, а оксиду азоту - знижується в 1,5 рази. Співвідношення вазоконстрікторних і вазоділятаторних факторів свідчить про наявність дисфункції ендотелію. Однак, продукція VEGF достовірно знижується, порівняно з рівнем у здорових вагітних і вагітних із хронічним пієлонеф-

ритом. Зниження VEGF призводить до затримки ангіогенезу, зменшенню ділянки трофобласту, що може супроводжуватися затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. Можна припустити, що при гестаційному пієлонефриті компенсаторна гіперплазія ендотелію в організмі вагітної жінки не розвивається.

Вивчення вмісту ендотеліальних факторів у пуповинній крові показало, що при хронічному пієлонефриті вагітних за відсутності достовірних змін вмісту ІЛ-1 $\beta$  та невиявленої активності трансамідази в сироватці крові жінок, у пуповинній

крові показники функції ендотелію відповідають фізіологічній нормі (не відрізняються від рівнів показників у контрольній групі). Тобто, ризик порушення розвитку плода відсутній. У цій же групі обстежуваних, але при підвищеному рівні ІЛ-1 $\beta$  та виявленої активності трансамідази у жінок в пуповинній крові збільшений вміст ендотеліну-1 при рівні оксиду азоту, що відповідає фізіологічній нормі та свідчить про дисфункцію ендотелію. У той же час, вміст VEGF достовірно нижче, ніж в контрольній групі (табл. 2).

Таблиця 2

## Показники функції ендотелію у пуповинній крові

Групи обстежених	Ендотелін-1 фемтомоляр/мл	s-NO мкмоль/мл	VEGF мкг/мл
Контрольна група (n-18)	0.85 $\pm$ 0.06	0.64 $\pm$ 0.03	889.16 $\pm$ 34.22
Хронічний пієлонефрит (n-32)	А) 0.90 $\pm$ 0.05 p>0.05	0.60 $\pm$ 0.05 p>0.05	908.22 $\pm$ 60.21 p<0.01
	Б) 1.58 $\pm$ 0.07 p<0.001	0.69 $\pm$ 0.05 p>0.05	711.24 $\pm$ 47.16 p<0.01
Гестаційний пієлонефрит (n-28)	0.92 $\pm$ 0.07 P>0.05	0.42 $\pm$ 0.02 p<0.001	1024.11 $\pm$ 72.45 p>0.05

**Примітка:** P - достовірність відмінностей з контрольною групою.

А) хронічний пієлонефрит без дестабілізації мембран нефроцитів

Б) хронічний пієлонефрит з дестабілізацією мембран нефроцитів

Отже, у новонароджених знижений ангіогенез і має місце пошкодження ендотелію. Зміни такої спрямованості можуть свідчити про порушення метаболічних процесів у новонароджених, оскільки ендотеліальний шар на внутрішній поверхні кровоносних судин є не тільки найбільшою за обсягом залогом внутрішньої секреції, але й напівпроникливим бар'єром на шляху переміщення поживних речовин, сигнальних молекул в тканини. Переважання вазоконстрикторних ендотеліальних факторів зумовлює звуження судин, гіпоксію, порушення трофіки тканин. Зниження показника VEGF на цьому тлі вказує на недостатність розвитку судинного русла, посилює ефекти вазоконстрикції в судинах як ворсинчатого хоріону плаценти так і плоду.

При гестаційному пієлонефриті вагітних вміст ендотеліну-1 у пуповинній крові практично відповідає рівню в контрольній групі, а концентрація s-NO знижена майже у 1.5 рази, що, можливо, пояснюється наявністю стресу. Тобто, у новонароджених також є прояви ендотеліальної дисфункції. Концентрація VEGF достовірно вище, ніж у пуповинній крові дітей контрольної групи, що можна розцінювати як компенсаторні зміни.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що хронічний пієлонефрит вагітних не супроводжується збільшенням прозапальних інтерлейкінів і порушенням проникності мембран нефроцитів, відсутні прояви ендотеліальної дисфункції як у матері, так і у новонароджених.

При хронічному пієлонефриті вагітних, у разі появи в сироватці крові трансамідази і підвищення вмісту ІЛ-1, має місце ендотеліальна дисфункція, пошкоджується ендотелій судин ворсинчатого хоріону, плаценти і плода. При гестаційному пієлонефриті вагітних має місце дисфункція ендотелію, підвищений ризик затримки внутрішньоутробного розвитку плода, порушується функціональний стан ендотелію у новонародженого, але відбувається компенсаторне «включення» гіперпроліферації ендотелію. Отримані результати обґрунтовують необхідність проведення дослідження трансамідази в сироватці крові вагітних з пієлонефритом для прогнозування стану плоду і можливих профілактичних заходів.

## Висновки

1. При хронічному пієлонефриті вагітних ендотеліальна дисфункція має місце лише у тих жінок, у яких підвищений вміст ІЛ-1 $\beta$  і визначається активність трансамідази в сироватці крові.

2. При наявності гестаційного пієлонефриту у вагітних спостерігається підвищення продукції прозапального інтерлейкіну ІЛ-1 $\beta$ , виявляється трансамідаза, пошкоджується ендотелій судин, у новонароджених і в плаценті спостерігається метаболічна гіперпроліферація ендотелію.

3. Для прогнозування гестаційних ускладнень під час вагітності у жінок з пієлонефритом доцільно визначати активність трансамідази і вміст ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові.

## Література

1. Бабушкина А.В. L – аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис.– 2009.–№6 (74).–С.43 - 48.
2. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности / В.А. Климов // Акушерство и гинекология.– 2008.– №2.– С. 7-10.
3. Ковалева О.М. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пула оксиду азота: метод. реком. / О.М. Ковалева, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач // Міністерство охорони здоров'я України. Укр. центр наук. медичної інформації та патентно – ліцензійної роботи. – К., 2007.– 16 с.
4. Макаров И.О. Роль угрозы прерывания беременности в генезе развития фетоплацентарной недостаточности / И.О. Макаров, Н.А. Шешерсова, И.В. Мартинова.– 2010.– №5.– С. 33-37.
5. Мозгова Е.В. Эндотелиальная функция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: метод. реком. / Е.В. Мозгова, О.В. Малышева, Т.Э. Иващенко.– СПб: Изд. Н-Л., 2003.–32с.
6. Ольшевська О.В. Матково-плацентарно-плодовий кровообіг у вагітних з хронічним пієлонефритом та із пре-еклампсією при хронічному пієлонефриті / О.В. Ольшевська, А.В.Чурилова, К.М. Чеченова // 36. наук. праць Асоціації акушерів – гінекологів України.– К., 2010.– С.257-261.
7. Сидорова И.С. Фетоплацентарная недостаточность. Клинические аспекты / И.С. Сидорова, И.О. Макаров.– М.: Знание, 2000. –127с.
8. Тимошенко О.П. Визначення активності трансамідази в сироватці крові уніфікованим методом. Клінічна біохімія / О.П. Тимошенко, А.М. Вороніна, В.М. Кривченко.– К.: «Професіонал», 2005.–С.261-263.
9. Топчій І.І. Нітрити як джерело оксиду азоту у хворих на хронічну хворобу нирок / І.І.Топчій, Т.М.Бондор, А.О. Несен // Журнал АМН України.– 2008.–№14(3).–С. 517-522.
10. Jaulor K.N. Longitudinal serum concentration growth factor evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies / K.N.Jaulor, J.Grinwood, K.S.Jaulor // Am. J. Obstet. Gynecol.– 2003.– Vol.188.– P.177-182.
11. The moternal plasma solulle vascular endothelial growth factor receptor – 1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Dopper abnormalities in the maternal and fetal circulation / J.P. Kusanovie, O. Erez, N.A. Than [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med.–2008.–№21.–P.25-40.
12. Sachs B.P. Circulating angiogenic fators and the risk of preclampsia / B.P. Sachs, F.H. Epstein // N. Eng J. Med.– 2004.– Vol.350. - P.672-683.

### ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ

*Ю.С. Паращук, Т.В. Горбач, Е.В. Ганчева, С.Н. Мартынова*

**Харьковский национальный медицинский университет  
(г. Харьков, Украина)**

**Резюме.** В связи с высоким уровнем гестационных осложнений во время беременности у женщин с пиелонефритом актуальным является изучение особенностей системы мать–плацента–плод. Установлено, что при хроническом пиелонефрите беременных, не сопровождающемся увеличением провоспалительных интерлейкинов и нарушением проницаемости мембран нефроцитов, отсутствуют проявления эндотелиальной дисфункции как у матери, так и у новорожденных. При хроническом пиелонефрите беременных, в случае появления в сыворотке крови трансамидиназы и повышении содержания ИЛ -1, имеет место эндотелиальная дисфункция, появляется риск многоводия, повреждается эндотелий плода. При гестационном пиелонефрите беременных имеется дисфункция эндотелия, повышен риск задержки внутриутробного развития плода, нарушается функциональное состояние эндотелия у новорожденного. Полученные результаты обосновывают необходимость для прогнозирования состояния плода и возможных профилактических мероприятий проводить исследование трансамидиназы в сыворотке крови беременных с пиелонефритом.

**Ключевые слова:** пиелонефрит, беременность, эндотелиальная дисфункция, трансамидиназа, VEGF, эндотелин-1.

### INDICES OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN WOMEN WITH PYELONEPHRITIS

*Y.S. Parashchuk, T.V. Gorbach, E.V. Gancheva, S.N. Martynova*

**Kharkiv National Medical University  
(Kharkiv, Ukraine)**

**Summary.** Due to the high level of gestational complications during pregnancy in women with pyelonephritis a study of the features of the mother-placenta-fetus is topical. It is detected that in chronic pyelonephritis of pregnant, which is not accompanied by an increase in pro-inflammatory interleukins and impaired membrane permeability of nefrocytes, there is no manifestation of endothelial dysfunction both in mother, and in neonates. In chronic pyelonephritis during pregnancy, in case of serum transaminidase and increasing levels of IL-1, endothelial dysfunction is present, there is a risk of polyhydramnios, fetal endothelium is damaged. In gestational pyelonephritis of pregnant there's endothelial dysfunction, increased risk of intrauterine growth retardation, endothelial function in the newborn is impaired. Our results justify the need of prediction of state of the fetus and possible preventive measures, the conduction of research of transaminidase in serum of pregnant women with pyelonephritis.

**Keywords:** pyelonephritis, pregnancy, endothelial dysfunction, transaminidaza, VEGF, endotelin 1.

УДК: 618.33:616.831-007-073.432.1

**И.Н. Сафонова**

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

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ  
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ  
РАЗЛИЧНЫХ ЭХОГРАФИЧЕСКИХ  
ВАРИАНТАХ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ  
АНОМАЛИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА:  
ЧАСТЬ II (СЕРИЯ ИЗ 53 СЛУЧАЕВ)

**Ключевые слова:** головной мозг плода, ультразвуковое исследование, перинатальный исход, постнатальный катamnестический мониторинг.

**Резюме.** Изучены и архивированы особенности нейросонографической картины и постнатальные клинические результаты 53 плодов, у которых после 22 гестационных недель обнаруживались аномалии головного мозга. Выявлены аномалии, ассоциировавшиеся с перинатальными или младенческими потерями, тяжелой перинатальной и отдаленной заболеваемостью, макрокранией плода, а также с благоприятными клиническими результатами. Выделены эхографические особенности картины головного мозга плода, связанные с нейроинфекцией и антенатальным дистрессом. На основании литературного обзора и собственных наблюдений разработаны критерии перинатального прогноза и необходимости постнатального катamnестического мониторинга в зависимости от особенностей эхографической картины головного мозга плода. Необходимы дальнейшие проспективные многоцентровые исследования, определяющие антенатальные эхографические изменения головного мозга плода и их ассоциацию с постнатальным результатом.

**Вступление**

Адекватное антенатальное консультирование беременной при подозрении на патологию центральной нервной системы (ЦНС) плода – важная задача перинатологов и специалистов в области акушерской эхографии. Удельный вес аномалий ЦНС плода при неонатальных и младенческих потерях достигает 40% [1].

Если перинатальный прогноз при некоторых формах антенатального поражения головного мозга плода однозначно неблагоприятен, то данные о прогнозировании развития ребенка при умеренных нарушениях развития проэнцефалона [2], также как и при изолированных и ассоциированных каллозальных аномалиях, вариантах аномалий задней черепной ямки [3], гидроцефальном синдроме [4] противоречивы и неоднозначны [5,6]. Сложными также являются вопросы прогнозирования результата при очаговых опухолевых и кистозных антенатальных поражениях головного мозга [1,7].

Немалое количество публикаций в последнее десятилетие посвящается диагностике вторичных поражений головного мозга плода, наблюдающихся при инфекционных процессах либо плацентарных нарушениях, а также прогнозированию их перинатальных и отдаленных исходов [8,9].

Проведенный ранее аналитический обзор литературных и веб-источников, отражающих вопросы постнатального прогнозирования при различных аномалиях фетальной ЦНС, показал высокую частоту выявления вторичных изменений головного мозга плода во второй половине беременности, что подтверждает мнение о необходимости включения третьего рутинного сканирования в протоколы антенатального наблюдени-

я беременности [10].

Таким образом, задачей прицельного и расширенного нейросонографического (НСГ) исследования плода является эффективное выявление как первичных мальформаций, так и вторичных изменений ЦНС, а также отдаленное прогнозирование нейро-психического и интеллектуального развития ребенка. Это представляется особенно актуальным в связи с началом работы в Украине в 2012-2013 г.г. проекта регионализации перинатальной помощи и внедрения системы мониторинга катamnеза перинатальных осложнений.

**Цель работы** - анализ перинатальных и отдаленных результатов при различных эхографических вариантах аномалий головного мозга плода, разработка эхографических критериев высокого перинатального риска, а также формирование группы постнатального катamnестического мониторинга.

**Материал и методы исследований**

Изучены и архивированы особенности НСГ картины 53 плодов, у которых после 22 недель выявлялись аномалии головного мозга. Расширенные НСГ исследования плодов выполнялись в отделении ультразвуковой диагностики КУЗО Областная больница «Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», в структуре которого до 2012 г. функционировали акушерские отделения, с 2012 г. – Региональный перинатальный центр. Ультразвуковые исследования и архивирование эхографических имиджей проводились на аппаратах Voluson 730 pro (GE, США) и Philips HD 11



(Германия).

Во всех случаях изучены клинические перинатальные особенности. Антенатальный диагноз верифицировался магнитно-резонансным или спирально-компьютерным томографическими (МРТ и СКТ) исследованиями (11 новорожденных), НСГ (20 новорожденных) либо патоморфологическим исследованием (28 случаев). Постнатальные результаты классифицировались следующим образом: неблагоприятный общий постнатальный результат (ОПР) - перинатальная или младенческая смерть; неблагоприятный клинический постнатальный результат (КПР) – тяжелая постнатальная заболеваемость (персистирующие неврологические нарушения). В случаях перинатальных потерь изучался патоморфологический диагноз (ПМД). Отдаленные последствия патологических изменений, выявленных на антенатальном этапе, выяснялись путем телефонного опроса матерей через 6 и 12 месяцев после родов.

В серию не включались случаи анэнцефалии-акрании и экзэнцефалии, как аномалии, имеющие совершенно определенно неблагоприятное перинатальное значение, а также кисты хориальных сплетений, выявленные во II триместре и в дальнейшем регрессировавшие.

#### Результаты и их обсуждение

Из 53 плодов с аномальной эхографической картиной головного мозга у 14 - аномалии были изолированными, у 39 - ассоциированными. Удельный вес плодов с выявленными после 22 гестационных недель первичными мальформациями (аномалии Денди-Уокера, Киари, голопрозэнцефалия) соста-

вил 26,4% (14/53). Удельный вес вторичных изменений (деструктивных процессов, вторичной гидроцефалии, нарушений нейронной миграции и пролиферации, изменений перивентрикулярной и субэпендимальной локализации, очаговых кистозных и опухолевых поражений) составил 73,6% (39/53).

В ряде случаев имела место реально поздняя манифестация патологии плода. К примеру, вероятным является формирование кисты гемисферы головного мозга без дисплазии мозговых структур, а также инфекционно-ассоциированных аномалий, на этапах позднего II либо начала III триместра. В ряде случаев вероятной причиной неадекватной диагностики мальформаций могла быть недостаточная профессиональная подготовка специалистов I диагностического уровня. Речь идет о распознавании выраженных аномалий прозэнцефалона, а также аномалии Арнольда–Киари, так как хорошо известно, что на современном этапе эти пороки развития успешно диагностируются на этапах конца I - начала II триместров беременности. Частота неблагоприятных ОПР среди плодов с аномалиями головного мозга была высокой (28/53 или 52,8%), из них 2 плода погибли на антенатальном этапе.

При сопоставлении эхографических имиджей и клинических данных были выделены интракраниальные аномалии неуточненного этиопатогенеза, как ассоциированные с другими структурными дефектами плода (синдромальные и неуточненные комплексы патологических изменений), так и изолированные аномалии, не имевшие четкой взаимосвязи с особенностями анамнеза и клинической картины (табл. 1).

Таблица 1

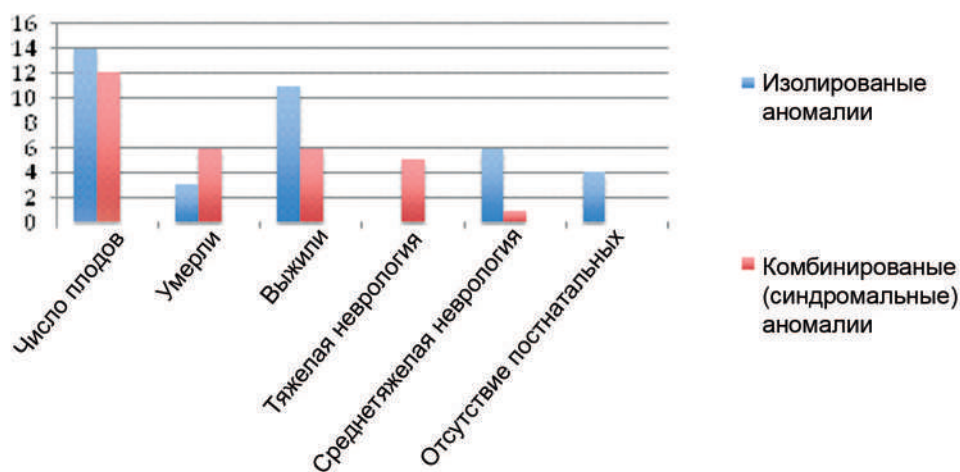
**Эхографические имиджи изолированных и ассоциированных интракраниальных аномалий плода неустановленного этиопатогенеза**

Эхографические имиджи изолированных изменений головного мозга плода неустановленного этиопатогенеза, 14 плодов	Эхографические имиджи изменений головного мозга плода, ассоциированные с другими структурными аномалиями (синдромальные и неуточненные комплексы аномалий), 12 плодов
Гидранэнцефалия (2 случая) Шизэнцефалия билатеральная Голопрозэнцефалия алобарная Субарахноидальная киста Легкая изолированная гидроцефалия (2 случая) Изолированный вариант Денди-Уокера (2 случая) Мега-цистерна изолированная Полная каллозальная агенезия со «срединной межполушарной кистой» Монолатеральная умеренная ветрикуломегалия Расширенная полость Верге Хоройдпапиллома с легкой ветрикуломегалией	Пахиририя (3 случая: комплексы с митохондриальной болезнью; с тяжелым симметричным вариантом СЗРП; с каллозальной агенезией и микроэнцефалией) Микроэнцефалия (2 случая: комплексы с семилобарной голопрозэнцефалией, частичной каллозальной агенезией и тяжелым СЗРП; спахиририей и каллозальной агенезией) Голопрозэнцефалия алобарная (синдром Патау) Голопрозэнцефалия семилобарная (неуточненный комплекс ВПР с агенезией мозолистого тела, микроэнцефалией, септооптической дисплазией и пахиририей) Голопрозэнцефалия лобарная (неуточненный комплекс ВПР с агенезией мозолистого тела и септооптической дисплазией) Гидроцефалия средней степени тяжести (неуточненный комплекс ВПР) Среднетяжелая гидроцефалия (аномалия Киари при спинальной дизрафии, 2 случая) Тяжелая гидроцефалия (аномалия Киари при спинальной дизрафии) Субэпендимальная киста (неуточненный комплекс ВПР) Мальформация (комплекс) Денди-Уокера (неуточненный комплекс ВПР) Мега-цистерна (неуточненный комплекс ВПР) Частичная каллозальная агенезия (неуточненные комплексы ВПР, 2 случая) Полная каллозальная агенезия (неуточненные комплексы ВПР, 2 случая)

Количество плодов с выявленными эхографическими интракраниальными аномалиями неустановленного этиопатогенеза составило 26, из них 14 – с изолированными и 12 – с комбинированными (синдромальными и неуточненными ассоциациями). Из 26 новорожденных умерли 9 (34,6%). Перинатальные результаты, как общие, так и клинические, были хуже при ассоциированных, чем при изолированных аномалиях. Из 14 новорожденных с антенатально выявленными изолированными изменениями головного мозга неустановленного этиопатогенеза умерло 3 (21,4%), выжило 11 (78,6%) детей, 2 из них перенесли нейрохирургические вмешательства после рождения, у 6 развились среднетяжелые персистирующие неврологические нарушения. У 4 детей отсутствовали неврологические проблемы после рождения. Из 12 новорожденных с комбинированными аномалиями умерло 6 (50%), выжило 6 детей (50%),

из них 5 имели проявления тяжелых персистирующих неврологических нарушений, сопровождавшихся крайне неблагоприятным прогнозом функциональной реабилитации, и лишь в одном случае неврологическая симптоматика имела среднетяжелые проявления (диаграмма на рис.1).

В 12 случаях у новорожденных имела место реализация внутриутробного инфицирования (ВУИ) в виде разнообразных клинических инфекционно-септических проявлений, при этом ВУИ сопровождалась антенатальными эхографическими изменениями головного мозга (проявлениями нейроинфекции). Среди эхографических признаков инфекционно-ассоциированных аномалий головного мозга плода выявлялись изменения преимущественно интравентрикулярной, субэпендимальной и перивентрикулярной локализации, а также проявления дизгенетических процессов - частичная агенезия мозолистого тела и признаки аномальной гирации (пахигирия).



**Рис.1.** Перинатальные результаты у 14 плодов с изолированными аномалиями головного мозга неуточненного этиопатогенеза и 12 плодов с комбинированными и синдромальными аномалиями головного мозга

У 15 плодов имелись особенности эхографической картины головного мозга, ассоциированные с хроническим течением тяжелой плацентарной дисфункции и антенатальным дистрессом плода. Среди дистресс-ассоциированных антенатальных эхографических особенностей головного мозга плода наблюдались нечеткость и «снижение контрастности» структур головного мозга плода за счет его отека, признаки аномальной гирации (пахигирия), антенатальное внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), а также мелкокислотная перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ).

В целом, обращала внимание высокая частота как неблагоприятных ОПР (28/53 или 52,8%), так и высокая частота неблагоприятных КПР, т.е. таких, где в анамнезе имела место тяжелая персистирующая неврологическая заболеваемость (13/53 или 24,5%). Среди выживших детей показатель частоты тяжелой постнатальной неврологической заболеваемости составил 52% (13/25).

Такие аномалии, как алобарная голопрозэнцефалия, шизэнцефалия, аномалия Ки-

ари с тяжелой гидроцефалией, субарахноидальная киста гигантских размеров, сопровождались макрокранией, что имело значение в выработке акушерской тактики. Тяжелая гидроцефалия и гидранэнцефалия не сопровождались значимым изменением размера черепа плода.

Из 4 случаев голопрозэнцефалии 3 имели неблагоприятные ОПР (алобарный и семилобарный варианты), лобарная голопрозэнцефалия не имела перинатальных последствий, однако КПР был также неблагоприятным (тяжелая эпилепсия и нейро-психическая ретардация). Из 4 случаев нетяжелой гидроцефалии плода неблагоприятный ОПР имел место в 1 случае, неблагоприятные КПР – в остальных 3, т.е. любые проявления гидроцефального синдрома плода требовали постнатального катамнестического мониторинга. В анамнезе 3 случаев пояснично-крестцовой спинальной дизрафии наблюдался неблагоприятный ОПР при тяжелой окклюзионной гидроцефалии на фоне аномалии Киари, а также 2 неблагоприятных КПР при гидроцефалии средней степени тяжести. Оче-

видно, что при массивных деструктивных процессах (гидранэнцефалии и шизэнцефалии) ОПР были исключительно неблагоприятными, при этом клинически значимой макрокранией сопровождалась только билатеральная шизэнцефалия. Антенатальные эхографические признаки аномалий задней черепной ямки в 3 из 4 случаев имели в катамнезе благоприятные ОПР, а в 2 из 4 – также благоприятный КПР. Это обуславливает нередкие противоречия антенатального прогноза с клиническим постнатальным катамнезом и сложности адекватного прогнозирования, т.е. аномалии спектра Денди-Уокера имеют неопределенный перинатальный и постнатальный риск.

Анализ постнатальных результатов у 5 плодов с аномальными эхографическими имиджами мозговой коры (пахигирией и аномальной формой латеральной борозды) показал неблагоприятные ОПР (3/5) и крайне неблагоприятные КПР (2/5) в катамнезе. Каллозальная агенезия эхографически проявлялась ассоциациями с кольпоцефалией, межполушарной «кистой», гидроцефалией, отсутствием полости прозрачной перегородки, а также лобарной голопрозэнцефалией и септо-оптичес-

кой дисплазией. Таким образом, постнатальный прогноз при каллозальной агенезии в целом является неопределенным и зависит напрямую от наличия ассоциированных аномалий. Из 5 случаев антенатальной детекции каллозальной агенезии плохой ОПР имелся в 1 случае, а неблагоприятный КПР – в 2 случаях. Перинатальное значение очаговых поражений – кист и опухолей – головного мозга плода зависит от степени деструкции мозговой ткани, а также от степени выраженности масс-эффекта. В наших двух наблюдениях изменения, даже обширные, имели благоприятные ОПР и КПР.

В процессе анализа взаимосвязи эхографических имиджей и клинических перинатальных особенностей были выделены аномалии, связанные с перинатальными потерями, макрокранией, крайне тяжелой неонатальной и младенческой заболеваемостью, отдаленной неврологической заболеваемостью (персистирующими неврологическими и нейропсихическими нарушениями), а также имиджи, не имевшие клинических проявлений и/или спонтанно регрессировавшие в постнатальном периоде (табл. 2).

Таблица 2

**Перинатальное значение эхографических изменений головного мозга плода**

Тип клинических ассоциаций эхографических имиджей головного мозга плода	Эхографические изменения головного мозга плода
С перинатальными потерями	<ul style="list-style-type: none"> <li>-алобарная голопрозэнцефалия</li> <li>-семилобарная голопрозэнцефалия</li> <li>-гидранэнцефалия без наличия стволовых структур</li> <li>-шизэнцефалия</li> <li>-тяжелая гидроцефалия (аномалия Киари при спинальной дизрафии)</li> <li>-тяжелая гидроцефалия с деструкцией мозга и порэнцефалией</li> <li>-перивентрикулярная лейкомаляция</li> <li>-снижение эхогенности и контрастности структур мозга</li> <li>-мальформация (комплекс) Денди-Уокера</li> <li>-аномальное изображение мозговой коры в III триместре (пахигирия)</li> <li>-каллозальная агенезия синдромальная с вентрикуломегалией</li> </ul>
С младенческими потерями	<ul style="list-style-type: none"> <li>-тяжелая гидроцефалия (аномалия Киари при спинальной дизрафии)</li> <li>-снижение эхогенности и контрастности структур мозга</li> <li>-антенатальное ВЖК</li> <li>-среднетяжелая гидроцефалия с субэпендимальной кистой</li> <li>-гидранэнцефалия с сохраненным стволом мозга</li> <li>-частичная каллозальная агенезия с гидроцефалией</li> <li>-аномальное изображение мозговой коры в III триместре (пахигирия)</li> </ul>
С необходимостью нейрохирургических вмешательств	<ul style="list-style-type: none"> <li>-арахноидальная киста гигантских размеров</li> <li>-хороидпапиллома</li> <li>-антенатальное ВЖК с окклюзионной гидроцефалией</li> <li>-среднетяжелая гидроцефалия (аномалия Киари при спинальной дизрафии)</li> </ul>
С крайне тяжелой неонатальной и младенческой заболеваемостью	<ul style="list-style-type: none"> <li>-тяжелая гидроцефалия (аномалия Киари при спинальной дизрафии)</li> <li>-среднетяжелая гидроцефалия с каллозальной агенезией и субэпендимальной кистой</li> <li>-гидранэнцефалия с сохраненным стволом мозга</li> <li>-антенатальное ВЖК</li> <li>-снижение эхогенности и контрастности структур мозга</li> <li>-аномальное изображение мозговой коры в III триместре (пахигирия)</li> <li>-перивентрикулярная лейкомаляция</li> </ul>
С отдаленной неврологической заболеваемостью (долгосрочными неврологическими и нейропсихическими нарушениями)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- снижение эхогенности и контрастности структур мозга</li> <li>-перивентрикулярная лейкомаляция</li> <li>-легкая гидроцефалия (пограничная вентрикуломегалия)</li> <li>-умеренная прогрессирующая гидроцефалия с каллозальной агенезией, неоднородными включениями в мозговой коре</li> <li>-каллозальная агенезия с кольпоцефалией</li> <li>-аномальное изображение мозговой коры в III триместре пахигирия</li> <li>-мега-цистерна синдромальная</li> </ul>
С благоприятным КПР (не имели клинических проявлений и/или регрессировали в постнатальном периоде)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-расширенная полость Верге</li> <li>-изолированный вариант Денди-Уокера</li> <li>-арахноидальная киста гигантских размеров</li> <li>-монолатеральная вентрикуломегалия</li> <li>-мега-цистерна изолированная</li> <li>-изолированная каллозальная агенезия</li> <li>-хороидпапиллома</li> </ul>
С макрокранией	<ul style="list-style-type: none"> <li>-алобарная голопрозэнцефалия</li> <li>-шизэнцефалия</li> <li>-аномалия Киари с тяжелой гидроцефалией</li> <li>-субарахноидальная киста гигантских размеров</li> </ul>

На основании проведенного ранее литературного обзора и собственных наблюдений разработаны критерии перинатального прогноза и необходимости постнатального катamnестического мониторинга в зависимости от особенностей эхографической картины головного мозга плода.

Эхографические аномалии и их комбинации, ассоциированные с неблагоприятным общим постнатальным результатом:

- гидранэнцефалия;
- алобарная и семилобарная голопрозэнцефалия;
- шизэнцефалия;
- аневризма вены Галена с застойной сердечной недостаточностью;
- тяжелая гидроцефалия при спинальной дизрафии;
- опухоль мозга с вырженным масс-эффектом (большим объемом опухоли, деформацией и атрофией мозговых структур, тяжелой гидроцефалией);
- комплекс Денди-Уокера (полная агенезия червя с формированием «кисты» задней черепной ямки);
- синдромальные аномалии спектра Денди-Уокера;
- порэнцефалия.

Эхографические аномалии и их комбинации, ассоциированные с неопределенным перинатальным результатом:

- аномальная гирация (пахигирия, аномальная форма латеральной борозды);
  - арахноидальная киста;
  - спина бифида с умеренной гидроцефалией;
  - опухоль мозга небольшого размера без признаков выраженного масс-эффекта;
  - изолированная (несиндромальная) аномалия Денди-Уокера;
  - лобарная голопрозэнцефалия.
- Эхографические аномалии и их комбинации, ассоциированные с благоприятными ОНР и КНР:
- монолатеральная вентрикуломегалия;
  - умеренная билатеральная вентрикуломегалия;
  - изолированные аномалии спектра Денди-Уокера;
  - изолированная каллозальная агенезия.

Эхографические аномалии и их комбинации, ассоциированные с неблагоприятными КНР и требующие постнатального мониторинга:

- легкая (пограничная, до 12 мм) и умеренная (до 15 мм) вентрикуломегалия (изолированная либо ассоциированная);
- лобарная голопрозэнцефалия;
- аномальная гирация (пахигирия, аномальная форма латеральной борозды);
- изолированные аномалии спектра Денди-Уокера;
- ассоциированная каллозальная агенезия;

#### Література

1. Sutcliffe A. Congenital Anomalies - Case Studies and Mechanisms / Sutcliffe A. – Tech, 2012. – 132 p.
2. Disorders in prosencephalic development / P.Volpe, G.Campobasso, V. De Robertis [et al.] // Prenat. Diagn. – 2009. – Vol. 29 (4). – P. 340-354.
3. Воеводин С.М. Дифференциальная диагностика заболеваний и пороков развития центральной нервной системы и лица у плода: автореф. дис. на соискание науч. степени докт. мед. наук / С.М. Воеводин. – М., 2012. – 43 с.
4. Callen P.W. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology / Callen P.W. – Elsevier Health Sciences, 2011. – 1180 p.

- изменения субэпендимальной и перивентрикулярной локализации (кисты, адгезии, высокая перивентрикулярная экзогенность, ПВЛ).

#### Выводы

В изученной серии 53 случаев различные эхографические варианты аномалий головного мозга плода, обнаруженные во второй половине беременности, сопровождались высокой частотой как неблагоприятных ОНР (28/53 или 52,8%), так и неблагоприятных КНР, связанных с тяжелой персистирующей неврологической заболеваемостью (13/53 или 24,5%). Перинатальные результаты, как общие, так и клинические, были хуже при ассоциированных, чем при изолированных аномалиях.

Удельный вес плодов с выявленными после 22 гестационных недель первичными мальформациями составил 26,4% (14/53). Удельный вес плодов с вторичными изменениями (деструктивными процессами, вторичной гидроцефалией, нарушениями нейронной миграции и пролиферации, изменениями перивентрикулярной и субэпендимальной локализации, очаговыми кистозными и опухолевыми поражениями) составил 73,6% (39/53).

К дистресс-ассоциированным антенатальным эхографическим особенностям головного мозга плода можно отнести нечеткость и «снижение контрастности» структур головного мозга плода за счет его отека, признаки аномальной гирации, антенатальное ВЖК, а также мелкокистозную ПВЛ. Среди эхографических признаков инфекционно-ассоциированных аномалий головного мозга плода выявлялись изменения преимущественно интравентрикулярной, субэпендимальной и перивентрикулярной локализации, а также проявления дизгенетических процессов.

Вторичные фетальные мозговые изменения встречались втрое чаще, чем первичные, что подтверждает мнение о целесообразности проведения третьего рутинного сканирования беременности.

На основании анализа данных литературы и собственных наблюдений разработаны критерии перинатального прогноза и необходимости постнатального катamnестического мониторинга в зависимости от эхографической картины головного мозга плода.

#### Перспективы дальнейших исследований

Учитывая лимитированные возможности ретроспективного одноцентрового исследования, можно считать необходимыми дальнейшие проспективные многоцентровые исследования, определяющие антенатальные эхографические изменения головного мозга плода и их ассоциацию с перинатальным результатом.

5. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetics and neuroimaging findings in a series of 41 patients / CC. Schell-Apacik, K. Wagner, M. Bihler [et al.] // Am. J. Med. Genet.– 2008.– Vol.146 (19).–P. 2501-2511.
6. Agenesis of the corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus / PH. Tang, AI. Bartha, ME. Norton [et al.] // AJNR.– 2009.– Vol. 30(2).–P. 257-263.
7. Isaacs H. Fetal brain tumors: a review of 154 cases / H. Isaacs // Am. J. Perinatol.– 2009.– Vol.26 (6).–P. 453-66.
8. De Catte L. Prenatal neurologic anomalies: sonographic diagnosis and treatment / L. De Catte, B. De Keersmaeker, F. Claus // Paediatr. Drugs.– 2012.– Vol.14(3).–P.143-55.
9. Медведев М.В. Пренатальная эхография: дифференциальный диагноз и прогноз / Медведев М.В.– М.: Реальное время, 2009.– 480 с.
10. Сафонова И.Н. Доказательная медицина и роль третьего ультразвукового скрининга в выявлении фетоплацентарной патологии (обзор литературных и веб-источников) / И.Н.Сафонова, И.С. Лукьянова // Здоровье женщины.–2013.–№3(79).–С. 56-61.

**ПЕРИНАТАЛЬНІ ТА ВІДДАЛЕНІ  
РЕЗУЛЬТАТИ ПРИ РІЗНИХ  
ЕХОГРАФІЧНИХ ВАРІАНТАХ ПЕРВИННИХ  
І ВТОРИННИХ АНОМАЛІЙ ГОЛОВНОГО  
МОЗКУ ПЛОДА: ЧАСТИНА ІІ  
(СЕРІЯ З 53 ВИПАДКІВ)**

*I.М. Сафонова*

**Харківська медична академія  
післядипломної освіти  
(м.Харків, Україна)**

**Резюме.** Вивчені та архівовані особливості нейросонографічної картини, а також постнатальні клінічні результати 53 плодів, у яких після 22 гестаційних тижнів виявлялися аномалії головного мозку. Виявлені аномалії, що асоціювалися з перинатальними або малюковими втратами, важкою перинатальною та віддаленою захворюваністю, макрокранією плода, а також зі сприятливими клінічними результатами. Виділені ехографічні особливості картини головного мозку плода, пов'язані з нейроінфекцією та антенатальним дистресом. На підставі літературного огляду і власних спостережень розроблені критерії перинатального прогнозу і необхідності постнатального катамнестичного моніторингу в залежності від особливостей ехографічної картини головного мозку плода. Є необхідними подальші проспективні багатоцентрові дослідження, що визначають антенатальні ехографічні зміни головного мозку плода та їх асоціацію з постнатальним результатом.

**Ключові слова:** головний мозок плоду, ультразвукове дослідження, перинатальний результат, постнатальний катамнестичний моніторинг.

**PERINATAL AND LONG-TERM RESULTS  
IN ULTRASOUND VARIATIONS  
OF PRIMARY AND SECONDARY  
ABNORMALITIES  
OF FETAL BRAIN: PART II  
(A SERIES OF 53 CASES)**

*I. Safonova*

**Kharkiv medical academy of postgraduate  
education  
(Kharkiv, Ukraine)**

**Summary.** Neurosonographic images and postnatal clinical results in 53 fetuses with brain abnormalities which were detected after 22 weeks were studied and archived. There were identified anomalies associated with perinatal or infant loss, severe perinatal long-term morbidity, fetal macrocrania, and with favorable clinical outcomes. Ultrasound (US) fetal brain images associated with neuroinfection and antenatal distress were detected. Based on the literature review and our own observations the criteria for perinatal prognosis and the need for postnatal follow-up monitoring, depending on the characteristics of US picture of fetal brain were developed. Given the limited opportunities of a retrospective single-center study further prospective multicenter studies that determine the antenatal US changes of the fetal brain and their association with postnatal outcome may be considered necessary.

**Keywords:** fetal brain, ultrasound, perinatal outcome, postnatal follow-up monitoring .

УДК: 618.39-021.3-03

О.В. Трохимович, М.А. Флаксемберг,  
О.Г. Даниленко

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖІНОК  
З РАННІМИ РЕПРОДУКТИВНИМИ  
ВТРАТАМИ

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

**Ключові слова:** ранні репродуктивні втрати,  
клінічна характеристика.

**Резюме.** Результати проведених досліджень свідчать, що у жінок з ранніми репродуктивними втратами визначається висока соматична та гінекологічна захворюваність, збільшення частоти перенесених втручань на органах малого таза, що призводить до обмеження потенційних можливостей фертильності жінки. Аналіз сунутньої гінекологічної патології встановив високу частоту хронічного запального процесу геніталій, що мало місце у переважній більшості жінок з ранніми репродуктивними втратами та загрозливим викиднем, що засвідчує роль запального фактору в генезі ранніх втрат вагітності. Виявлені особливості клінічної характеристики даної категорії жінок повинні враховуватись при проведенні реабілітаційних заходів.

### Вступ

Однією з найважливіших проблем сучасного акушерства та гінекології, що призводить не тільки до зниження народжуваності, але й до порушень репродуктивного здоров'я, є ранні втрати вагітності [1, 2]. Протягом останніх років все частіше доводиться констатувати, що частота ускладненого перебігу та ранніх втрат вагітності залишається досить високою і не має тенденції до зниження [3, 4]. При цьому ризик втрати бажаної вагітності значно зростає з кожною наступною репродуктивною невдачею. Це зумовлює необхідність більш пильного вивчення проблеми ранніх репродуктивних втрат, встановлення факторів ризику та визначення ймовірних предикторів з метою запобігання втрат вагітності [5, 6].

Метою роботи стало провести ретроспективний, вивчити структуру та частоту ранніх втрат вагітності за даними відділення планування сім'ї за (2007-2013 рр.) та дати клінічну характеристику жінкам із ранніми репродуктивними втратами.

### Матеріали та методи дослідження

Було проведено клініко-статистичний аналіз 794 історій хвороб жінок із ранніми репродуктивними втратами та загрозливим викиднем у першому триместрі вагітності, які знаходилися на лікуванні у відділенні планування сім'ї та реабілітації репродуктивної функції жінок протягом 2007-2013 років.

Загально-клінічні методи дослідження проводились згідно протоколів МОЗ України та включали вивчення скарг, особливостей анамнезу хвороби, репродуктивного анамнезу, менструальної та генеративної функції; наявність гінекологічних та екстрагенітальних захворювань; загальний об'єктивний огляд із гінекологічним дослідженням.

Отримані цифрові дані обробляли з використанням статистичних програм Exel Microsoft

Office 2003 із застосуванням методів варіаційної статистики. Для порівняння показників з нормальним характером розподілу використовували t-критерій Стьюдента. Статистична значимість відмінностей оцінювалась на рівні, що був не нижчим 95 % ( $p < 0,05$ ).

### Результати та їх обговорення

Було проведено клініко-статистичний аналіз 794 історій хвороб жінок із ранніми репродуктивними втратами та загрозливим викиднем у першому триместрі вагітності, які знаходилися на лікуванні у відділенні планування сім'ї та реабілітації репродуктивної функції жінок протягом 2007-2013 років (табл.1).

Згідно результатів досліджень, ранні втрати вагітності, до яких включали викидень, що не відбувся, спонтанний аборт та трубну вагітність, спостерігались у 402 пацієнток, поряд із цим загрозливий викидень ранніх термінів мав місце у 392 жінок, що в середньому склало 5,8 % та 5,7% відповідно від загальної кількості жінок. Динаміка частки ранніх репродуктивних втрат у структурі госпітальної захворюваності по роках представлена на рис. 1.

Протягом досліджуваного періоду частка ранніх втрат вагітності у стаціонарних хворих коливалась у межах від 4,2 % до 6,9 %, загрозливого викидня – від 4,8 % до 6,5%. Отже, в останні роки відзначалась тенденція до її підвищення, що можна пов'язати із безпосереднім загальним зростанням частоти даної патології в жінок.

Як показали дослідження, серед ранніх репродуктивних втрат домінували трубна вагітність, яка була діагностована у 177 пацієнток, що склало 2,6 % від загальної кількості хворих та викидень, що не відбувся, який був встановлений у 171 (2,5 %) жінок. Спонтанний аборт відбувся у 54 (0,8 %) пацієнток. Такий низький відсоток спонтанного

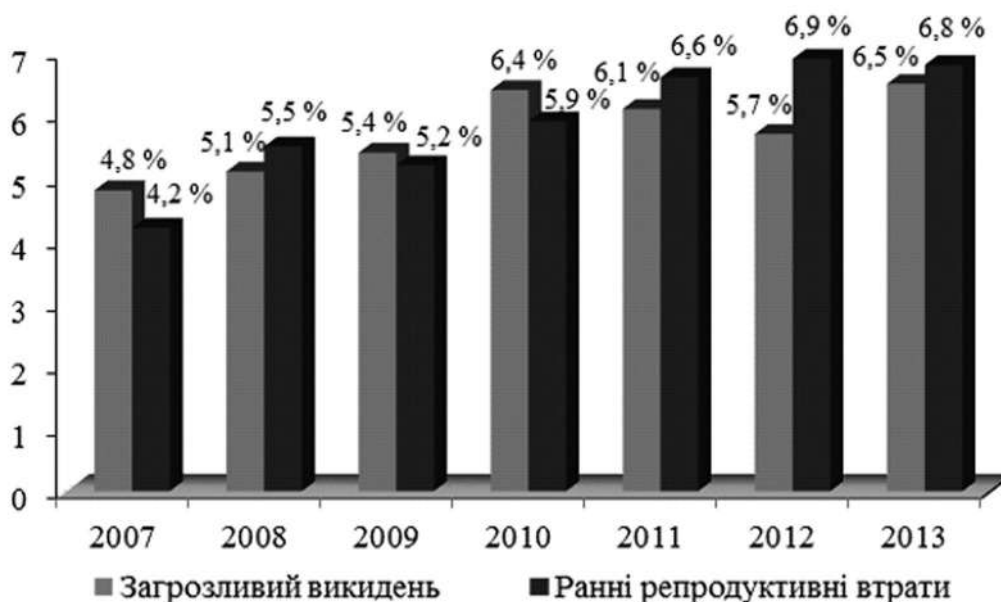
аборту в структурі госпітальної захворюваності, з одного боку, можна пояснити гострим початком перебігу захворювання та частим звертанням хворих за медичною допомогою безпосередньо за місцем проживання. З іншого боку, широке впро-

вадження та доступність сучасних методів моніторингу за перебігом вагітності ранніх термінів дає змогу запідозрити та виявити припинення її розвитку на досить ранніх термінах, ще до появи клінічних ознак неблагополуччя.

Таблиця 1

**Частка ранніх втрат вагітності та загрозливого викидня в структурі захворюваності відділення планування сім'ї та реабілітації репродуктивної функції по роках, абс. ч (%)**

Рік	Всього хворих (n)	Трубна вагітність	Викидень, що не відбувся	Спонтанний аборт	Загрозливий викидень
2007	1168	24 (2,1)	13 (1,1)	11 (0,9)	56 (4,8)
2008	1019	28 (2,7)	19 (1,9)	9 (0,9)	52 (5,1)
2009	1000	26 (2,6)	18 (1,8)	8 (0,8)	54 (5,4)
2010	895	20 (2,2)	28 (3,1)	5 (0,6)	57 (6,4)
2011	967	30 (3,1)	29 (3,0)	5 (0,5)	59 (6,1)
2012	976	28 (2,9)	32 (3,3)	8 (0,8)	66 (6,6)
2013	896	21 (2,3)	32 (3,6)	8 (0,9)	58 (6,5)
Всього	6921	177 (2,6)	171 (2,5)	54 (0,8)	392 (5,7)



**Рис.1.** Динаміка частки загрозливого викидня та ранніх репродуктивних втрат в структурі госпітальної патології відділення планування сім'ї та реабілітації репродуктивної функції жінок за 2007-2013 рр.

При аналізі частки ранніх втрат вагітності в структурі захворюваності відділення по роках було встановлено, що доля трубної вагітності та спонтанного викидня протягом 2007-2013 рр. знаходилась у межах, відповідно, від 2,1 % (у 2007 р.і) до 3,1 % (у 2011 р.) та від 0,5 % (у 2011 р.) до 0,9 % (у 2007 та 2008 рр.). На протигагу цьому, кількість жінок із викиднем, що не відбувся, за звітний період зростає - від 1,1 % у 2007 р. до 3,6 % у 2013 р. Поряд із тим, відзначено зростання частки загрозливого викидня в структурі госпітальної патології, що у 2007 р. становило 4,8 %, а в 2013 р. – 6,5 %.

Вік жінок з ранніми репродуктивними втратами коливався у межах від 22 до 42 років. Середній вік жінок із трубною вагітністю склав  $29,2 \pm 3,2$  років, за умов викидня, що не відбувся –  $29,8 \pm 4,3$  років, а при

спонтанному викидні –  $27,9 \pm 3,6$  років. Середній вік жінок із загрозливим викиднем становив –  $28,1 \pm 3,3$  років. При детальному вивченні вікових особливостей жінок залежно від виду ранніх втрат вагітності були встановлені певні закономірності (табл. 2).

Відтак, викидень, що не відбувся, найбільш часто зустрічався у віці від 30 до 33 років (32,7 % випадків), а також у віці від 26 до 29 років (24,6 % випадків). На протигагу цьому, спонтанний викидень мав місце у 35,2% випадках у віковому періоді 22-25 років та у 27,7 % жінок у віці від 30 до 33 років.

Трубна вагітність найбільш часто зустрічалась у віці 26-29 років (35,0 % випадків) та віковому періоді 30-33 років (24,3 % випадків). Отже, спонтанні аборти зустрічались у більш молодому віці у порівнянні із трубною вагітністю та викиднем, що не відбувся.

Таблиця 2

**Розподіл жінок з ранніми репродуктивними втратами  
та загрозовим викиднем за віком,  
абс. ч (%)**

Вік (роки)	Викидень, що не відбувся	Спонтанний викидень	Трубна вагітність	Загрозовий викидень
22-25	37 (21,6)	19 (35,2)	35 (19,8)	74 (18,9)
26-29	42 (24,6)	9 (16,7)	62 (35,0)	131 (33,4)
30-33	56 (32,7)	15 (27,7)	43 (24,3)	106 (27,0)
34-37	15 (8,8)	8 (14,8)	35 (19,8)	51 (13,0)
38 і більше	21 (12,3)	3 (5,6)	2 (1,1)	30 (7,7)

Проаналізовано стан репродуктивного здоров'я пацієнток з ранніми репродуктивними втратами, що включало вивчення менструальної функції, репродуктивного анамнезу, наявності гінекологічних захворювань.

Середній вік менархе у пацієнток з ранніми репродуктивними втратами склав  $(13,1 \pm 0,6)$  років та не мав вікових розбіжностей по групах. Серед порушень менструальної функції найчастіше виявляли нерегулярний менструальний цикл, який мав місце, відповідно, у 56 (32,7 %) хворих з викиднем, що не відбувся, у 49 (27,8 %) жінок з трубною вагітністю та у 18 (33,3 %) пацієнток зі спонтанним абортom. На наявність дисменореї вказувала майже третина жінок із трубною вагітністю та викиднем, що не відбувся, відповідно, 51 (28,8 %) жінок та 54 (31,6 %) хворих. У жінок із спонтанним абортom дисменорея зустрічалась частіше, а саме у 23 (42,6 %) випадках. Гіперполіменорея встановлена у 19 (11,1 %) жінок із викиднем, що не відбувся, за умов трубної вагітності - у 25 (14,1 %) жінок та у 9 (16,7 %) жінок із спонтанним абортom.

При вивченні репродуктивного анамнезу було встановлено, що у значної кількості хворих з ранніми репродуктивними втратами мало місце безплідність. Відтак, первинна безплідність була попередньо встановлена у 27 (15,3 %) хворих з трубною вагітністю, у 31 (18,1 %) жінок з викиднем, що не відбувся, та у 3 (5,6 %) пацієнток із спонтанним абортom. На наявність вторинної безплідності вказували 54 (30,5 %) жінки із трубною вагітністю, 28 (16,4 %) пацієнток із викиднем, що не відбувся, та 4 (7,4 %) жінок із спонтанним викиднем ( $p < 0,05$ ). При аналізі тривалості безплідності по групах суттєвих розбіжностей не було встановлено.

Таким чином, порушення репродуктивної функції у вигляді безплідності мали місце в анамнезі у кожної другої жінки з трубною вагітністю, у кожної третьої - із викиднем, що не відбувся, у кожної п'ятої - із загрозовим викиднем і тільки у 16,7 % пацієнток зі спонтанним абортom.

Аналіз генеративної функції жінок з ранніми втратами вагітності показав, що у більшості пацієнток з даною патологією в анамнезі були вагітності. Вперше вагітними були 62 (35,1 %) жінок з трубною вагітністю, 54 (31,5 %) жінок із викиднем, що не відбувся та 11 (20,4 %) жінок з

спонтанним абортom. Пологи в анамнезі були найчастіше у жінок зі спонтанним абортom, а саме в 37 (68,5 %) випадках, проти 77 (43,5 %) жінок у групі з трубною вагітністю та 45 (26,3 %) пацієнток за умов викидня, що не відбувся. Поряд із цим, встановлений високий відсоток штучних абортів в анамнезі у пацієнток з ранніми втратами вагітності, а саме у 18 (33,3 %) жінок за умов спонтанного абортu, у 51 (28,8 %) у жінок з трубною вагітністю, та у 60 (35,1 %) пацієнток із викиднем, що не відбувся. Попередню ранню репродуктивну втрату в анамнезі мали, відповідно,

58 (32,8 %) жінок із трубною вагітністю, 47 (27,5 %) пацієнток із викиднем, що не відбувся, та 10 (18,5 %) жінок із спонтанним абортom.

Згідно результатів ретроспективного аналізу встановлено, що у жінок з ранніми репродуктивними втратами досить часто виявлялась супутня гінекологічна патологія. Найчастішим гінекологічним захворюванням у жінок із ранніми втратами вагітності був хронічний сальпінгофорит, який відзначався у переважній більшості жінок із трубною вагітністю, викиднем, що не відбувся, та у третини жінок із спонтанним викиднем. Частоту виявленої гінекологічної патології у жінок з ранніми втратами вагітності та загрозовим викиднем відображено в таблиці 3.

Привертала на увагу висока частота виявлення спайкового процесу органів малого таза у жінок із трубною вагітністю - в 96 (54,2 %) випадках, що можна пояснити тим, що заключний діагноз у даного контингенту пацієнток був виставлений після проведеного оперативного втручання з приводу ектопічної вагітності. Поряд із цим, тазові злуки, як наслідок хронічного запального процесу, мали місце у кожній третій жінки із викиднем, що не відбувся, та кожній п'ятій жінки із загрозовим викиднем.

Частота виявлення лейоміоми матки була найвищою за умов спонтанного абортu та викидня, що не відбувся, що відповідно склала, 14,8 % та 14,6 %, а при трубній вагітності та загрозовому викидні цей показник був меншим - 7,9 % та 9,9 %, відповідно. Генітальний ендометріоз у хворих із загрозовим викиднем зустрічався з частотою 7,9 %, а за умов ранніх репродуктивних втрат у 7,4 % жінок зі спонтанним абортom та 12,9 % жінок з викиднем, що не відбувся. Синдром полікістозних



яєчників (СПКЯ) найчастіше зустрічався в групі жінок із спонтанним аборт, що мало місце у 13

% пацієнток, а за умов інших ранніх репродуктивних втрат цей показник не перевищив 5,3%.

Таблиця 3

**Супутня гінекологічні патологія у жінок з ранніми репродуктивними втратами та загрозливим викиднем  
абс. ч (%)**

Гінекологічні захворювання	Значення показника за нозологічними формами			
	Трубна вагітність, (n=177)	Викидень, що не відбувся, (n=171)	Спонтанний аборт, (n=54)	Загрозливий викидень, (n=392)
Хронічний сальпінгоофорит	109 (61,6)	122 (71,3)	16 (29,6)	262 (66,8)
Тазові спайки	96 (54,2)	56 (32,7)	5 (9,3)	78 (19,9)
Лейоміома матки	14 (7,9)	25 (14,6)	8 (14,8)	39 (9,9)
Генітальний ендометріоз	18 (10,2)	22 (12,9)	4 (7,4)	31 (7,9)
Кісти яєчників	27 (15,3)	16 (9,4)	3 (5,6)	32 (8,2)
СПКЯ	6 (3,4)	9 (5,3)	7 (13,0)	12 (3,1)
Аномалії розвитку матки	7 (4,0)	17 (9,9)	4 (7,4)	21 (8,1)

За умов трубної вагітності в 15,3 % випадках були встановлені пухлиноподібні утворення яєчників, за умов викидня, що не відбувся, у 9,4 % жінок і лише у 5,6 % пацієнток із спонтанним аборт.

Оперативні втручання в черевній порожнині мали в анамнезі 151 (37,6 %) жінок з ранніми репродуктивними втратами. При цьому, операції на органах малого таза відзначались у 110 (27,4 %) жінок, а апендектомія - у 65 (16,2 %) хворих. Найчастіше наявність операції в анамнезі відзначалась у жінок з трубною вагітністю, а саме у 86 (48,6 %) пацієнток, при цьому із них дві і більше операції мали місце у 28 (15,8 %) жінок. За умов викидня, що не відбувся, оперативні втручання в анамнезі були у 53 (31,0 %) хворих, із них у 14 (8,2 %) пацієнток дві і більше. Серед хворих із спонтанним аборт оперативні втручання перенесли 12 жінок, що склало 22,2 %, в тому числі повторні 3 пацієнток (5,6 %), (p<0,05).

У жінок з ектопічною вагітністю в анамнезі переважали операції з приводу трубної вагітності, що мало місце у 56 (31,6 %) пацієнток, при чому тубектомія була проведена у 24 (13,6 %) хворих. Тоді як у жінок з викиднем, що не відбувся, та спонтанним аборт найчастіше зустрічалися апендектомії, у 19,9 % та 11,1 % випадків, відповідно.

Отже, при аналізі структури ранніх втрат вагітності за даними відділення в динаміці було відзначено, що переважне домінування трубної вагітності в 2007 року, змінилось зростанням та переважанням частки викидня, що не відбувся в 2013 році. Більшість обстежених жінок з ранніми втратами вагітностей мали регулярний менструальний цикл. Основними різновидами порушення менструальної функції жінок із ранніми репродуктивними втратами були дисменорея та нерегулярний менструальний цикл, що відзначалось у третини жінок.

Встановлено, що у значної кількості хворих з ранніми репродуктивними втратами в анамнезі відзначена наявність безплідності, при цьому найбільш часто це мало місце в групі жінок із труб-

ною вагітністю (45,3 %) та за умов викидня, що не відбувся, (34,5 %).

Аналіз супутньої гінекологічної патології встановив високу частоту хронічного запального процесу геніталей, що мало місце у переважній більшості жінок із ранніми репродуктивними втратами та загрозливим викиднем. Відтак, найбільш часто хронічний сальпінгоофорит відзначався в групі жінок із викиднем, що не відбувся (71,3 %) та трубною вагітністю

(61,6 %), а за умов мимовільного викидня запальний процес мав місце

у 16 (29,6 %) жінок. Достатньо висока частота запального процесу геніталей у обстежених жінок свідчить про його значимість в генезі ранніх репродуктивних втрат.

За умов трубної вагітності характерним було наявність значної кількості оперативних втручань в анамнезі (48,6 %) та спайкового процесу органів малого таза (54,2 %), що, з одного боку, могло бути їх наслідком, а з іншого боку, виникати в результаті запальних процесів геніталей.

Більшість жінок з ранніми репродуктивними втратами в анамнезі мали вагітності, при цьому привертало на увагу високий відсоток штучного переривання вагітності, який був найвищим у групі із спонтанним аборт (38,9 %) та викиднем, що не відбувся (35,1 %). Кількість пологів також була найвищою за умов спонтанного викидня. Можливо, наявність пологів та вишкрібаних стінок порожнини матки в анамнезі, і як результат істміко-цервікальна недостатність, є фактором ризику спонтанного переривання вагітності в ранні терміни, тоді як при ектопічній вагітності переважає спайковий процес органів малого таза, а при викидні, що не відбувся, інфекційний генез захворювання.

#### Висновки

Згідно результатам ретроспективного клініко-статистичного аналізу госпітальної захворюваності було встановлено, що ранні репродуктивні

втрати в її структурі складають 5,8 %, серед яких трубно вагітність – 2,6 %, викидень, що не відбувся – 2,5 % та спонтанний аборт – 0,8 %.

Проведення статистичної обробки катамнестичних та анамнестичних даних дає можливість вважати, що основними факторами, що індукують розвиток ранніх репродуктивних втрат є запальні захворювання геніталей (61,0-69,0 %), штучне переривання вагітності (32,5-35,0 %), безплідність в анамнезі (18,5-24,0 %), спайковий процес органів малого тазу (до 54,2 %, за умов трубно вагітності).

Основними клінічними проявами загрозливо-

го викидня, спонтанного викидня та викидня, що не відбувся, були больовий синдром (83,0 %, 86,7 % та 42,0 % випадків) та кров'янисті виділення зі статевих шляхів (34 %, 100 % та 61 %), при цьому за умов викидня, що не відбувся, в третині випадків спостерігався безсимптомний перебіг захворювання.

Висока соматична та гінекологічна захворюваність, перенесені втручання на органах малого тазу у жінок із загрозливим викиднем та ранніми втратами вагітності призводять до обмеження потенційних можливостей фертильності жінки.

### Література

1. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельников, Г.Т. Сухих. – М., 2010. – 347с.
2. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И. Жук, Я.Н. Калинин, В.М. Сидельникова // Здоровье Украины. – 2007. – № 5(1). – С. 35.
3. Сучасна профілактика, діагностика та лікування невиношування вагітності: методичні рекомендації / [Коханевич Є.В., Дудка С.В., Писарева С.П. та ін.]. – К., 2005. – 35 с.
4. Привычное невынашивание беременности: современный взгляд на старую проблему / В.С. Лупояд, И.С. Бородай, О.Н. Аралов [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 54–60.
5. Кудінова В.В. Прогнозування плацентарної недостатності під час планування вагітності на підставі вивчення чинників ризику щодо невиношування вагітності / В.В. Кудінова // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2004. – № 6. – С. 72-75.
6. Пирогова В.І. Синдром втрати плода / В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк // Здоров'я України. – 2014. – № 1 (13). – С. 16-17.

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН С РАННИМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ

*О.В. Трохимович, М.А. Флаксемберг,  
Е.Г. Даниленко*

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

**Резюме.** Результаты проведенных исследований показали, что у женщин с ранними репродуктивными потерями отмечается высокая соматическая и гинекологическая заболеваемость, увеличение частоты перенесенных вмешательств на органах малого таза, приводящие к ограничению потенциальных возможностей фертильности женщины. Анализ сопутствующей гинекологической патологии установил высокую частоту хронического воспалительного процесса гениталий, что имело место у подавляющего большинства женщин с ранними репродуктивными потерями и угрожающим выкидышем, что свидетельствует о роли воспалительного фактора в патогенезе ранних потерь беременности. Выявленные особенности клинической характеристики данной категории женщин должны учитываться при проведении реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** ранние репродуктивные потери, клиническая характеристика.

### PECULIARITIES OF CLINICAL CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH EARLY REPRODUCTIVE LOSSES

*O.V. Trohimovych, M.A. Flaksemberh,  
O.G. Danilenko*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and  
Gynecology NAMS of Ukraine»  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** The results of studies indicate that high level of somatic and gynecological morbidity, increased frequency of interventions carried over to the pelvic organs occur in women with early reproductive losses which lead to potential limiting of fertility in women. Analysis of associated gynecological pathology established high frequency of chronic genital inflammation that occurred in the majority of women with early reproductive losses and threatening miscarriage, confirming the role of inflammatory factors in the pathogenesis of early pregnancy losses. Obtained peculiarities of the clinical characteristic of this group of women should be considered during conducted rehabilitation measures.

**Keywords:** early reproductive losses, clinical characteristics.

УДК: 618.39:[618.2:618.36:618.33]-005

*Н.А. Щербина, И.С. Бородай,  
Муавия Салем Насер Альмарадат*

Харьковский национальный медицинский  
университет  
(г. Харьков, Украина)

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ  
ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Ключевые слова:** привычное невынашивание  
беременности, перинатальные потери.

**Резюме.** Статья посвящена проблеме привычного невынашивания беременности. Представлены результаты исследования особенностей иммунологического статуса у женщин при данной патологии. Обсуждаются перспективные направления усовершенствования терапии привычного невынашивания беременности с целью снижения репродуктивных потерь.

**Вступление**

В настоящее время в условиях демографического кризиса в Украине остро встает вопрос о предупреждении невынашивания беременности и выхаживании каждого родившегося ребенка [1, 4]. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) относится к наиболее актуальным проблемам современного акушерства и является ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности [2, 4]. Несмотря на то, что за последние годы достигнуты весомые успехи в профилактике и лечении невынашивания беременности, частота этой патологии остается достаточно высокой и составляет от 15 до 23% всех зарегистрированных беременностей, при этом около 50% выкидышей приходится на долю привычного невынашивания [1, 3]. При физиологическом течении беременности, которое, по сути, является результатом нейроэндокринно-иммунного баланса, несмотря на наличие у плода чужеродных для организма матери отцовских антигенов, вследствие сложной перестройки ее иммунная система не распознает их и, следовательно, отторжения плода не происходит [1, 2, 4]. Согласно современным представлениям, ключевым фактором в этом процессе является так называемый прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF) [5]. В случае каких-либо нарушений перестройки иммунной системы матери плод рассматривается организмом как чужеродный и беременность прерывается [1]. Поэтому углубленное изучение факторов риска невынашивания беременности, биохимических и иммунологических нарушений, которые возникают в организме женщины, и разработка на этом основании эффективных и доступных диагностических тестов и методов лечения продолжает оставаться одним из важнейших вопросов акушерства [3,5].

**Цель и задачи исследования**

Цель данной работы – снижение репродуктивных потерь при привычном невынашивании беременности и разработка новых подходов к комплексному лечению данной патологии.

В соответствии с указанной целью были поставлены следующие задачи:

1. Определить состояние клеточного и гуморального иммунитета при привычном невынашивании беременности истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН), их изменения в процессе терапии.

2. Оценить клиническую эффективность лечения привычного невынашивания беременности с применением экстракта клеток плацентарной ткани (ЭКПТ) в сравнении с традиционными методами лечения.

**Материалы и методы исследования**

Для достижения поставленной цели было проведено обследование 133 беременных женщин в первом триместре беременности, распределенных на основную и контрольную группы. Первую группу (контрольную) составили 48 беременных женщин с нормальным течением беременности. Основную группу составили 85 женщин с ПНБ и ИЦН, которые были распределены на 2 клинические группы, в зависимости от метода лечения. Вторую клиническую группу составили 43 беременных женщины с угрозой прерывания беременности, имевшие в анамнезе ПНБ и ИЦН, которым проводилась стандартная терапия угрозы прерывания беременности, третью клиническую группу – 42 беременных женщины с угрозой прерывания беременности, имевшие в анамнезе ПНБ и ИЦН, которым проводилась комплексная терапия с применением ЭКПТ.

**Результаты и их обсуждение**

Для оценки иммунологического статуса в I триместре беременности определялись показатели клеточного и гуморального иммунитета в крови исследуемых женщин контрольной группы, а также до и после лечения беременных основной группы.

Анализ результатов оценки иммунологического статуса женщин с физиологическим течением беременности показал, что содержание IgG в

сыворотке крови пациенток данной группы соответствовало  $10,23 \pm 0,38$  г/л, IgM –  $0,73 \pm 0,15$  г/л, IgA –  $2,01 \pm 0,25$  г/л. В сыворотке крови беременных основной группы до лечения содержание IgG, IgA, IgM было снижено, однако достоверное снижение отмечено только в отношении IgG ( $9,25 \pm 0,12$  г/л) по сравнению с контрольной группой ( $10,23 \pm 0,18$  г/л) ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о снижении иммунологической толерантности как важного фактора сохранения и развития беременности у женщин с привычным невынашиванием беременности.

После проведения лечения наблюдалось достоверное повышение содержания всех классов иммуноглобулинов в крови беременных III клинической группы ( $p < 0,05$ ), получавших комплексную терапию с применением ЭКПТ, было более выражено в сравнении с беременными, получившими традиционное лечение.

Через 2 недели после начала лечения проводили контрольные исследования крови беременных II группы для оценки иммунологических показателей. Показатели гуморального иммунитета изменились следующим образом: содержание IgG выросло с  $9,22 \pm 0,12$  г/л до  $9,44 \pm 0,03$  г/л, IgM находился в пределах  $0,71 \pm 0,01$  г/л, после лечения вырос на 11,0 % и стал  $0,79 \pm 0,01$  г/л, IgA с  $1,95 \pm 0,02$  г/л повысился на 5,0 % ( $2,05 \pm 0,02$  г/л) ( $p < 0,05$ ).

Гуморальный иммунитет у женщин III группы изменился следующим образом: содержание IgG повысилось до  $9,96 \pm 0,02$  г/л; содержание IgM на 12 % стало выше, чем до лечения –  $0,83 \pm 0,01$  г/л ( $p < 0,05$ ); количество IgA – с  $1,98 \pm 0,01$  г/л до  $2,06 \pm 0,02$  г/л ( $p < 0,05$ ). Содержание Т-лимфоцитов у женщин II группы через 2 недели после начала традиционной терапии выросло на 17,0 % – с  $1,02 \pm 0,03 \times 10^9$  до  $1,19 \pm 0,04 \times 10^9$  в 1 литре ( $p < 0,05$ ). В группе беременных, которым проводилось лече-

ние привычного невынашивания по предложенной нами методике, наблюдался более выраженный отклик клеточного иммунитета, что выражалось в увеличении Т-лимфоцитов на 37,0 % в сравнении с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ). Анализ содержания Т-хелперов в крови женщин с привычным невынашиванием беременности показал, что после применения ЭКПТ в комплексной терапии угрозы прерывания происходит не только активация общего Т-лимфоцитарного звена иммунитета, но и его стабилизация за счёт снижения Т-хелперов с  $36,0 \pm 1,5\%$  до  $24,5 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,05$ ), в то время как при традиционном лечении привычного невынашивания беременности качественные изменения Т-хелперов менее значимы (снизились с  $34,5 \pm 1,4\%$  лишь до  $27,4 \pm 0,7\%$ ). Количество фагоцитирующих нейтрофилов у беременных второй группы после лечения увеличилось на 17,0 % с  $3,0 \pm 0,01 \times 10^9$ /л до  $3,5 \pm 0,01 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ). Через 2 недели после проведения комплексного лечения с применением ЭКПТ были изучены показатели фагоцитарной активности нейтрофилов в крови женщин третьей группы, их содержание увеличилось на 38,0 % – с  $2,9 \pm 0,01 \times 10^9$  до  $4,0 \pm 0,01 \times 10^9$  в 1 л ( $80,2 \pm 0,02\%$  и  $84,5 \pm 0,05\%$  соответственно).

#### Выводы

Исследования, проведенные у женщин с угрозой прерывания беременности, показали, что более выраженный иммунокорректирующий эффект наблюдается при применении ЭКПТ в комплексной терапии по сравнению с традиционной терапией привычного невынашивания беременности. Предложенная нами схема лечения ПНБ оказывает более выраженное Т-супрессорное воздействие, активнее стабилизирует показатели иммунного статуса и способствует сохранению и развитию беременности.

#### Література

1. Гузов И. И. Иммунобиология и иммунопатология беременности / И. И. Гузов. – М.: ЦИР, 2003. – 257 с.
2. Кирющенко П. А. Современные подходы к лечению невынашивания малых сроков беременности иммунологического генеза / П. А. Кирющенко, З. С. Ходжаева, В. Н. Верясов // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. – 2001. – № 1. – С. 53–55.
3. Петросян Л. А. Иммунологические аспекты привычной потери беременности (обзор литературы) / Л. А. Петросян // Проблемы репродукции. – 2008. – № 2. – С. 62–67.
4. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5. – С.24-27.
5. Wheelrer D. Prenatal screening in the first trimester of pregnancy / D. Wheelrer, M. Sinosich // Prenat. diagn. – 2009. – № 18. – P. 537–543.

#### ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

*М.О. Щербина, І.С. Бородай,  
Му'авія Салем Насер Альмарадат*

Харківський національний медичний університет  
(г. Харків, Україна)

**Резюме.** Стаття присвячена проблемі звичного невиношування вагітності. Надані результати дослідження щодо особливостей імунологічного статусу у жінок із даною патологією. Обговорюються перспективні напрямки удосконалення терапії звичного невиношування вагітності з метою зниження репродуктивних втрат.

**Ключові слова:** звичне невиношування вагітності, перинатальні втрати.

#### IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF RECURRENT MISCARRIAGE WITH ISTHMIKO-CERVICAL INSUFFICIENCY

*M.O. Scherbina, I.S. Boroday,  
Muavia Salem Naser Al-Maradat*

Kharkiv national medical university  
(Kharkiv, Ukraine)

**Summary.** The article deals with the problem of recurrent miscarriage. The results of studies of the immunological status of women with this disease are given. Promising directions for improvement of treatment of recurrent miscarriage in order to reduce reproductive losses are discussed.

**Keywords:** recurrent miscarriage, perinatal loss.

УДК: 611.65/.66+611.351]-053.15

Є.В. Назимок, Д.В. Проняєв

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

## СИНТОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНІХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ТА СИГМОРЕКТАЛЬНОГО СЕГМЕНТА РАННІХ ПЛОДІВ

**Ключові слова:** сигморектальний сегмент, внутрішні жіночі статеві органи, перинатальний онтогенез, анатомія, плід.

**Резюме.** Дослідження проведено на 30 трупах 4-6-місячних плодів (161,0-290,0 мм ТПД) з використанням комплексу методів морфологічного дослідження. Вивчено анатомію сигморектального сегменту та внутрішніх жіночих статевих органів, динаміку їх топографо-анатомічних взаємовідношень у другому триместрі внутрішньоутробного розвитку.

### Вступ

При дії різних чинників зовнішнього та внутрішнього середовища на організм вагітної у другому триместрі внутрішньоутробного розвитку можуть виникати природжені вади розвитку травного тракту та статевої системи [1-3]. Серед них відмічається аномальне положення, подовження товстої кишки в цілому або її окремих ділянок (доліхосигма), хвороба Гіршспрунга, порушення фіксації, дворога матка, атрезія матки та (або) маткових труб тощо. Найбільш виражені вади положення кишки при повному протилежному розміщенні органів черевної порожнини, коли шлунок, низхідна і сигмоподібна ободова кишки, селезінка знаходяться справа, а сліпа кишка, висхідна ободова кишка і печінка – зліва [4-6]. Природжені вади дистального відділу товстої кишки нерідко поєднуються з іншими вадами: хворобою Дауна, збільшеним сечовим міхуром, дивертикулами сечового міхура, гідроцефалією та ін. Відсутність у різних роботах єдиного погляду на структурно-функціональні перебудови сигморектального сегменту та внутрішніх жіночих статевих органів, їх топографо-анатомічних взаємовідношень у перинатальному періоді свідчить про те, що ця проблема потребує ретельного вивчення і є актуальною як для теоретичної, так і для практичної медицини.

### Мета і завдання дослідження

Визначити морфологічні ознаки і топографо-анатомічні взаємовідношення складових компонентів сигморектального сегменту та внутрішніх жіночих статевих органів у плодів 4-6 місяців.

### Матеріал та методи

Дослідження проведено на 30 трупах 4-6-місячних плодів (161,0-290,0 мм ТПД). Використовували методи макромікропрепарування, морфометрії, фотодокументування, ін'єкції артеріальних судин. Вивчали розташування складових компонентів сигморектального сегменту та внутрішніх жіночих статевих органів, їх анатомічні межі. Для визначення меж сигморектального сегменту враховували макроскопічні відмінності сигмоподібної ободової та прямої кишок: випини ободової кишки, жирові привіски, місце, де починається розширення про-

світу кишкової трубки (ампула прямої кишки) [4, 7], місце переходу стрічок сигмоподібної ободової кишки у суцільний поздовжній м'язовий шар прямої кишки [6,8].

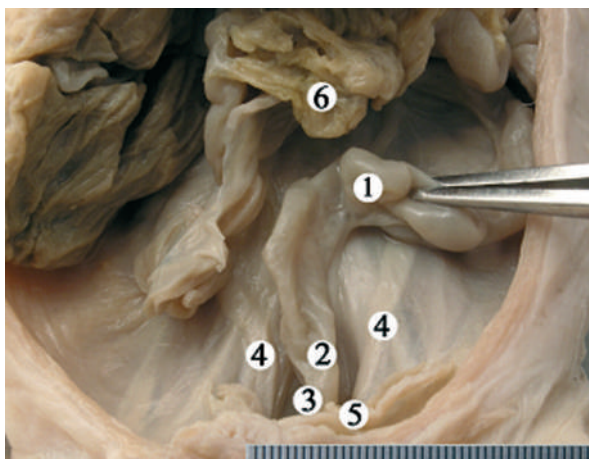
### Результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень визначили, що найтісніші синтопічні взаємовідношення між сигмоподібною кишкою та внутрішніми жіночими статевими органами простежуються у плодів із С-подібною сигмоподібною кишкою. Встановлено, що у другому триместрі у 26,6 % випадків трапляється сигмоподібна ободова кишка С-подібної форми. На початку плодового періоду у плодів з С-подібною формою сигмоподібної ободової кишки її проксимальний та дистальний відділи знаходяться у межах лівої пахвинної ділянки, причому дистальний ближче до серединної площини, проксимальний вище лівої передньої верхньої клубової ості. Сигморектальний сегмент визначається зліва від серединної площини. Латерально від нього простягаються ліва яєчникова артерія та вена. Безпосередньо до сигморектального сегменту латерально примикає лівий яєчник. Позаду сегмента простягається лівий сечовід. Відсутність функціонального навантаження та функціональна незрілість тканин у плодів 4 місяця не дозволяють чітко диференціювати складові компоненти сигморектального сегменту. Сигморектальний сегмент зігнутий у сагітальній площині, є продовженням сигмоподібної ободової кишки і без чітких меж переходить у пряму кишку.

У плодів 5-го місяця виявлено добре розвинені півмісяцеві складки та випини ободової кишки, які розташовані по ходу вільної стрічки. Жирові привіски відсутні.

Слід зауважити, що в місці сигморектального переходу випини ободової кишки зникають, а стрічки дистального відділу сигмоподібної ободової кишки переходять у суцільний поздовжній м'язовий шар прямої кишки (рис. 1). До кінця 6-го місяця форма, розміри, будова та взаємовідношення компонентів сигморектального сегменту між собою та суміжними органами динамічно змінюються. Внаслідок росту слизової оболонки і наповнення меконієм випини кишки згладжуються, стінка розтягується, змінює свій колір до

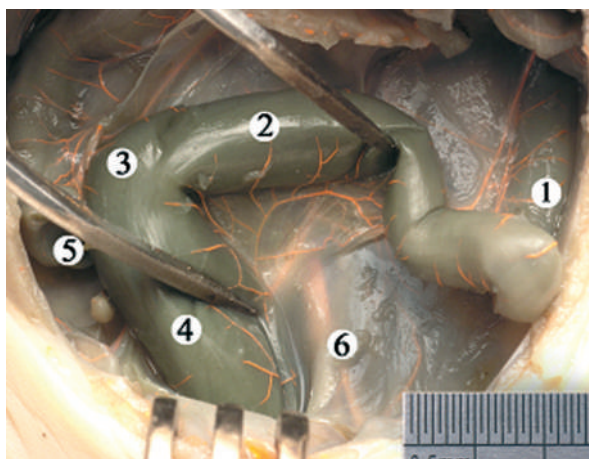
темно-зеленого. Дистальний відділ сигмоподібної ободової кишки досягає пупкової ділянки.



**Рис.1.** Черевна порожнина плода 230,0 мм ТПД. Тонка кишка видалена. Сигмоподібна ободова кишка С-подібної форми. Макропрепарат. Зб. 1х:

- 1 – сигмоподібна ободова кишка;
- 2 – сигморектальний перехід;
- 3 – пряма кишка;
- 4 – сечоводи;
- 5 – яєчник;
- 6 – великий чепець.

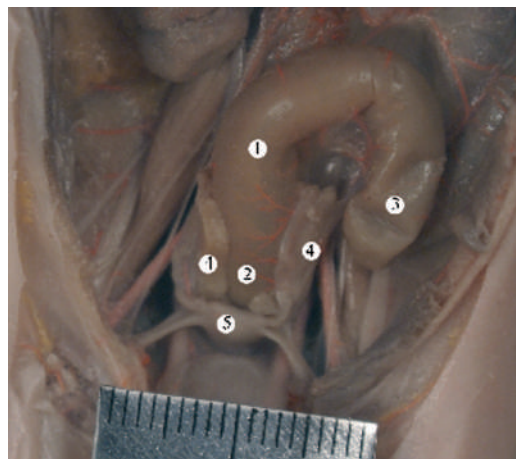
Сигморектальний сегмент визначається в правій боковій ділянці. Латерально сегмент стикається з клубово-сліпокишковим переходом. Задня стінка сигморектального сегменту примикає до червоподібного відростка. Сигморектальний сегмент зігнутий у фронтальній площині циліндр. Візуально, сигморектальний перехід вузьчий, ніж сигмоподібна ободова кишка проксимальніше і пряма кишка дистальніше (рис. 2).



**Рис.2.** Черевна порожнина плода 265,0 мм ТПД. Тонка кишка видалена. Сигмоподібна ободова кишка С-подібної форми. Макропрепарат. Зб. 2х:

- 1 – низхідна ободова кишка;
- 2 – сигмоподібна ободова кишка;
- 3 – сигморектальний перехід;
- 4 – пряма кишка;
- 5 – сліпа кишка;
- 6 – лівий сечовід.

Нами встановлено, що на початку плодового періоду у більшості випадків (24 з 30) яєчники займають висхідне положення і тісно прилягають до латеральних стінок прямої кишки, стикаючись з сигморектальним сегментом своїми медіальними поверхнями. Латеральною поверхнею лівий яєчник стикається зі стінкою початкового сегмента сигмоподібної кишки. Таким чином, лівий яєчник займає положення у міжсигмоподібній заглибині (рис. 3).



**Рис.3.** Черевна порожнина плода 175,0 мм ТПД. Тонка кишка видалена. Макропрепарат. Зб. 3,5х:

- 1 – сигморектальний перехід;
- 2 – пряма кишка;
- 3 – сигмоподібна ободова кишка;
- 4 – яєчники;
- 5 – матка.

### Висновки

1. Макроскопічні ознаки сигморектального сегмента на початку 2-го триместру слабо виражені, добре диференціюються в його середині і частково зникають до кінця даного періоду.
2. У всіх досліджених плодів з С-подібною формою визначено наявність ректосигмоїдного кута впродовж 2-го триместру.
3. Встановлено зміну проекції сигморектального сегменту по відношенню до середньої площини та його синтопії.
4. Тісні синтопічні особливості сигморектального сегменту та внутрішніх жіночих статевих органів спостерігаються між його термінальним відділом та яєчниками.

### Перспективи подальших досліджень

З'ясування особливостей будови і топографо-анатомічних взаємовідношень складових компонентів сигморектального сегменту та внутрішніх жіночих статевих органів у плодів 7-10 місяців.

## Література

1. Калмин О.В. Аномалии развития органов и частей тела человека: справ. пособие / О.В.Калмин, О.А.Калмина. – Пенза: Изд-во Пенз. гос. ун-та, 2004. – 404 с.
2. Давиденко В.Б. Ефективність та діагностичне значення пренатального дослідження плода у покращенні наслідків лікування уродженої патології травного тракту в періоді новонародженості / В.Б.Давиденко, В.В.В'юн, Н.Р.В'юн // Ультразвук. перинат. діагност. – 2005. – № 20. – С. 127.
3. Становлення стравохідно-шлункового антирефлюксного механізму /Ю.В.Товкач, В.В.Соколов, В.В.Поперечна [та ін.] / Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, 17 - 18 січня 2012 р.: тези доп. – Харків, 2012. – С. 17-18.
4. Юрченко М.І. Хвороба Гіршпрунга (обсяг діагностики, лікування, реабілітації) // М.І. Юрченко, В.Ф. Рибальченко, І.В. Смірнова // Хірургія дитячого віку. – 2003. – Т.1, №1. – С. 81-87.
5. Determination of the anatomical location of an antenatal intestinal occlusion toy magnetic resonance imaging / A.Benachi, P.Sonigo, J.-M.Jouannic [at. al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol.18, Issue 2. – P. 163-165.
6. Макар Б.Г. Атрезія і кишкова непрохідність / Б.Г.Макар, О.П.Антонюк, Л.В.Швигар // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т.14, № 2(54). – С.127-133.
7. Bretagnol F. Surgery treatment of rectal cancer / F.Bretagnol, L.Calan // J. Chir. – 2006. – Vol. 143, № 6. – P. 366-372.
8. Bharucha A.E. Recent advances in assessing anorectal structure and functions / A.E.Bharucha, J.G.Fletcher // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133, № 4. – P. 1069-1074.

### СИНТОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРЕННИХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И СИГМОРЕКТАЛЬНОГО СЕКМЕНТА РАНИИХ ПЛОДОВ

*Е.В.Назимок, Д.В.Проняев*

**Буковинського державного  
медичного університету  
(г. Чернівці, Україна)**

**Резюме.** Исследование проведено на 30 трупах 4-6-месячных плодов (161,0-290,0 мм ТПД) с использованием комплекса методов морфологического исследования. Изучено анатомию сигмоидального сегмента и внутренних женских половых органов, динамику их топографо-анатомических взаимоотношений во втором триместре внутриутробного развития.

**Ключевые слова:** сигмоидальный сегмент, внутренние женские половые органы перинатальный онтогенез, анатомия, плод.

### PECULIARITIES OF SYNTOPY OF THE FEMAIL INTERNAL REPRODUCTIVE ORGANS AND SIGMOID-RECTAL SEGMENT IN

*E.V.Nazymok, D.V.Proniaiev*

**Bucovinian medical  
University  
(Chernivtsi, Ukraine)**

**Summary.** The study was performed on 30 dead fetuses aged 4-6 months (161,0-290,0 mm of the parieto-calcaneal length) using the set of morphological methods of examination. Anatomy of the sigmoid-rectal segment and female internal reproductive organs, dynamics of their topographic-anatomical interrelations in the second trimester of intrauterine development was studied.

**Keywords:** sigmoid-rectal segment, internal female reproductive organs, perinatal ontogenesis, anatomy, fetus.

## КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

УДК: 616.155.194.8-07-053.31

Н.М. Пясецкая

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

## НОВОРОЖДЕННЫЕ ДЕТИ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ: ВЗГЛЯД НЕОНАТОЛОГА. ЧАСТЬ I

**Ключевые слова:** новорожденные дети, дефицит железа и его механизм и причины развития, профилактика, лечение, гидроксид-полимальтозный комплекс трехвалентного железа в каплях.

**Резюме.** В статье приведены современные взгляды на развитие железодефицитных состояний у новорожденных детей. Представлены основные клинические характеристики железодефицитных состояний, принципы их диагностики, а также профилактики и лечения гидроксид-полимальтозным комплексом 3-х валентного железа в каплях.

### Обмен железа и его роль для организма

Железо – основной составной элемент клеток и тканей человеческого организма, принимающий участие в росте клеток и их пролиферации.

Железо в организме распределяется в виде:

- функционального железа (гемоглобин – 60 % железа, миоглобин-белок, переносящий  $O_2$  в мышцах

– 9 %, гемовые и негемовые ферменты – 1 %);

- транспортного железа (трансферрин);

- депонированного железа (ферритин, гемосидерин) – 30%.

Депо железа - величина непостоянная. Она представляет разницу между поступившим и выделенным из организма железом (рис. 1).

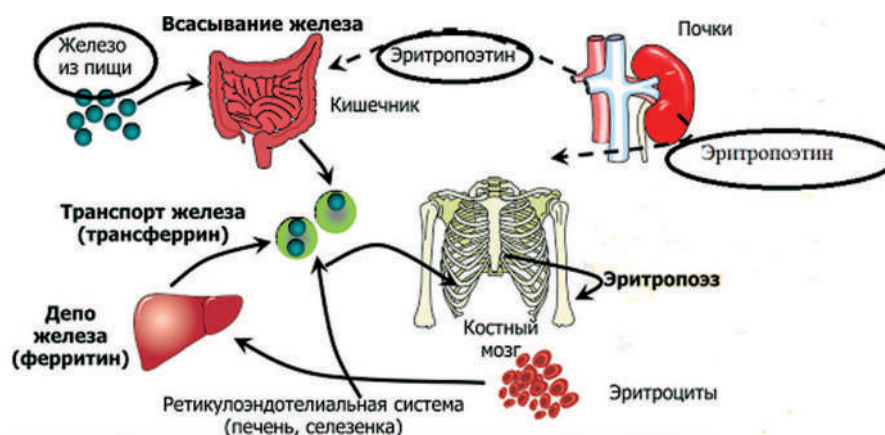


Рис.1. Обмен железа в организме. Адаптировано из работы Crichton R.R. et al. (2008).

(Взято из монографии по препарату Мальтофер.)

Железо участвует в транспорте и хранении кислорода

С участием железа осуществляется процесс окислительного фосфорилирования, метаболизм порфирина, синтез коллагена, работа лимфоцитов и гранулоцитов.

Железо - катализатор жизненно важных метаболических процессов за счет быстрого и обратимого перехода одной формы железа в другую – окиси Fe (III) и закиси Fe (II).

Вместе с эритропоэтином железо принимает участие в эритропоэзе (рис. 2). Необходимое количество эритроцитов поддерживается путем контроля их образования эритропоэтином (ЭПО), который вырабатывается в почках.

Железо обеспечивает трофику слизистых оболочек, кожи и ее дериватов через функцию Fe-зависимых ферментов.

В организме детей раннего возраста железо необходимо для нормального развития мозга, поэтому раннее развитие дефицита железа и ЖДА ассоциируется с отдаленными нарушениями неврологических и умственных функций.

Метаболизм железа – высокоорганизованный процесс, при котором железо, высвобождающееся при распаде гемоглобина и других железосодержащих белков, вновь утилизируют (рис. 3).

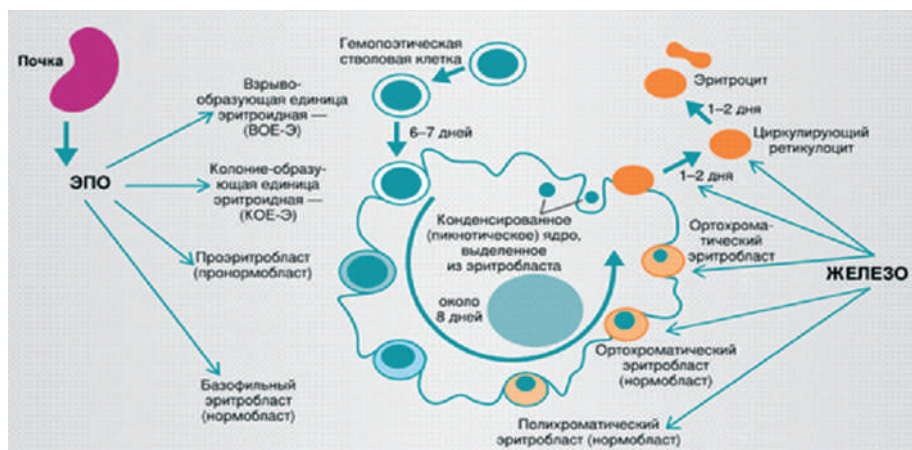
*Проблема железодефицитных состояний у новорожденных детей:*

Дефицит железа остается самой частой (70-80 %) причиной анемии в мире у детей раннего возраста и определяется физиологическими и патологическими факторами, а также особенностями питания. По данным Berglund S. И др. (2010) новорожденные с ЭНМТ (экстремально низкая

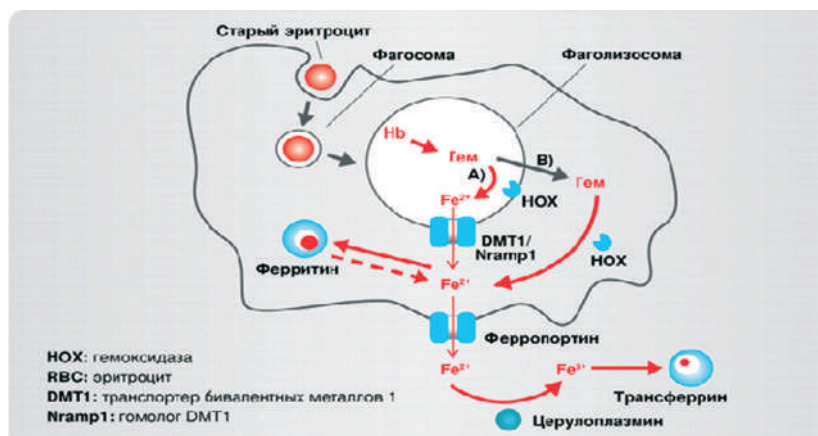


масса тела) при рождении имеют относительно высокий риск развития дефицита железа (ДЖ) и железодефицитной анемии (ЖДА), особенно если они находятся исключительно на грудном вскармливании. 25-85 % новорожденных детей с массой тела < 1500 г при рождении являются группой риска по развитию ЖДА в течение первого года

жизни. Недоношенные новорожденные с массой тела < 1000 г при рождении имеют дефицит железа с первых дней жизни. Уровень железа в печени уменьшается на 90%, сердце – на 55 %, мозге – на 40%. Снижение концентрации сывороточного ферритина < 35 мкг/л предполагает снижение содержания железа в печени и мозге более чем на 70%.



**Рис.2.** Постоянно присутствующие в костном мозге (КМ) макрофаги создают условия для развития ретикулоцитов (RTC) из эритроидных предшественников, и этот процесс регулируется в основном эритропоэтином (ЭПО). Между стадиями пронормобласта и нормобласта клетки делятся путем митоза, в результате из каждого пронормобласта образуется от 8 до 32 RTC (Borbolla J.R. et al., 2000). (Взято из монографии по препарату Мальтофер.)



**Рис.3.** Разрушение эритроцита и повторное использование железа макрофагами РЭС. Разрушение гема гемоксидазой (НОХ) может происходить в фаголизосоме (А) или в цитоллизе (В). Адаптировано из работы Beaumont et al. (2005). (Взято из монографии по препарату Мальтофер.)

Дефицит железа приводит к развитию железодефицитной анемии и создает неблагоприятный преморбидный фон, предрасполагающим к:

- развитию различных инфекций в результате снижения активности иммунной системы за счет нарушения синтеза ИЛ-2, Т-киллеров и др. (Н.А.Коровина, 1999);
- задержке умственного, психомоторного и физического развития. У детей в период интенсивного роста увеличивается потребность железа головным мозгом;
- нарушению миелинизации нервных волокон (Charman и Hall, 1995);
- нарушению метаболизма допамина (уменьшается количество D2 рецепторов в хвостатом ядре и повышается содержание допамина в нем). Это приводит к двигательным и поведенческим

нарушениям и связано со снижением уровня железа в тканях головного мозга. Нарушения могут быть обратимыми на фоне своевременной терапии препаратами железа.

Баланс железа в организме новорожденных и детей раннего возраста определяется его обменом, который отображает поступление, абсорбцию, транспорт и депонирование. Нарушения в обмене железа могут быть на каждом этапе этого сложного динамического процесса.

Единственным источником железа для плода является кровь матери, откуда оно проникает в плаценту с материнским трансферрином. Выделены основные механизмы, обеспечивающие положительный баланс железа у плода (табл. 1):

- Транспорт железа плоду является активным процессом, который идет против градиента кон-

центрации в пользу плода без обратной передачи.

• В клетках плаценты этот комплекс разрывается: трансферрин возвращается в кровь

матери, а железо путем экзоцитоза высвобождается в кровь плода и частично откладывается в виде ферритина в плаценте (Wohler, 1959).

Таблица 1

**Основные механизмы, обеспечивающие положительный баланс железа у плода**

Факторы	Механизмы и функции
Плацента	Активный «захват» железа. Утилизация Fe из гемоглобина матери. Активный «перенос» железа в одном направлении – из кровотока матери в кровотоки плода.
Фетальный трансферрин	Интенсивное насыщение железом за счет высокой активности трансферрина.
Ферритин плаценты	Создание резервного фонда. Адекватное снабжение плода железом при сидеропении у матери.
Ферритин плода	Медленная биотрансформация ферритина, что способствует максимальному сохранению фетальных запасов железа.

Плод получает железо от матери через плаценту в течение всей беременности, но наиболее интенсивно с 28-32-й недели (это объясняет небольшие запасы железа у детей родившихся преждевременно). Решающую роль в процессах антенатального поступления железа в организм плода играют состояние маточно-плацентарного кровотока и функциональный статус плаценты, при нарушении которых уменьшается поступление железа в организм плода.

Резко сокращают транспорт железа через плаценту от матери к плоду гестозы 2-й половины беременности, хронические и инфекционные заболевания у женщин и железодефицитная анемия (схема 1).



Схема.1. Влияние дефицита железа у матери на плод

Несмотря на совершенство механизмов трансплацентарной передачи железа, выраженный его дефицит у матери не проходит бесследно для плода. При многоплодной беременности железо, предназначенное для одного плода, распределяется между несколькими плодами, и потому с увеличением числа плодов уменьшается количество железа, поступающего

каждому из них. К более раннему развитию дефицита железа также приводят раннее клеммирование пуповины после рождения (до 30-45 сек) и любые перинатальные кровопотери (геморрагии и лабораторные заборы крови). Преждевременные роды также лишают новорожденного значительного количества железа в виду раннего рождения (табл. 2).

Таблица 2

**Распределение железа у доношенных и недоношенных новорожденных (F.Oski, 1981)**

Показатели	доношенные дети	недоношенные дети
Hb, г/л	190	190
железо Hb, мг	185	97
депонированное железо, мг	34	15
тканевое железо, мг	23	10
общее железо, мг	242	122

В организме доношенного ребёнка содержится около 300-400 мг железа, недоношенного - всего 100-200 мг. После рождения фетальные запасы железа пополняются за счёт утилизации гемоглобина при распаде так называемых «лишних» эритроцитов, содержащих HbF.

Неонатальные запасы железа (фетальные + железо разрушенных эритроцитов) расходуется на синтез гемоглобина, миоглобина, железосодержащих ферментов, необходимых для поддержания нормального обмена веществ и гомеостаза, а также на компенсацию естественных потерь (с калом, мочой, потом), на регенерацию клеток кожи, слизистых оболочек и т.д. Кроме того, ребёнку необходимо создавать резервы железа, обеспечивая положительный баланс железа.

Основной расход железа начинается на 6-8-й неделе после рождения и связан с интенсивным ростом ребенка и активацией эритропоэза. За фазой гиперхромии при высоком содержании Hb и RBC следует фаза гипохромии и микроцитоза (в 2-4 мес. - у недоношенных и в 5-6 мес. - у доношенных детей).

Потребности доношенного ребёнка до 3-4 мес. удовлетворяются за счёт эндогенного железа и молока матери, содержащего железо в среднем в количестве 0,5 мг/л, причём до 50% его (0,25 мг) всасывается в кишечнике с помощью специального белка лактоферрина. Однако уже к 5-6 мес. у доношенного и к 3-4 мес. у недоношенного ребёнка потребность в железе, составляющая 1 мг/сут, удовлетворяется за счёт указанных источников только на 1/4. Искусственное вскармливание коровьим или козьим молоком замедляет всасывание железа.

Причины, способствующие развитию железодефицитных состояний у новорожденных многочисленны, однако их можно разделить на три большие группы:

Антенатальные (обеспечивают трансплацентарный дефицит железа):

- Нарушение маточно-плацентарного кровотока и плацентарная недостаточность.
- Фето-материнские и фето-плацентарные кровопотери.
- Фето-фетальная трансфузия.
- Недоношенность.
- Многоплодие.
- Выраженный и длительный дефицит железа в организме матери, неблагоприятное течение беременности, прием во время беременности алкоголя, никотина.

Интранатальные:

- Быстрая (в первые 30 сек.) перевязка пуповины (запас железа снижается на 1/5, т.е. 20%) и/или неправильное положение новорожденного.
- Интранатальное кровотечение в результате травматических акушерских пособий или аномалий развития плаценты и сосудов пуповины.
- Родовая травма (кровоотечение в паренхиматозные органы, кровоизлияния в мозг или же-

лудочки мозга и др.).

Постнатальные:

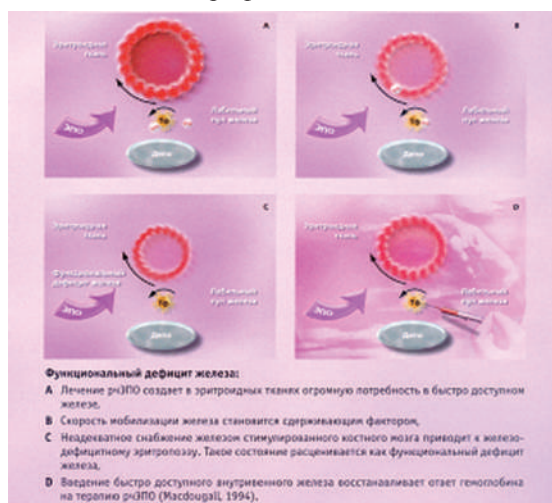
- Пери- и постнатальные кровопотери.
  - Недостаточное поступление железа с пищей (неадекватное вскармливание, невозможность обеспечить потребность в железе энтеральным путем). По данным Американской Академии Педиатрии (2010), новорожденные с весом тела при рождении 2000-2500 г имеют высокий риск развития ЖДА, особенно если они находятся на грудном вскармливании и не получают обогащенных железом смесей. Эту анемию можно предотвратить путем применения добавок железа (в дозе 2 мг/кг в день), без каких-либо нежелательных эффектов для роста или заболеваемости.
  - Повышенная потребность в железе у детей с ускоренным темпом роста (недоношенные дети, новорожденные с крупной массой тела, дети второго полугодия).
  - Нарушение кишечного всасывания железа (синдром мальабсорбции, энтероколит новорожденных, хронические заболевания кишечника).
  - Нарушение транспорта железа из-за недостаточной активности и/или сниженного содержания трансферрина (врожденная атрансферринемия). Гипотрансферринемия/атрансферринемия - редкое заболевание, при котором практически не вырабатывается плазменный ТФ. Возникающие тяжелые расстройства метаболизма железа, сопровождающиеся сидеропеническим синдромом, ведут к накоплению железа в тканях (Brock J.H. et al., 1994; Hoffbrand A.V. et al., 1999).
  - Лабораторные заборы крови (макрометоды) приводят к развитию «лабораторных» анемий с потерей сывороточного железа.
  - Анемичная форма гемолитической болезни новорожденных (ГБН) (поздняя анемия при ГБН). На этиологическую роль ОЗПК при гемолитической болезни новорожденного (АВО-, Rh-конфликт и др.) в развитии ДЖ и/или ЖДА указывают Fisher и соавт. (1977) и многие авторы. По данным Pantlitschko A.C. и соавт. (1970) редукция гемоглобина при ОЗПК составляет 30%.
  - Эритропоэтинотерапия. Развитие функционального дефицита железа в результате активного эритропоэза (рис. 4). Эритропоэтинотерапия, проводимая без дополнительного введения железа, вызывает у недоношенных детей быстрое истощение депо железа с развитием ДЖ или ЖДА.
- Категории детей, предрасположенные к развитию дефицита железа:
1. Дети, родившиеся от женщин с:
    - многоплодной беременностью;
    - сидеропенией;
    - обострением хронических соматических и инфекционных заболеваний;
    - тяжелыми гестозами.
  2. Новорожденные, имеющие перинатальные кровопотери.
  3. Новорожденные, имеющие пре- и постнатальную гипотрофию, синдром ЗВУР, дизбакте-

риоз, перинатальные инфекции, рахит и др. Так, 50% новорожденных с синдромом ЗВУР имеют дефицит железа при рождении (уровень ферритина в пуповинной крови < 60 мкг/л, уровень Hb остается на нормальном уровне, а концентрация Fe в мозге снижается на 33 % и более).

4. Новорожденные, которые получали эритропоэтинотерапию (ЭПО-терапию).

5. Недоношенные новорожденные (раннее рождение лишает ребенка значительного количества фетального железа, наиболее интенсивный переход которого происходит в последнем триместре беременности).

6. Новорожденные, имеющие инфекционно-воспалительные заболевания. По мнению многих авторов изменения метаболизма железа, связанные с его дефицитом, происходят при инфекционно-воспалительных заболеваниях (инфекции TORCH – комплекса, вирусно-бактериальные, грибковые, микоплазменные, хламидийные, уреоплазменные и др.). При воспалительных процессах повышается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, туморнекротический фактор, интерферон- $\gamma$ ), которые вызывают гипоферремию путем индукции синтеза ферритина и депонирования железа в макрофагах и гепатоцитах.



**Рис.4.** Функциональный дефицит железа (ФДЖ).

ФДЖ расценивается как состояние, при котором железо высвобождается недостаточно быстро для обеспечения возросших потребностей костного мозга в процессе эритропоэза, несмотря на адекватные или даже увеличенные общие запасы железа в организме.

Впервые функциональный дефицит железа описан Eschbach с соавт. в 1997 г.

## Литература

1. Казюкова Т.В. Стратегия лечения железодефицитной анемии у детей раннего возраста / Казюкова Т.В., Тулупова Е.В., Алиева А.М. // Педиатрия. – 2012. – Т.91, №4. – С.89-97.
2. Маликова Г.Б. Влияние антианемического препарата Мальтофер на показатели обмена железа у кормящих матерей и их детей, находящихся на грудном вскармливании / Г.Б. Маликова, М.В. Рассадина // Педиатрия. – 2005. – №4. – С.82-86.
3. Пясецька Н.М. Анемія новонароджених і дітей раннього віку: навч. посіб. для лікарів / Пясецька Н.М. – К., 2006. – 88с.
4. Пясецькая Н.М. Клинический взгляд на проблему железодефицитной анемии в неонатологии и педиатрии: лекция для врачей-практиков / Пясецькая Н.М. – К., 2004. – 16с.
5. Рюмина И. Ранняя анемия недоношенных новорожденных детей: профилактика и лечение / И. Рюмина, В. Зубков, М. Маркелова // Врач. – 2012. – №1. – С.61-64.

Механизм развития дефицита железа у новорожденных обеспечивается:

- высокой интенсивностью метаболических процессов в постнатальном периоде с быстрым истощением фетальных запасов железа;
- низкой активностью процессов реутилизации эндогенного железа;
- отсутствием полного покрытия физиологической потребности в железе (не < 0,5 мг/кг/сут) через питание.

Физиологическая потребность в железе обеспечивает:

- компенсацию текущих естественных потерь железа с калом, мочой, потом;
- расход железа для синтеза гемоглобина, миоглобина, железосодержащих ферментов;
- поддержание резерва железа для развития и роста организма.

Физиологическая потребность в железе составляет:

- Недоношенные дети 1,5-2 мг/кг/сут
- Дети до 6 мес. 0,5 мг/кг/сут
- Дети старше 6 мес. 1 мг/кг/сут

Непосредственной причиной развития ЖДА у новорожденных детей является имеющийся дефицит железа в организме, который зависит:

- от обеспеченности плода железом внутриутробно и
- от обеспеченности новорожденного железом после рождения (экзогенное поступление железа в составе грудного молока или смесей и утилизация железа из эндогенных запасов).

Развитию ЖДА у детей раннего возраста способствуют несколько основных причин:

- интенсивный рост (только за 1-й год дети утраивают свой вес и вырастают на 20–25 см);
- недостаток полученных запасов железа антенатально (недоношенные дети и дети от многоплодной беременности, дети от матерей с ЖДА, часто повторяющимися беременностями и родами);
- нарушения вскармливания (использование неадаптированных молочных смесей для искусственного вскармливания, позднее введение мясных и овощных продуктов прикорма, потребление детьми цельного коровьего/ козьего молока в объеме свыше 400 мл/сут);
- наследственные ферментопатии (дефицит лактазы, кишечных дипептидаз и др.);
- врожденные аномалии кишечника, сопровождающиеся кровоточивостью (дивертикул Меккеля, полипоз кишечника и др.).

6. Сергеева А.И. Показатели феррокинетики и состояние эритропоза при ранней анемии недоношенных детей / А.И. Сергеева, А.А. Левина, Ю.И. Мамукова // Педиатрия. – 2006. – №1. – С.25-31.
7. Соболева Э. Эффективность ферропрепаратов и их побочные действия при лечении железодефицитной анемии у детей раннего возраста / М.К. Соболева // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С.1-5.
8. Andrews N. C. Forging a field: the golden age of iron biology / N. C. Andrews // Blood. – 2008. – №112. – P.219-230.
9. Baker R.D., Gommittee on Nutrition. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency and children (0-3 years of age) / R.D. Baker // Pediatrics. – 2010. – №126. – P.1040-1050.
10. Beaumont C. Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin / C. C. Beaumont, F. Canonne-Hergaux // Transfus. Clin. Biol. – 2005. – №12. – P.123-130.
11. Berglund S. Добавки железа снижают риск развития железодефицитной анемии у новорожденных с предельно низким весом при рождении / S. Berglund, B. Westrup, M. Domellof // Официальный журнал Американской Академии Педиатрии. Pediatrics. – 2010. – №126. – P.e874.
12. Brownlie T. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women / T. Brownlie, V. Utermohlen, P.S. Hinton // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – №79. – P.437-443.
13. Crichton R.R. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration / Crichton R.R. – [4th ed.] – UNI-MED Verlag AG Bremen, 2008.
14. Domeloff M. Iron requirement of term breast-fed infants. A study in Sweden in Honduras / M. Domeloff // Umea University Medical Dissertations. – 2001. – №759. – P. 55.
15. Doyle J.J. Neonatal blood disorders / J.J. Doyle, A. Zipursky // Effective care of the newborn infant; ed. J.C. Sinclair, M.B. Bracken. – Oxford, UK: Oxford University Press, 1992. – P.425-453.
16. Edmond K. Optimal feeding of low-birth-weight infants: technical review / K. Edmond, R. Bahl. – World Health Organization, 2006. – 121 p.
17. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition / C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli [et al.] // JPGN. – 2010. – V.50. – P.85-91.
18. Friel JK. A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infants / JK. Friel, WL. Andrews, K. Aziz // J. Pediatr. – 2001. – №139. – P.254-60.
19. Franz AR. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams / AR. Franz, WA. Mihatsch, S. Sander // Pediatrics. – 2000. – №106. – P.700-706.
20. Geisser P. Iron therapy, oxidative stress and immunology / Geisser P. // Nutrition and Immunology in the 21st century; ed. R.K. Chandra. – India: TSAR Health, 2004. – P.54-65.
21. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. – WHO; Geneva, 2001. – WHO/NHD/01.3.
22. Rao R. Iron therapy for preterm infants / R. Rao, M.K. Georgieff // Clin. Perinatol. – 2009. – V.36. – P.27-42.
23. Selected macro/micronutrient needs of the routine preterm infant / J. Bhatia, I. Griffin, D. Anderson [et al.] // J. Pediatr. – 2013. – V.162. – P.S48-S55.
24. Griffin, D. Anderson [et al.] // J. Pediatr. – 2013. – V.162. – P.S48-S55.

**НОВОНАРОДЖЕНІ ДІТИ  
ТА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ:  
ПОГЛЯД НЕОНАТОЛОГА. ЧАСТИНА I  
(КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ)**

*Н.М. Пясецька*

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

**Резюме.** У статті надані сучасні погляди на розвиток залізодефіцитних станів у новонароджених дітей. Представлені основні причини розвитку залізодефіцитних станів, клінічні прояви, принципи їх діагностики, профілактики та лікування гідроксид-полімальтозним комплексом трьохвалентного заліза у краплях.

**Ключові слова:** новонароджені діти, дефіцит заліза та його механізм і причини розвитку, профілактика, лікування, препарати заліза, гідроксид-полімальтозний комплекс трьохвалентного заліза у краплях

**NEWBORN CHILDREN AND IRON  
DEFICIENCY STATES:  
NEONATOLOGIST'S VIEW  
(CLINICAL LECTURE)**

*N. Pyasetskaya*

**Shupyk National Medical Academy of  
Postgraduate Education  
(Kiev, Ukraine)**

**Summary.** Modern views on development of iron deficiency states in newborn children are given in article. The main clinical characteristics of iron deficiency states, the principles of their diagnostics, prevention and treatment by hydroxide-polymaltose complex of the trivalent iron in drops were submitted.

**Keywords:** newborn children, deficiency of iron, mechanism and reasons of the deficiency development, prophylactic, treatment, iron medicine, hydroxide-polymaltose complex of trivalent iron in drops.

**ОГЛЯДОВІ СТАТТІ**

УДК: 616-022 : 616-053.31

ВРОДЖЕНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

*М.Л. Аряєв, Н. В. Котова*Одеський національний медичний університет  
(м.Одеса, Україна)**Ключові слова:** вроджений туберкульоз.**Резюме.** В лекції наведено епідеміологію, етіопатогенез, клініку, діагностику, специфічне лікування та профілактику вродженого туберкульозу.

Епідеміологія. Щороку в світі виявляють до 10 млн. хворих на туберкульоз, від якого помирають приблизно 3 млн. осіб. Смертність від туберкульозу посідає перше місце за рейтингом серед інших інфекційних хвороб і становить понад 80 %. Світовий досвід свідчить, що поширення туберкульозу призводить до скорочення тривалості життя, зростання рівня смертності, втрати працездатності.

Захворюваність на туберкульоз в Україні, починаючи з 1992 р., неухильно зростала до 2005 р., коли спостерігався максимальний рівень цього показника – 84,5 випадку на 100 тис. населення. Показник смертності у 2005 р. сягав 25,3 випадків на 100 тис. населення. З 2006 р. відзначається повільне зменшення показників захворюваності та смертності від туберкульозу: у 2010 р. захворюваність на туберкульоз становила 68,4 випадків на 100 тис. населення, а рівень смертності – 16,8 випадків на 100 тис. населення. Близько 86 % хворих на туберкульоз в Україні становлять особи репродуктивного віку. За оцінками ВООЗ, в Україні 16 % хворих з новими випадками туберкульозу та 50 % – з повторними випадками захворювання мають хіміорезистентні форми захворювання. Захворюваність на туберкульоз надзвичайно висока серед ВІЛ-інфікованих осіб.

Природний резервуар мікобактерій туберкульозу (МБТ) – людина, збудник найчастіше передається від людини людині повітряно-краплинним шляхом. Рідкі шляхи передачі інфекції: аліментарний, через ушкоджену шкіру або слизові оболонки і перинатальним шляхом (рідко). Від матері до дитини інфекція може передаватися трансплacentарно та в результаті аспірації інфікованої амніотичної рідини. Значно частіше діти інфікуються від матері після народження аерогенно.

У зовнішнє середовище мікобактерії туберкульозу потрапляють від хворих людей, особливо з харкотинням, а також від тварин, хворих на туберкульоз.

Фактори ризику: контакт із хворими на відкриті форми туберкульозу, споживачі ін'єкційних наркотиків, хворі на алкоголізм, ув'язнені, ВІЛ-інфіковані, безпритульні.

Етіопатогенез. Збудник туберкульозу – *Mycobacterium tuberculosis* належить до роду мікобактерій, родини актиноміцетів і класу шизомицетів; він споріднений з променистими

грибами – актиноміцетами та коринебактеріями. Туберкульоз може викликатись й іншими представниками роду мікобактерій: *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium microti*. Людина є єдиним природним резервуаром *Mycobacterium tuberculosis*, у той час як *Mycobacterium bovis*, який може викликати туберкульоз в людини, є збудником бичачого туберкульозу.

Інфікування чутливого організму людини відбувається при вдиханні декількох мікобактерій, що знаходяться у повітрі в завислому стані. Ступінь ймовірності інфікування корелює з кількістю мікроорганізмів, що виділяються з харкотинням і тривалістю контакту з хворим. Під час дихання більша частина крапель та пилу осідає на слизовій оболонці носа, мигдаликах, зіві. При невеликій кількості збудників туберкульозу й нормальному функціонуванню систем захисту дихальних шляхів МБТ елімінуються з дихальних шляхів, не завдаючи шкоди організму. У разі травми або запалення слизової оболонки збудники можуть досягти альвеол, де за умови порушення сурфактанту відбувається проникнення у внутрішнє середовище організму. Потім збудник потрапляє у лімфатичні судини та внутрішньогрудні лімфатичні вузли, лімфатичну грудну протоку і кров. Аліментарний шлях проникнення інфекції спостерігається у випадках вживання харчових продуктів від хворих на туберкульоз тварин, а також забруднення мікобактеріями їжі та посуду. При цьому збудник туберкульозу проникає у шлунок, а потім у кишки, звідки з плинком лімфи заноситься у лімфовузли і кров. Контактний шлях проникнення МБТ може спостерігатися серед хірургів та патологоанатомів, м'ясників, лаборантів, доярок, коли збудник туберкульозу потрапляє безпосередньо через ушкоджену шкіру або кон'юнктиву.

Патогенез внутрішньоутробного інфікування – це гематогенне проникнення МБТ до плода через вену пуповини в печінку, а потім через *ductus venosus Arantii* — в праву половину серця і легені. Первинний афект формується в печінці та деколи в легенях. Можливе також зараження при аспірації або заковтуванні плодом інфікованих навколоплідних вод із формуванням первинного абдомінального афекту. У всіх випадках уражаються регіональні лімфатичні вузли з розвитком

масивного казеозу. При всіх варіантах можлива генералізація процесу, формування міліарних вогнищ у різних органах, у тому числі, у кістках.

Після проникнення збудника в кров будь-яким із вищевказаних шляхів і первинної генералізації в багатьох органах виникають параспецифічні морфологічні зміни за типом лімфоїдної інфільтрації. У разі прогресування процесу в органах виникають вогнища туберкульозного запалення з поширенням процесу на регіонарні лімфатичні вузли. Пошкоджуючі ефекти при туберкульозі значною мірою визначаються захисними реакціями організму у відповідь на наявність мікобактерій у тканинах.

Через 3–6 тижні після інфікування у людини розвивається гіперчутливість до збудника, а у вогнищах розташування МБТ виникає гранулематозне запалення з розвитком туберкульозної гранульоми, в центрі якої розташована ділянка казеозного некрозу (казеозу), оточеного епітеліоїдними і багатоядерними (гігантськими) клітинами Пирогова–Лангханса. Внаслідок першої зустрічі збудника з макроорганізмом протягом 4–6 тижнів формується первинний туберкульоз, який проявляється клінічно у 7–10 % інфікованих, у інших клінічні прояви відсутні, є тільки зміни туберкулінових реакцій. Первинний туберкульоз характеризується лімфотропністю, недосконалістю імунної відповіді, загальними і параспецифічними реакціями, схильністю до генералізації процесу, надалі, при формуванні достатньої імунної відповіді – самовиліковуванням. Після первинного туберкульозу можлива гематогенна чи лімфогенна дисемінація з виявленням у легенях вогнищ продуктивного запалення. При повторних зустрічах макроорганізму з МБТ, що супроводжуються ендогенною реактивацією старих вогнищ, формується вторинний туберкульоз, що носить органічний характер і проявляється утворенням вогнища, інфільтрату або каверни без залучення до процесу лімфатичних вузлів. Основою реактивації є прогресуюче розмноження бактеріальної популяції і збільшення кількості мікобактерій. Вторинний туберкульоз характеризується великою різноманітністю клінічних форм.

Клінічні прояви у матері під час вагітності. Типовими симптомами туберкульозу є: втрата маси тіла, лихоманка, погане самопочуття, підвищена втомлюваність, нічна пітливість. Проте внутрішньоутробна передача збудника може бути й при первинному інфікуванні вагітної за відсутності в неї будь-яких типових проявів захворювання.

Негативний вплив вагітності на перебіг захворювання виражений лише при активних або занедбаних формах туберкульозу; при затишних процесах активізація захворювання спостерігається рідко. Найбільший ризик появи або загострення туберкульозу – перша половина вагітності, перед пологами та у післяпологовий період, коли є транзиторний імунодефіцит, анемія, підвищена потреба у живильних речовинах. Клінічні прояви

туберкульозу легень у вагітних жінок такі ж як у невагітних і залежать від своєчасної діагностики, наявності різних факторів ризику (супутні захворювання, у тому числі, ВІЛ-інфекція, алкоголізм, наркоманія, низький соціально-економічний статус, контакт із хворими на туберкульоз, тощо). За наявності факторів ризику у вагітних жінок і породіль частіше, ніж у загальній популяції, спостерігаються ускладнення: ексудативний плеврит, туберкульоз гортані, трахеї, бронхів, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. У перші місяці вагітності туберкульоз має клінічні прояви, аналогічні проявам у невагітних, але вони часто нашаровуються на симптоми раннього гестозу (слабкість, знижений апетит, нудота, пітливість тощо), що може бути причиною запізнення діагностики. У другій половині вагітності, коли організм пристосовується до нових умов, спалахи туберкульозу перебігають малосимптомно. Навіть при поширених інфільтративних і деструктивних змінах у легенях у вагітних зберігається відносно задовільне самопочуття, нормальна температура тіла, тому за умови обтяженого щодо туберкульозу анамнезу та при наявності факторів ризику необхідно досліджувати мокротиння на МБТ і проводити рентгенографію органів грудної клітки з екранізацією живота. Прояви туберкульозу нирок у вагітних часто розцінюють як пієлонефрит, а уродинамічні розлади, характерні для вагітності, сприяють розвитку й прогресуванню туберкульозу нирок і сечовивідних шляхів. Тому при появі лейкоцитурії, протеїнурії, еритроцитурії у жінок з групи ризику необхідним є урологічне і бактеріологічне обстеження хворих. Туберкульоз кісток і суглобів зустрічається не часто, але при його свіжих, не лікованих формах під час вагітності може бути генералізація процесу. Небезпечними для вагітних і породіль є генералізовані форми туберкульозу, ураження центральної нервової системи. Клінічні прояви туберкульозного менінгіту у вагітних і склад ліквору відповідають класичним показникам при цьому захворюванні, але початкові симптоми (нудота, блювота, головний біль) деколи розцінюють як гестоз. Міліарний туберкульоз і туберкульозний менінгіт розвиваються переважно (77 %) у другій половині вагітності або після пологів, і прогноз їх серйозний, хоча за умови своєчасної діагностики й лікування настає одужання.

Шкірні туберкулінові проби не протипоказані та не втрачають свого діагностичного значення під час вагітності. Зміни гемограми у хворих на туберкульоз вагітних жінок нашаровуються на відхилення, характерні для вагітності (анемія, прискорення ШОЕ, незначний лейкоцитоз), тому оцінка їх деколи утруднена. Проте збільшення відсотка паличкоядерних нейтрофілів, поява їх юних форм, еозинопенія і моноцитоз більше властиві для туберкульозу, ніж для фізіологічного перебігу вагітності. Часто розвивається гіпопротеїнемія, яка поглиблюється на фоні пізніх гестозів. Основними методами діагностики туберкульозу

залишаються виявлення МБТ у мокротинні та іншому біологічному матеріалі і рентгенологічне обстеження (рентгенографія), яке виконують за наявності клінічних показань у будь-який термін вагітності або після пологів.

На фоні розвитку епідемії ВІЛ-інфекції захворювання на туберкульоз, у тому числі, серед вагітних ВІЛ-інфікованих жінок, значно зростає. В результаті імунodefіциту клініка туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб є не типовою, а діагностика – утрудненою. Переважають позалегеневі та генералізовані форми інфекції. У ВІЛ-інфікованих осіб у разі зменшення кількості CD4-лімфоцитів нижче 200 клітин у 1 мкл можлива туберкулінова енергія.

Активний, поширений туберкульоз негативно впливає на стан фето-плацентарного кровообігу і підвищує ризик акушерських ускладнень. Мимовільні аборти і випадки мертвонародження у хворих на туберкульоз, особливо при генералізованих його формах, трапляються значно частіше, ніж у здорових жінок. Майже у 50 % хворих на туберкульоз є анемія вагітних або післяпологового періоду. Пізні гестози у хворих на туберкульоз жінок в 2,4 рази перевищують частоту цих ускладнень у здорових жінок, іноді завершуються розвитком тяжких ускладнень (легенево-серцева, ниркова недостатність тощо). Загроза передчасних пологів у хворих на активний туберкульоз жінок у 2–9 разів частіша, ніж у здорових жінок. За тяжких форм туберкульозу тривалість пологів вкорочена, що пояснюється зміною збудливості ЦНС впливом інтоксикації, гіпоксії. Передчасне відходження навколоплідних вод і слабкість пологової діяльності є також частішими, ніж у здорових жінок, ускладненнями пологів. Своєчасно розпочата інтенсивна хіміотерапія туберкульозу сприяє зменшенню кількості ускладнень і нормальному перебігу вагітності і пологів.

Клініка. Вроджений туберкульоз (при внутрішньоутробному інфікуванні) спостерігається рідко, переважно у дітей, народжених матерями, які мають генералізовані форми туберкульозу і специфічні ураження плаценти. Клініка вродженого туберкульозу нетипова. Часто діти помирають у перші дні життя на фоні раптового ціанозу або ж народжуються начебто здоровими, але через 5–10 днів втрачають масу тіла, у них підвищується температура, з'являється механічна жовтяниця (як наслідок стиснення жовчовивідних шляхів збільшеними лімфатичними вузлами), у разі ураження легень — симптоми тяжкої пневмонії, дихальна недостатність. Специфічний менінгіт при вродженому туберкульозі буває не часто, але ураження кісток при генералізованих формах є можливим.

Симптоми вродженого туберкульозу можуть бути від народження, але частіше виявляються після 2–3 тижня життя: гепатоспленомегалія (76 %), респіраторні розлади (72 %), підвищення температури тіла (48 %), лімфаденопатія (38 %), збільшення розмірів живота (24 %), пригнічення ЦНС (21 %), виділення з вуха (17 %), папулезні

висипання на шкірі (14 %), блювота (до 10 %), апное (до 10 %), жовтяниця (до 10 %), судоми (до 10 %), петехії (до 10 %).

Діагностика вродженої інфекції у новонароджених ґрунтується на виявленні туберкульозу у матері, наявності клінічних проявів та результатах параклінічного обстеження дитини. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки дозволяє виявити міліарний туберкульоз, збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів; УЗД – збільшення лімфатичних вузлів у черевній порожнині. У 1/3 випадків МБТ виділяють з спинномозкової рідини. Підтвердженням туберкульозної природи захворювання є знаходження МБТ у шлунковому вмісті, трахеальному аспіраті, виділеннях з вушних раковин новонародженого, спинномозковій рідині. За необхідності виконують біопсію печінки, бактеріологічне та морфологічне дослідження лімфатичного вузла. Туберкулінові проби зазвичай негативні. Виділення МБТ з плаценти є фактором ризику, але не підтверджує вроджений туберкульоз.

Діагностика вродженого туберкульозу може бути утруднена, якщо мати має первинний, асимптоматичний або недіагностований туберкульоз. Запідозрити вроджений туберкульоз можна в наступних випадках: новонароджена дитина з пневмонією за умови неефективності стандартної антибактеріальної терапії; новонароджена дитина з високим лімфоцитозом у спинномозковій рідині, у якій не виділяються інші культури патогенів; новонароджена дитина з лихоманкою та гепатоспленомегалією.

Диференційний діагноз проводять між вродженим туберкульозом і сепсисом, пневмонією, вродженим інфекціями, такими, як сифіліс, цитомегаловірусна інфекція, токсоплазмоз, інфекція, спричинена вірусом простого герпесу.

Лікування. У разі підтвердження діагнозу вродженого туберкульозу дитині негайно призначають протитуберкульозні препарати першої лінії (при відсутності тестів на резистентність збудника): ізоніазид 10 мг/кг на день (внутрішньо або внутрішньом'язово) з піридоксином 20–25 мг/кг на день за умови грудного вигодовування; рифампіцин 15–20 мг/кг на день (внутрішньо або внутрішньовенно); піразинамід – 20–40 мг/кг на день (внутрішньо). Четвертим препаратом може бути амікацин. Рекомендації щодо застосування етамбутолу у дітей раннього віку дозі 15–25 мг/кг на день (внутрішньо) суперечливі. Протипоказані немовлятам стрептоміцин, етіонамід, протіонамід, офлоксацин. Кортикостероїди показані немовлятам з менінгітом: преднізолон у дозі 1 мг/кг на добу на протязі 6–8 тижнів.

Грудне вигодовування дозволено матерям з неактивним туберкульозом і з затихлими процесами, коли в легенях немає порожнини розпаду, коли є декілька негативних результатів дослідження мокротиння на МБТ у продовж не менше року. Матері-годувальниці продовжують хіміотерапію. Не



показані таким жінкам лише фторхінолони і циклосерин, але ці препарати призначають лише при мультирезистентному туберкульозі, коли грудне вигодовування дитини заборонене.

Профілактика полягає у своєчасному виявленні у вагітних та їх оточення туберкульозу, адекватному лікуванні туберкульозу під час вагітності. Хворим на активний туберкульоз вагітним негайно незалежно від терміну гестації починають поліхіміотерапію. За умови своєчасної діагностики туберкульозу і повноцінного лікування його результати у вагітних не гірші, ніж у невагітних жінок. Складною залишається проблема лікування генералізованого туберкульозу з поліорганными ураженнями.

Ізоніазид (обов'язково з вітаміном В6), рифампіцин, етамбутол та піразинамід не мають тератогенної дії; слід уникати лише стрептоміцину через його ототоксичність. Хворим на хіміорезистентний туберкульоз бажано уникати вагітності, тому що всі резервні протитуберкульозні препарати (за винятком ПАСК) протипоказані вагітним. До них належать: канаміцин, амікацин, капреоміцин, етіонамід і протіонамід, циклосерин, тіосемікарбазон, фторхінолони, кларитроміцин, азитроміцин.

#### Література

1. Протокол по впровадженню ДОТС-стратегії в Україні / Наказ МОЗ України від 24.05.2006 р. № 318. – Київ, 2006.
2. Про затвердження клінічного протоколу з лікування опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих захворювань у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД дітей / Наказ МОЗ України від 07.04.2006 № 206. – Київ, 2006.
3. Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз / Наказ МОЗ України від 28.01.2005 № 45. – Київ, 2005.
4. Статистичні дані: туберкульоз за 12 місяців 2010 р. Державна служба України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dssz.gov.ua>.
5. Савула М.М. Туберкульоз і вагітність. / М.М. Савула, М.І. Сахелашвілі, Ю.І. Сливка. – Тернопіль: ТДМУ, 2007. – 192 с.
6. Neonatology; ed. by R. A. Polin, J. M. Lorenz. – Cambridge University Press, 2008. – 585 p.
7. Satti K. Congenital Infections, Part II: Parvovirus, Listeria, Tuberculosis, Syphilis, and Varicella / F. Satti, S. A. Ali, J.-H. Weitkamp // NeoReviews. – 2010. – № 11 (8). – P. e681 – e695.
8. Pediatric Tuberculosis [Електронний ресурс] / V. Batra, J. Y. Ang [et al.]. – Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/969401-overview#aw2aab6c25>.
9. Update on TORCH Infections in the Newborn Infant: Advances in Congenital Infections [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.medscape.com/viewarticle/472409\\_7](http://www.medscape.com/viewarticle/472409_7).
10. Peng W. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009 / W. Peng, J. Yang, E. Liu // *Pediatr Pulmonol.* – 2011. – 46(12). – P.1215-24 (doi: 10.1002/ppul.21490).

#### ВРОЖДЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

*Н.Л. Аряев, Н.В.Котова*

Одесский национальный медицинский  
университет  
(г.Одеса, Украина)

**Резюме.** В лекции представлена эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, специфическое лечение и профилактика врожденного туберкулеза.

**Ключевые слова:** врожденный туберкулез.

#### CONGENITAL TUBERCULOSIS

*M. L. Aryayev., N. V. Kotova*

Odessa National  
Medical University  
(Odessa, Ukraine)

**Summary.** The epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, specific treatment and prophylaxis of congenital tuberculosis are presented in the lecture.

**Keywords:** congenital tuberculosis.

УДК: 612.2-053.31:615.816

ФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАНИЯ  
И РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА  
У НОВОРОЖДЕННЫХ**В.И. Снисарь, Д.Н. Сурков,  
А.А. Оболонский**ГУ «Днепропетровская медицинская  
академия МОЗ Украины»  
Областная детская клиническая  
больница г.Днепропетровск  
(г.Днепропетровск, Украина)**Ключевые слова:** дыхательная система, ново-  
рожденные, вентиляция.**Резюме.** Статья посвящена физиологии дыхания у новорожденных, проведению им искусственной вентиляции легких и изменениям со стороны дыхательной системы, вызванным анестезией и операцией. Рассматриваются оптимальные методы респираторной поддержки у недоношенных и доношенных новорожденных. Отмечается, что новорожденные имеют высокий риск дыхательных осложнений во время анестезии, которые можно объяснить особенностью их физиологии дыхания. Во время анестезии и хирургического вмешательства может легко нарушиться баланс между объемом закрытия и функциональной остаточной емкостью легких, что сразу же приведет к дыхательным расстройствам. Поэтому стратегия вентиляционной терапии должна включать методики «открытия легких», а также избегать высокого дыхательного объема VT и излишней концентрации кислорода. При тяжелой дыхательной недостаточности часто используется высокочастотная осцилляционная вентиляция (HFOV), хотя у недоношенных детей, в сравнении с обычной вентиляцией, она не имеет преимуществ в снижении развития БЛД, летальных исходах, а также в частоте тяжелых неврологических осложнений. Что касается доношенных новорожденных, то своевременное начало HFOV может быть более эффективной, чем обычная механическая вентиляция. Данный обзор касается также таких вопросов, как применение ингаляции оксида азота, использования эндотрахеальных трубок с манжетками или без, влияния анестетиков на легкие у новорожденных, а также тех проблем с дыханием, которые могут возникнуть во время анестезии и операции.**Введение**

77% интраоперационных и 27% послеоперационных случаев остановок сердца, которые наблюдаются при анестезиях у детей, связаны с особенностями их системы дыхания [1,2]. Что касается новорожденных разного гестационного возраста, то риск при анестезии у них еще более высокий по сравнению с детьми старшего возраста. Все это может быть объяснено возрастными различиями в физиологии дыхания у этой категории младенцев. Данный обзор литературы посвящен особенностям дыхательной системы новорожденных, проведению им искусственной вентиляции легких и изменениям, вызванным анестезией и операцией. Хотелось также обсудить и оптимальные методы респираторной поддержки у недоношенных и доношенных новорожденных.

Как уже упоминалось, физиология легких и легочная механика у этой категории детей, особенно если они родились преждевременно, значи-

тельно отличаются от детей старшего возраста и взрослых. Детским анестезиологам нужно хорошо знать и иметь в виду физиологические особенности системы дыхания у новорожденных для обеспечения им безопасной респираторной поддержки во время анестезии и в послеоперационном периоде.

**Структуры контроля над дыханием**

Контроль над дыханием начинает формироваться и развивается на ранних сроках беременности и продолжается в течение недель или месяцев после рождения ребенка [3]. Недоношенные и доношенные дети часто дышат нерегулярно и периодически, что может приводить к опасному для жизни апноэ. Все это является отражением незрелости системы управления за дыханием [4]. На всех уровнях система контроля над дыханием является еще незрелой, включая ствол мозга, который отвечает за дыхательный ритм, а также периферические и центральные хеморецепторы

и другие ее компоненты [3]. Ответ системы регуляции дыхания на гиперкапнию и гипоксию у новорожденных нарушен. В то же время у доношенных новорожденных гиперкапния увеличивает дыхательный объем и частоту дыхания. У недоношенных новорожденных эта реакция значительно ослаблена [5,6]. Однако в условиях гипоксии у них наблюдается двухфазный ответ. После первоначального увеличения (примерно в течение 1 мин.) вентиляция впоследствии уменьшается вплоть до развития апноэ [7].

В условиях гипоксии и/или гиперкапнии, анестетики могут дополнительно ослаблять контроль над дыханием [8].

Другим важным механизмом, способствующим развитию апноэ у новорожденных, является: угнетение дыхания на сильную афферентную стимуляцию гортани [9,10] и чрезмерное перераздувание легкого [11]. Последний также известен как рефлекс Геринга - Брейера, который по сравнению со взрослыми детьми более выражен у недоношенных и доношенных новорожденных [12].

Апноэ характеризуется отсутствием у новорожденного вентиляции более 20 секунд и разделяется на апноэ центрального генеза, когда отсутствует усилие дыхательных мышц и обструктивное апноэ, когда у ребенка имеется усилие дыхания [13]. Клинически чаще встречаются смешанные апноэ [14], при которых наблюдается сочетание плохого паттерна дыхания (центральное апноэ) и неспособность младенца поддерживать проходимость дыхательных путей (обструктивное апноэ). Центральное апноэ является результатом снижения работы дыхательного центра в связи с его незрелостью. Обструктивное апноэ чаще всего происходит во время активного сна, когда в результате снижения мышечного тонуса возникает обструкция дыхательных путей на уровне глотки [4]. Таким образом, при выраженной незрелости системы контроля над дыханием, особенно у недоношенных детей с критической массой тела, может потребоваться введение метилксантинов (теофиллин, кофеин), постоянное положительное давление в дыхательных путях или даже интубация и искусственная вентиляция легких [4].

По сравнению с детьми старшего возраста у новорожденных имеются значительные различия в физиологии системы дыхания и структур верхних и нижних дыхательных путей. Анатомически голова младенцев относительно больших размеров, что увеличивает и анатомическое мертвое пространство [15]. Надгортанник у новорожденных относительно большой и расположен высоко в глотке в непосредственной близости от мягкого неба. Это приводит к более низкому сопротивлению воздушного потока через носовые ходы и объясняет тот факт, почему новорожденные дышат преимущественно через нос [16]. Глотка, гортань, трахея и бронхиальное дерево у них более податливые, по сравнению с более старшими детьми, что может быть причиной динамическо-

го коллапса верхних дыхательных путей во время форсированного вдоха. По сравнению с детьми старшего возраста или взрослыми диаметры воздухоносных путей гораздо меньше, что приводит к более высокому сопротивлению воздушного потока [17], которое в течение первого года жизни постепенно уменьшается [18]. У недоношенных и доношенных детей нарушение проходимости дыхательных путей за счет накопления крови, мокроты, слизи или уменьшения размера эндотрахеальной трубки, имеет гораздо большее влияние на работу дыхания, чему взрослых пациентов. Кроме того у новорожденных такая патология, как ларингомаляция, трахеобронхомаляция, отек и стеноз подвязочного пространства и трахеи, является более распространенной и может существенно увеличить сопротивление воздушного потока и повысить нагрузку на систему дыхания [19]. В условиях трахеобронхомаляции высокая активность экспираторных мышц приводит к повышению внутригрудного давления, которое может дополнительно увеличить сопротивление дыхательных путей и работу дыхания. Поэтому создание положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) является важным терапевтическим методом стабилизации дыхательных путей и их раннего закрытия [20].

#### **Грудная клетка и легкие**

У новорожденных, особенно если они родились преждевременно, количество более крупных альвеол значительно меньше по сравнению со старшими детьми и взрослыми [17]. Развитие альвеол и их рост продолжается в детском и подростковом возрасте [21]. На первом году жизни пока нет межальвеолярных пор Кона и бронхоальвеолярных каналов Ламберта [22]. Отсутствие дополнительных межальвеолярных коммуникаций у новорожденных увеличивает риск развития ателектазов в гиповентилируемых зонах легких.

Синтез легочного сурфактанта начинается с 23 до 24 недели гестационного возраста и достигает достаточного уровня примерно на 35 недели беременности [23]. Однако выработка поверхностно-активного вещества может быть задержана при определенных условиях, таких как гестационный диабет у матери или перинатальная асфиксия [24]. Введение матерям кортикостероидов перед преждевременными родами стимулирует созревание легких и эндогенного сурфактанта [25]. При дефиците последнего в легких наблюдается снижение дыхательного объема, появление ателектазов, нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения и развитие гипоксии [24].

Введение экзогенного сурфактанта, а также применение спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением (СДППД) и положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) значительно улучшает физиологию дыхания, результаты лечения и выживаемость глубоко недоношенных детей с респираторным дис-

тресс-синдромом (РДС) [24,26]. К тому же, как у доношенных и особенно недоношенных детей незрелость антиоксидантных систем увеличивает риск токсичности кислорода [27]. Высокая концентрация кислорода (FiO<sub>2</sub>) не только вызывает ретинопатию [28], но и развитие у них бронхолегочной дисплазии (БЛД) [29]. Что касается зрелых легких, то коллапс дыхательных путей предотвращается за счет эластической ткани перегородок, окружающих альвеол. У новорожденных, за счет меньшего количества альвеол, снижена и эластическая отдача, поэтому на выдохе у них наблюдается повышенный риск развития коллапса дыхательных путей [30]. Грудная клетка новорожденных очень податлива и легко деформируется [31]. При дыхательной недостаточности на вдохе можно наблюдать втяжение межреберных промежутков, грудины и надключичных областей, а также парадоксальное движение грудной клетки в виде «качели».

В этих условиях значительная часть энергии, вырабатываемая диафрагмой и межреберными мышцами, тратится на патологически искаженное дыхание. Уже в первые несколько лет жизни ребенка податливость грудной стенке быстро уменьшается [31]. Как у старших детей, так и у взрослых, диафрагма является наиболее важным мышечным массивом во время вдоха. За счет того, что ребра у новорожденных расположены более горизонталь-

но, эффективность межреберных мышц снижена [32]. Кроме того, у недоношенных и доношенных детей диафрагма и межреберные мышцы содержат меньше мышечных волокон 1-го типа, обладающих сниженной выносливостью по сравнению с детьми и взрослыми. Это объясняет тот факт, почему дыхательные мышцы новорожденных более склонны к усталости [33].

Объем легких в покое и функциональная остаточная емкость (ФОЕ) определяется статическим равновесием между внешним и внутренним давлением, а именно стенкой грудной клетки и легкими [30]. Поэтому, вследствие плохих эластических свойств легких младенцев, их объем закрытия больше, чем их ФОЕ, и преждевременное закрытие дыхательных путей происходит даже во время нормальной вентиляции [30]. Для поддержания и увеличения ФОЕ новорожденные используют следующие приемы:

а) постинспираторная активность межреберных мышц и диафрагмы (самостоятельный рекрутмент маневр);

б) высокий темп дыхания с коротким выдохом (ауто-PEEP);

в) смыкание голосовых связок гортани для увеличения сопротивления дыхательных путей на выдохе (функциональная PEEP) [34, 35, 36].

Основные различия между физиологией дыхания у детей и взрослых приведены в табл. 1.

Таблица 1

### Особенности физиологии дыхания у новорожденных:

- анатомические различия дыхательных путей и легких
- большая потребность и расход кислорода
- меньший запас кислорода по отношению к массе тела
- повышенный риск развития апноэ
- незрелость управления дыханием
- высокое сопротивление дыхательных путей
- меньший размер воздухоносных путей
- высокий риск снижения функционального остаточного объема
- снижение эластичности легочной ткани
- давление закрытия на уровне или ниже ФОЕ
- сниженная эффективность дыхательных мышц
- меньшая выносливость мышечных волокон
- высокий комплайнс грудной клетки
- горизонтальное расположение ребер

#### Вентиляция новорожденных

В последние десятилетия вентиляция новорожденных достигла значительных успехов. Были введены новые стратегии, защищающие легкие и предотвращающие их вентилятор индуцированное повреждение (ВИПД). Последнее является важным фактором риска для развития БЛД [37]. При механической вентиляции повреждение легких происходит в результате следующих причин:

а) при чрезмерно высоком дыхательном объеме (VT) происходит перерастяжение альвеол и повреждение легочной паренхимы (волюмотравма);

б) само высокое давление во время вентиляции

имеет вредное воздействие на легкие (баротравма);

в) недостаточно открытые участки легких могут повреждаться разрывающими силами, возникающими при повторении открытия и закрытия альвеол (ателектотравма);

г) механическая травма легкого (волюмотравма, баротравма и ателектотравма) приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и запуску воспалительного каскада, что способствует ВИПД и развитию БЛД (биотравма);

д) высокие фракции вдыхаемого кислорода приводят к окислительному стрессу и воспалению (токсичность O<sub>2</sub>) [38].

Следовательно, стратегии вентиляции, направленные на защиту легочной ткани должны содержать такие требования:

- а) избегать чрезмерно высокий VT (волюмотравму);
- б) не допускать чрезмерно высокое давление в дыхательных путях (баротравму);
- в) при необходимости применять рекрутмент маневр;
- г) предотвращать повторное открытие и закрытие альвеол (ателектотравму), применяя соответствующее PEEP;
- д) избегать высокие фракции O<sub>2</sub> во вдыхаемой смеси (FiO<sub>2</sub>) [39,40].

#### Токсичность кислорода

С целью уменьшения токсичности O<sub>2</sub> следует избегать его высоких концентраций во вдыхаемой смеси. К тому же, большая фракция O<sub>2</sub> может способствовать развитию ателектазов и уменьшению ФОЕ [41], а также формированию БЛД и ретинопатий у недоношенных [42]. FiO<sub>2</sub> следует подавать минимальную для достижения необходимого уровня насыщения гемоглобина кислородом (SaO<sub>2</sub>) или парциального его давления в артериальной крови (PaO<sub>2</sub>). Результаты последних крупных рандомизированных исследований показывают, что целевой диапазон SaO<sub>2</sub> должен находиться в пределах 90-95% по сравнению с 85-89%. Это повышает выживаемость недоношенных младенцев до 36 недель гестационного возраста и снижает риск развития некротического энтероколита (НЭК), несмотря на повышение частоты у них ретинопатии [43,44]. Тем не менее, негативное влияние на легкие высоких концентраций O<sub>2</sub> можно уменьшить, проводя рекрутмент маневр и/или выбирая достаточный уровень PEEP [45].

#### Пермиссивная гиперкапния

Ретроспективное наблюдение у недоношенных детей показало, что низкие уровни парциального напряжения углекислого газа (PaCO<sub>2</sub>) <30 мм рт.ст. до введения первой дозы сурфактанта связаны с повышенным риском развития БЛД [46]. Эти данные привели к тому, что у недоношенных и доношенных новорожденных при выборе режимов вентиляции допустима небольшая гиперкапния - 45-55 мм рт.ст. (т.н. пермиссивная гиперкапния) [47,48]. Эксперименты на животных [49], а также результаты рандомизированных контролируемых исследований [50] и клинических наблюдений [47] у детей с очень низкой массой тела при рождении показали, что пермиссивная гиперкапния является безопасной и может быть одним из действенных способов снижения повреждений легочной ткани при искусственной вентиляции легких [48]. Тем не менее, нет достаточных данных, показывающих насколько продолжительно и безопасно у младенцев может поддерживаться пермиссивная гиперкапния [51]. Что касается гипокапнии, как следствие гипervентиляции, то у новорожденных ее определенно следует избегать, поскольку это связано с разви-

тием перивентрикулярной лейкомаляции [52]. В одном ретроспективном исследовании было показано, что гипокапния и гиперкапния (<39 и >60 мм рт.ст. соответственно), а также большие колебания PaCO<sub>2</sub> в первые 4 дня жизни были связаны с тяжелыми внутрижелудочковыми кровоизлияниями у недоношенных детей [53].

#### Режимы вентиляции

Наиболее широко используемый режим механической вентиляции в интенсивной терапии новорожденных – это тайм-циклическая вентиляция с регуляцией по давлению, что собой представляет выбор временного цикла поддержания необходимого давления (TCPL). Она также известна как прерывистая положительная вентиляция с регуляцией давления (IPPV). В этом режиме вдох (Ti) и выдох (Te), а также уровень необходимого давления задается самостоятельно на аппарате при условии постоянного базового потока во время всего дыхательного цикла. Недостатком TCPL является то, что VT может варьироваться от дыхания к дыханию вследствие изменяющихся спонтанных усилий дыхания, утечки эндотрахеальной трубки, скопления мокроты или изменения комплайнса или резистентности легких и дыхательных путей. В зависимости от изменений в легких и постоянной их времени, Ti и Te могут быть установлены не правильно, что не обеспечит оптимальное VT и пиковое давление, а также не позволит равномерно распределиться газу в легких. Метод вентиляции, контролируемый по давлению (PCV), отличается от TCPL тем, что на вдохе поток является переменным и уменьшается, когда достигнуто заданное пиковое давление.

#### Flow-циклическая вентиляция

Flow-циклическая вентиляция - это режим вентиляции с поддержкой давления (PSV), когда поток, обеспечивая на вдохе установленное давление, облегчает усилия вдоха. При окончании вдоха поток падает ниже того уровня, который обеспечивал установленное пиковое инспираторное давление. Это позволяет пациенту дышать, регулируя инспираторное время. Остается только лишь его синхронизовать с началом вдоха. PSV вентиляция может улучшить синхронность пациента с респиратором, уменьшить повреждение легочной ткани, а также содействовать достижению необходимого дыхательного объема [54]. Тем не менее, данные, свидетельствующие о клинически значимом преимуществе PSV над TCPL вентиляцией при длительной ИВЛ, отсутствуют [55].

#### Синхронная вентиляция

Синхронные режимы вентиляции, также известные как пациент-триггерные режимы возможны только при наличии респираторов 3-4 класса. При синхронной вентиляции аппарат обеспечивает вдувание газа в легкие под положительным давлением после того, как

срабатывает триггер на спонтанные усилия вдоха пациента. Асинхронность между пациентом и респиратором вызывает и большие изменения в VT. Кроме того, это может привести к воздушным ловушкам, колебаниям артериального давления и плохой оксигенации [56,57]. В недавно опубликованном мета-анализе показано, что у новорожденных синхронизированная вентиляция уменьшает риск развития пневмоторакса и снижает продолжительность ИВЛ [58]. У младенцев наиболее часто используемые режимы синхронизированной вентиляции – это синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция (SIMV) и вспомогательно – контролируемая управляемая вентиляция (ACV), которая эквивалентна синхронизированной перемежающейся вентиляции с положительным давлением (SIPPV). При SIMV частота дыхания, которая синхронизируется и поддерживается респиратором, определяется заранее. При этом часть дополнительных спонтанных вдохов не поддерживается. При ACV аппаратом ИВЛ поддерживается каждое спонтанное усилие ребенка [59]. Greenough A. et al., сравнивая ACV с SIMV показали тенденцию к сокращению продолжительности вентиляции [58].

#### **Вентиляция с целевым объемом**

Учитывая то, что волюмотравма, а не баротравма больше способствует вентилятор индуцированному повреждению легких у новорожденных, в последнее время наблюдается обострение интереса за контролем дыхательного объема, с целью предупреждения перерастяжений альвеол [60]. Из-за ряда технических трудностей у них не использовалась традиционная вентиляция с управлением по объему в связи с невозможностью надежного контроля за малым VT, наличием утечки газа вокруг эндотрахеальной трубки, высоким сопротивлением дыхательных путей, низким комплайансом легких и др. Технический прогресс привел к развитию вентиляции с целевым объемом (ВЦО - VTV). Многие современные респираторы имеют датчик потока, установленный на коннекторе эндотрахеальной трубки, т.е. в цепи самой вентиляции, в то время как в более старых конструкциях датчик потока встроен в сам вентилятор. При VTV пиковое давление на вдохе выбирается респиратором с учетом последних нескольких вдохов и устанавливается на определенном уровне, чтобы приблизиться к установленному целевому VT. При наличии небольшой утечки газа мимо эндотрахеальной трубки или скопления слизи и мокроты в трахеи происходит изменение VT в сравнении с его заданным целевым значением, что меняет механику дыхания, и это автоматически корректируется респиратором. Для достижения целевой VT на некоторых аппаратах ИВЛ дополнительно можно установить поток вдоха или Ti. Использование VTV позволяет уменьшить колебания VT по сравнению с обычным TCPL режимом [61]. Однако VTV и TCPL режимы могут пе-

риодически сочетаться. В недавнем мета-анализе было показано, что использование ИВЛ с целевым объемом, по сравнению с режимами вентиляции с ограничением по давлению, привело к сокращению показателя смерти от комбинированной патологии: БЛД, пневмоторакса, тяжелых черепно-мозговых нарушений [60]. В настоящее время у новорожденных VTV является единственным современным режимом респираторной поддержки, по сравнению с другими режимами вентиляции, который в конечном итоге снижает смерть или развитие БЛД. Первоначальная настройка VT при VTV во многом зависит от типа аппарата, а также индивидуальных особенностей пациента (к примеру: целевой VT у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом равен 4,0 - 5,0 мл/кг). В дальнейшем VT должен быть скорректирован для поддержания нормокапнии или небольшой гиперкапнии [48,62].

#### **Высокочастотная вентиляция**

При высокочастотной вентиляции используется низкий VT (меньше или близкий к мертвому пространству) и частота дыхания больше, чем обычно задается дыхательным центром ребенка [63]. Режимы высокочастотной вентиляции делятся на: высокочастотную осцилляционную вентиляцию (HFOV); высокочастотную струйную вентиляцию (HFJV) и высокочастотную вентиляцию с прерывистым потоком (HFFI). В отделениях интенсивной терапии новорожденных наиболее часто используется высокочастотная осцилляционная вентиляция, которая позволяет создавать более высокое среднее давление в дыхательных путях (MAP) по сравнению с обычной механической вентиляцией. Это предотвращает развитие ателектазов и оптимизирует объем легких. Кроме того, риск волюмотравмы уменьшается за счет применения очень небольшого VT, что теоретически является защитным режимом вентиляции для легких. К тому же, в отличие от традиционной вентиляции, при HFOV, HFJV и HFFI активен не только вдох, но и фаза выдоха.

При тяжелой дыхательной недостаточности HFOV часто используется в качестве терапии спасения, хотя есть данные о преимуществах подобного режима вентиляции уже на начальных этапах респираторной поддержки [64]. Однако, Cools F. Et al. В своем мета-анализе показали, что у недоношенных детей HFOV, в сравнении с обычной вентиляцией, не имеет преимуществ в снижении развития БЛД, летальных исходах, а также в развитии у них тяжелых неврологических осложнений [65]. При этом, у доношенных новорожденных своевременное начало HFOV может быть более эффективным, чем обычная механическая вентиляция [66,67]. Тем не менее, нет никаких рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствующих об использовании HFOV у доношенных новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью [68].

Нейроимпульсный регулируемый режим вентиляции (NAVA) создан на основе режима «Pressure support ventilation» «PSV» для оказания быстрой респираторной поддержки «вдогонку» уже начавшемуся вдоху. Для этого устанавливают специальный желудочный зонд, оснащенный датчиком-электродом, и выполняют калибровку сигнала на вдох, получаемого с диафрагмального нерва, используя монитор аппарата ИВЛ [69]. Режим NAVA обеспечивает быструю синхронизацию пациент-вентилятор при более низких давлениях в дыхательных путях, особенно у недоношенных детей [70]. Однако в литературе имеется недостаточно данных, которые бы рекомендовали широкое использование NAVA в отделениях интенсивной терапии новорожденных, особенно у детей с нестабильным дыхательным контролем [70].

#### **Использование эндотрахеальной трубки с манжеткой или без**

До настоящего времени еще продолжают споры о преимуществе использования эндотрахеальных трубок с манжетками у доношенных и недоношенных младенцев. Во всех учебниках написано, что у детей до 8 лет эндотрахеальные трубки используются только без манжеток, чтобы не вызывать травму подвязочного пространства. Однако, с усовершенствованием современных трубок с манжетками, эта проблема перестала существовать. Недостатком эндотрахеальных трубок без манжеток является то, что во время проведения ИВЛ вокруг нее наблюдается постоянная утечка воздуха, что приводит к неточному мониторингу за VT и измерению капнографии [71,72]. Считалось, что в условиях анестезии использование эндотрахеальных трубок с манжетками, даже с поправкой на возраст, приводит к значительному увеличению риска послеоперационных респираторных осложнений за счет развития стридора [73,74]. В последнее время разработаны трубки с манжетками низкого давления, что безопасно даже для детей  $\geq 3$  кг массы тела. А все осложнения у ребенка в большей степени зависят от травм во время интубации дыхательных путей, а также от длительного стояния эндотрахеальной трубки [72, 75]. Тем не менее, очень важно внимательно следить за давлением в манжетке ( $< 20$  смН<sub>2</sub>O), чтобы предотвратить потенциальную опасность повреждения слизистой оболочки вследствие нарушения в ней кровообращения [74,76].

#### **Оксида азота**

В настоящее время у доношенных и недоношенных новорожденных ингаляция оксида азота (iNO) является одним из методов лечения гипоксической дыхательной недостаточности. При персистирующей легочной гипертензии (ПЛГН) назначение iNO снижает сроки гипоксемии, сокращает длительность проведения оксигенотерапии и экстракорпоральной мембранной оксигенации, а также уменьшает смертность

новорожденных в результате развившейся тяжелой гипоксемии [77]. Однако Barrington K.J., и Finer N. в проведенном мета-анализе не выявили каких-либо значимых результатов при ингаляции оксида азота на гипоксемии у недоношенных детей [78]. К тому же, iNO не улучшал исходы и у детей с дыхательной недостаточностью вследствие врожденной диафрагмальной грыжи, хотя при этой патологии многими авторами рекомендуется его использовать для лечения ПЛГН [77,79].

#### **Проблемы с дыханием во время анестезии и операции**

Младенцы, которые находятся на ИВЛ и в последующем транспортируются из неонатального отделения интенсивной терапии в операционную, относятся к категории повышенного риска развития респираторных осложнений [80]. Во время транспортировки новорожденных у них могут возникнуть ряд проблем с дыханием при экстубации трахеи, разрыва контура вентиляции или отказа оборудования, что приведет к прекращению ИВЛ, гипоксемии и остановке сердца. Для снижения осложнений транспортировки в отдельных случаях предпочтительным вариантом могут быть оперативные вмешательства у тяжелобольных новорожденных непосредственно в неонатальном отделении интенсивной терапии [81,82]. При этом относительный хирургический риск будет сбалансирован с риском транспортировки больного новорожденного в операционную из отделения интенсивной терапии [83]. Особенно это необходимо делать при проведении лапаротомии у недоношенных детей с массой тела  $< 1500$  г, которые во время транспортировки будут подвергаться повышенному риску ухудшения своих физиологических параметров [84].

Положительные стороны оперативного вмешательства в отделении неонатальной интенсивной терапии, по сравнению с операционной, являются следующими: лучшее регулирование температурного режима, непрерывное поддержание инфузионной и инотропной терапии, оптимизация ИВЛ. Режимы респираторной терапии, установленные в отделении интенсивной терапии, особенно у недоношенных детей, гораздо лучше будут обеспечивать минутную вентиляцию и снижать риск повреждения легких за счет высокого VT [85]. Кроме того, отключение ребенка от ИВЛ и проведение ручной вентиляции в момент его передачи, а также повторное его подключение к аппарату во время анестезии может привести к эпизодам нарушения установленных режимов респиратора, что, возможно, приведет к таким осложнениям, как повышение FiO<sub>2</sub> и ухудшению респираторной поддержки. Проведение новорожденным, находящимся в критическом состоянии, HFOV, экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) или ингаляции NO будут также усложнять их транспортировку в операционную [83]. Однако, есть и недостатки проведения операций

в отделениях интенсивной терапии. Во-первых, недостаточно площадей, которые соответствуют нормативам для размещения хирургической и анестезиологической бригад, включая всё необходимое оборудование для проведения анестезии, продолжения интенсивного наблюдения и терапии новорожденному ребенку. Это является серьезной проблемой во многих больницах. Кроме того, хирурги и анестезиологи должны работать в непривычных для себя условиях и в другой, менее комфортной среде, которая не является их обычным местом работы. Операционная неонатального отделения интенсивной терапии может быть не полностью оборудована для решения всех хирургических потребностей, которые могут возникнуть во время операции и анестезии. Поэтому в операционную команду необходимо включать и врачей НОРИТ для помощи в работе с оборудованием, с которым врачи анестезиологи плохо знакомы (например, NFOV или неонатальные вентиляторы).

#### **Влияние анестетиков на легкие у новорожденных**

С учетом возрастных особенностей физиологии респираторной системы новорожденных и детей старшего возраста анестетики оказывают различное влияние на их легкие. По-разному показано их действие на функциональную остаточную емкость легких, а также равномерность вентиляции у новорожденных. К тому же, применение миорелаксантов, как у младенцев, так и у детей дошкольного возраста, также уменьшает ФОЭ и равномерность распределения газа в легких [86]. Этот эффект более выражен

у новорожденных и может быть скорректирован путем применения ПДКВ [87]. Von Ungern-Sternberg B.S., Frei.F.J., Hammer J. et al. выявили также дозозависимое снижение ФОЭ у детей дошкольного возраста при применении пропофола [88]. Даже при назначении в премедикацию мидазолама наблюдалось небольшое уменьшение функционального и дыхательного объема легких [89]. Все эти изменения можно отнести за счет расслабляющего действия пропофола имидазола на мышечную систему младенца [90,91]. Что касается ингаляционных анестетиков, то при спонтанном дыхании новорожденных и детей раннего возраста галотан, изофлуранисевофлюран приводят к изменениям VT, минутной вентиляции легких и частоты их дыхания [92,93]. Выраженность снижения этих респираторных показателей зависит от дозы анестетика, что связано с их угнетением ответа дыхательного центра на CO<sub>2</sub> [93]. К тому же, ингаляционные анестетики влияют и на нервно-мышечную передачу и активность дыхательной мускулатуры [94]. Галотан преимущественно влияет на межреберные мышцы и в меньшей степени на диафрагму, что приводит к парадоксальным дыхательным движениям груди и живота во время индукции в анестезию [94,95]. Десфлюран может увеличить сопротивление дыхательных путей, что вызовет повышенный риск развития респираторных осложнений (например, ларингоспазм, бронхоспазм) у детей [96]. Опиаты (морфин и фентанил) у новорожденных угнетают дыхание, что приводит к снижению VT и частоты дыхания [97,98], а также повышают ригидность грудной клетки, что может потребовать введение нервно-мышечных релаксантов [99].

#### **Литература**

1. Tay CL. Critical incidents in paediatric anaesthesia: an audit of 10000 anaesthetics in Singapore / CL. Tay, GM. Tan, SB. Ng // *Paediatr. Anaesth.* – 2001. – №11. – P.711 – 718.
2. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the pediatric perioperative cardiac arrest registry / SM. Bhananker, C. Ramamoorthy, JM. Geiduschek [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 105. – P.344 – 350.
3. Carroll JL. Development of ventilatory control in infants / JL. Carroll, A. Agarwal // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2010. – №11. – P.199–207.
4. Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies / OP. Mathew // *J. Perinatol.* – 2011. – Vol. 31. – P.302 – 310.
5. Gerhardt T. Apnea of prematurity: I. Lung function and regulation of breathing / T. Gerhardt, E. Bancalari // *Pediatrics.* – 1984. – Vol. 74. – P.58–62.
6. Vulnerability of respiratory control in healthy preterm infants placed supine / RJ. Martin, JM. DiFiore, CB. Korenke [et al.] // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 127. – P. 609–614.
7. Ventilatory response to 100% and 15% O<sub>2</sub> during wakefulness and sleep in preterm infants / H. Rigatto, Z. Kalapesi, FN. Leahy [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 1982. – Vol. 7. – P.1–10.
8. Postoperative apnea in preterm infants / CD. Kurth, AR. Spitzer, AM. Broennle [et al.] // *Anesthesiology.* – 1987. – Vol. 66. – P.483–488.
9. Reflex effects and receptor responses to upper airway pressure and flow stimuli in developing puppies / JT. Fisher, OP. Mathew, FB. Sant'Ambrogio [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1985. – Vol. 58. – P.258–264.
10. Boggs DF. Chemical specificity of a laryngeal apneic reflex in puppies / DF. Boggs, D. Bartlett Jr. // *J. Appl. Physiol.* – 1982. – Vol. 53. – P.455–462.
11. The response of the new-born baby to inflation of the lungs / KW. Cross, M. Klaus, WH. Tooley [et al.] // *J. Physiol.* – 1960. – Vol. 151. – P. 551–565.
12. Delayed maturation of Hering-Breuer inflation reflex activity in preterm infants / J. Stocks, C. Dezateux, AF. Hoo [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P.1411–1417.
13. Mathew OP. Pharyngeal airway obstruction in preterm infants during mixed and obstructive apnea / OP. Mathew, JL. Roberts, BT. Thach // *J. Pediatr.* – 1982. – Vol. 100. – P.964–968.
14. Dransfield DA. Episodic airway obstruction in premature infants / DA. Dransfield, AR. Spitzer, WW. Fox // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1983. – Vol. 137. – P.441–443.
15. Numa AH. Anatomic deadspace in infants and children / AH. Numa, CJ. Newth // *J. Appl. Physiol.* – 1996. – Vol. 80. – P.1485–1489.
16. Moss ML. The velopiglottic sphincter and obligate. Nose breathing in the neonate / ML. Moss // *J. Pediatr.* – 1965. – Vol. 67. – P. 330–331.
17. Human lung growth in late gestation and in the neonate / C. Langston, K. Kida, M. Reed [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1984. – Vol. 129. – P.607–613.
18. Stocks J. Specific airway conductance in relation to postconceptional ageduring infancy / J. Stocks, S. Godfrey // *J. Appl. Physiol.* – 1977. – Vol. 43. – P.144–154.



19. Chronic stridor caused by laryngomalacia in children: work of breathing and effects of noninvasive ventilatory assistance / B. Fauroux, J. Pigeot, M. Polkey [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2001.— Vol. 164.—P.1874–1878.
20. Computed tomography versus bronchography in the diagnosis and management of tracheobronchomalacia in ventilator dependent infants / Q. Mok, S. Negus, CA. McLaren [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*—2005.— Vol. 90.—P.290–293.
21. Alveolarization continues during childhood and adolescence / M. Narayanan, J. Owers-Bradley, CS. Beardsmore [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2012.— Vol. 185.—P.186–191.
22. Hislop A. Development of the acinus in the human lung / A. Hislop, L. Reid // *Thorax.*—1974.— Vol. 29.—P.90–94.
23. Ontogeny of surfactant proteins A and B in human amniotic fluid as indices of fetal lung maturity / GS. Pryhuber, WM. Hull, I. Fink [et al.] // *Pediatr. Res.*—1991.— Vol. 30.—P.597–605.
24. Warren JB. Core concepts: respiratory distress syndrome / JB. Warren, JM. Anderson // *NeoReviews.*—2009.— Vol. 10.—P.351–361.
25. Roberts D. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / D. Roberts, S. Dalziel // *Cochrane Database Syst. Rev.*—2003.— №3.— CD004454.
26. Seger N. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome / N. Seger, R. Soll // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2009.— №2.—CD007836.
27. Oxygenation of the newborn: molecular approach / OD. Saugstad, Y. Sejersted, R. Solberg [et al.] // *Neonatology.*—2012.— Vol. 101.—P.315–325.
28. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity / JT. Flynn, E. Bancalari, E. Snyder [et al.] // *N. Engl. J. Med.*—1992.— Vol. 326.—P.1050–1054.
29. Baraldi E. Chronic lung disease after premature birth / E. Baraldi, M. Filippone // *N. Engl. J. Med.*—2007.— Vol. 357.—P.1946–1955.
30. Mansell A. Airway closure in children / A. Mansell, C. Bryan, H. Levison // *J. Appl. Physiol.*—1972.— Vol. 33.—P.711–714.
31. Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood / C. Papastamelos, HB. Panitch, SE. England [et al.] // *J. Appl. Physiol.*—1995.— Vol. 78.—P.179–184.
32. Tucker Blackburn S. *Maternal, Fetal and Neonatal Physiology: a Clinical Perspective* / Tucker Blackburn S. — [4-th ed.].— Maryland Heights, MO: Elsevier, 2013.—328p.
33. Developmental pattern of muscle fiber types in human ventilatory muscles / TG. Keens, AC. Bryan, H. Levison [et al.] // *J. Appl. Physiol.*—1978.— Vol. 44.—P.909–913.
34. Respiratory muscle activity related to flow and lung volume in preterm infants compared with term infants / GJ. Hutten, LA. Van Eykern, P. Latzin [et al.] // *Pediatr. Res.*—2010.— Vol. 68.—P.339–343.
35. Harding R. Function of the larynx in the fetus and newborn / R. Harding // *Ann. Rev. Physiol.*—1984.— Vol. 46.—P.645–659.
36. Kosch PC. Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full term infants / PC. Kosch, AR. Stark // *J. Appl. Physiol.*—1984.— Vol. 57.—P.1126–1133.
37. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia / AH. Jobe // *Curr. Opin. Pediatr.*—2011.— Vol. 23.—P.167–172.
38. Attar MA. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants / MA. Attar, SM. Donn // *Sem. Neonatol.*—2002.— Vol. 7.—P.353–360.
39. van Kaam A. Lung-protective ventilation in neonatology / A. van Kaam // *Neonatology.*—2011.— Vol. 99.—P.338–341.
40. Papadakos PJ. The open lung concept of alveolar recruitment can improve outcome in respiratory failure and ARDS / PJ. Papadakos, B. Lachmann // *B. Mt Sinai J. Med.*—2002.— Vol. 69.—P.73–77.
41. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia / L. Edmark, K. Kostova-Aherdan, M. Enlund [et al.] // *Anesthesiology.*—2003.— Vol. 98.—P.28–33.
42. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity / M. Chen, A. Cital, F. McCabe [et al.] // *Neonatology.*—2011.— Vol. 99.—P.125–132.
43. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network / WA. Carlo, NN. Finer [et al.] // *N. Engl. J. Med.*—2010.— Vol. 362.—P.1959–1969.
44. The BOOST II United Kingdom, Australia and New Zealand collaborative groups. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants // *N. Engl. J. Med.*—2013.— Vol. 368.—P. 2094–2104.
45. The impact of positive end-expiratory pressure on functional residual capacity and ventilation homogeneity impairment in anesthetized children exposed to high levels of inspired oxygen / BS. von Ungern-Sternberg, A. Regli, A. Schibler [et al.] // *Anesth. Analg.*—2007.— Vol. 104.—P.1364–1368.
46. Hypocarbica before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome / JS. Garland, RK. Buck, EN. Allred [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*—1995.— Vol. 149.—P.617–622.
47. Permissive hypercapnia and risk for brain injury and developmental impairment // EW. Hagen, M. Sadek-Badawi, D. Carlton [et al.] // *Pediatrics.*—2008.— Vol. 122.—P.583–589.
48. Ryu J. Clinical effectiveness and safety of permissive hypercapnia / J. Ryu, G. Haddad, WA. Carlo // *Clin. Perinatol.*—2012.— Vol. 39.—P.603–612.
49. Therapeutic effects of hypercapnia on chronic lung injury and vascular remodeling in neonatal rats / A. Masood, M. Yi, M. Lau [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*—2009.— Vol. 297.—P.920–930.
50. Mariani G. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants / G. Mariani, J. Cifuentes, WA. Carlo // *Pediatrics.*—1999.— Vol. 104.—P.1082–1088.
51. Thome UH. Permissive hypercapnia to decrease lung injury in ventilated preterm neonates / UH. Thome, N. Ambalavanan // *Semin. Fetal Neonatal Med.*—2009.— Vol. 14.—P.21–27.
52. Effects of hypocarbica on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation / TE. Wiswell, LJ. Graziani, MS. Kornhauser [et al.] // *Pediatrics.*—1996.— Vol. 98.—P.918–924.
53. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants / J. Fabres, WA. Carlo, V. Phillips [et al.] // *Pediatrics.*—2007.— Vol. 119.—P.299–305.
54. Pressure support ventilation combined with volume guarantee versus synchronized intermittent mandatory ventilation: a pilot crossover trial in premature infants in their weaning phase / E. Abd E-M, HO. Fuerste, M. Krueger [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.*—2005.— Vol. 6.—P.286–292.
55. Flow-cycled versus time-cycled synchronized ventilation for neonates / SM. Schulzke, J. Pillow, B. Ewald [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*—2010.— Vol. 7.—CD008246.
56. Influence of different methods of synchronized mechanical ventilation on ventilation, gas exchange, patient effort, and blood pressure fluctuations in premature neonates / H. Hummler, T. Gerhardt, A. Gonzalez [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.*—1996.— Vol. 22.—P.305–313.
57. Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates / G. Bernstein, FL. Mannino, GP. Heldt [et al.] // *J. Pediatr.*—1996.— Vol. 128.—P.453–463.
58. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants / A. Greenough, G. Dimitriou, M. Prendergast [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*—2008.— Vol. 1.—CD000456.
59. Greenough A. Ventilatory strategies for the extremely premature infant / A. Greenough, M. Premkumar, D. Patel // *Pediatr. Anesth.*—2008.— Vol. 18.—P.371–377.

60. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate / K. Wheeler, C. Klingenberg, N. McCallion [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*—2010.— Vol.11.— CD003666.
61. Abubakar KM. Patient-ventilator interactions in new modes of patient-triggered ventilation / KM Abubakar, M. Keszler // *Pediatr. Pulmonol.*—2001.— Vol.32.—P.71–75.
62. A practical guide to neonatal volume guarantee ventilation / C. Klingenberg, KI. Wheeler, PG. Davis [et al.] // *J. Perinatol.*—2011.— Vol.31.—P.575–585.
63. Pillow JJ. High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics / JJ. Pillow // *Crit. Care Med.*—2005.— Vol.33.—P.135–141.
64. First intention high-frequency oscillation with early lung volume optimization improves pulmonary outcome in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome / PC. Rimensberger, M. Beghetti, S. Hanquinet [et al.] // *Pediatrics.*—2000.— Vol.105.—P.1202–1208.
65. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data / F. Cools, LM. Askie, M. Offringa [et al.] // *Lancet.*—2010.— Vol.375.—P.2082–2091.
66. High-frequency oscillatory ventilation and extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of acute neonatal respiratory failure / JM. Carter, DR. Gerstmann, RH. Clark [et al.] // *Pediatrics.*—1990.— Vol.85.—P.159–164.
67. High-frequency oscillatory ventilation in term and near-term infants with acute respiratory failure: early rescue use / NB. Jaballah, K. Mnif, A. Khaldi [et al.] // *Am. J. Perinatol.*—2006.— Vol.23.—P.403–411.
68. High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term / PA. De, RH. Clark, T. Bhuta [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*—2009.— Vol.3.—CD002974.
69. Stein H. Synchronized mechanical ventilation using electrical activity of the diaphragm in neonates / H. Stein, K. Firestone, PC. Rimensberger // *Clin. Perinatol.*—2012.— Vol.39.—P.525–542.
70. A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population / C. Breatnach, NP. Conlon, M. Stack [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.*—2010.— Vol.11.—P.7–11.
71. Tracheal tube air leak in clinical practice and impact on tidal volume measurement in ventilated neonates / RA. Mahmoud, H. Proquitt, N. Fawzy [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.*—2011.— Vol.12.—P.197–202.
72. The European paediatric endotracheal intubation study group. Prospective randomized controlled multi-centre trial of cuffed or uncuffed endotracheal tubes in small children / M. Weiss, A. Dullenkopf, JE. Fischer [et al.] // *Br. J. Anaesth.*—2009.— Vol.103.—P.867–873.
73. Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study / BS. von Ungern-Sternberg, K. Boda, NA. Chambers [et al.] // *Lancet.*—2010.— Vol.376.—P. 773–783.
74. Predictors of postoperative sore throat in intubated children / A. Calder, M. Hegarty, TO. Erb [et al.] // *Pediatr. Anesth.*—2012.— Vol.22.—P.239–243.
75. Newth CJL. The use of cuffed versus uncuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care / CJL. Newth, B. Rachman, N. Patel [et al.] // *J. Pediatr.*—2004.— Vol.144.—P.333–337.
76. Laryngeal mask airway and tracheal tube cuff pressures in children: are clinical endpoints valuable for guiding inflation? / M. Ong, NA. Chambers, B. Hullet [et al.] // *Anaesthesia.*—2008.— Vol.63.—P. 738–744.
77. Finer NN. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term / NN. Finer, KJ. Barrington // *Cochrane Database Syst. Rev.*—2006.— Vol.4.—CD000399.
78. Barrington KJ, Finer N. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants / KJ. Barrington, N. Finer // *Cochrane Database Syst. Rev.*—2010.— Vol.12.— CD000509.
79. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO consortium consensus / I. Reiss, T. Schaible, L. van den Hout [et al.] // *Neonatology.*—2010.— Vol.98.—P.354–364.
80. In-hospital transport of critically ill pediatric patients / E. Wallen, E. Grosso, MJRM. Kiene [et al.] // *Crit. Care. Med.*—1995.— Vol.25.—P.1588–1595.
81. Neonatal surgery: intensive care unit versus operating room / NN. Finer, BC. Woo, A. Hayashi [et al.] // *J. Pediatr. Surg.*—1993.— Vol.28.—P.645–649.
82. Use of neonatal intensive care unit as a safe place for neonatal surgery / AW. Gavilanes, E. Heineman, MJ. Herpers [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*—1997.— Vol.76.—P.51–53.
83. McKee M. Operating on critically ill neonates: the OR or the NICU / M. McKee // *Semin. Perinatol.*—2004.— Vol.28.—P.234–239.
84. Frawley G. Laparotomy for necrotizing enterocolitis: intensive care nursery compared with operating theatre / G. Frawley, G. Bayley, P. Chondros // *J. Paediatr. Child Health.*—1999.— Vol.35.—P.291–295.
85. Wolf AR. Ductal ligation in the very low-birth weight infant: simple anesthesia or extreme art? / AR. Wolf // *Pediatr. Anesth.*—2012.— Vol.22.—P.558–563.
86. Decrease in functional residual capacity and ventilation homogeneity after neuromuscular blockade in anesthetized preschool children in the lateral position / BS. von Ungern-Sternberg, A. Regli, FJ. Frei [et al.] // *Pediatr. Anesth.*—2007.— Vol.17.—P.841–845.
87. Decrease of functional residual capacity and ventilation homogeneity after neuromuscular blockade in anesthetized young infants and preschool children / BS. von Ungern-Sternberg, J. Hammer, A. Schibler [et al.] // *Anesthesiology.*—2006.— Vol.105.—P.670–675.
88. Impact of depth of propofol anaesthesia on functional residual capacity and ventilation distribution in healthy preschool children / BS. von Ungern-Sternberg, FJ. Frei, J. Hammer [et al.] // *Br. J. Anaesth.*—2007.— Vol.98.—P.503–508.
89. The impact of oral premedication with midazolam on respiratory function in children / BS. von Ungern-Sternberg, TO. Erb, W. Habre [et al.] // *Anesth. Analg.*—2009.— Vol.108.—P.1771–1776.
90. Prato FS. Diazepam sedation reduces functional residual capacity and alters the distribution of ventilation in man / FS. Prato, RL. Knill // *Can. Anaesth. Soc.*—1983.— Vol.30.—P.493–500.
91. Dretchen K. The interaction of diazepam with myoneural blocking agents / K. Dretchen, MM. Ghoneim, JP. Long // *Anesthesiology.*—1971.— Vol.34.—P.463–468.
92. A comparison of the respiratory effects of sevoflurane and halothane in infants and young children / K. Brown, C. Aun, J. Stocks [et al.] // *Anesthesiology.*—1998.— Vol.89.—P.86–92.
93. The respiratory effects of isoflurane, enflurane and halothane in spontaneously breathing children / I. Murat, M. Chaussain, J. Hamza [et al.] // *Anaesthesia.*—1987.— Vol.42.—P.711–718.
94. Ventilation and thoracoabdominal asynchrony during halothane anesthesia in infants / M. Benamer, MD. Goldman, C. Ecoffey [et al.] // *J. Appl. Physiol.*—1993.— Vol.74.—P.1591–1596.
95. Tusiewicz K. Contributions of changing rib cage-diaphragm interactions to the ventilatory depression of halothane anesthesia / K. Tusiewicz, AC. Bryan, AB. Froese // *Anesthesiology.*—1977.— Vol.47.—P.327–337.
96. Desflurane but not sevoflurane impairs airway and respiratory tissue mechanics in children with susceptible airways / BS. von Ungern-Sternberg, S. Saudan, F. Petak [et al.] // *Anesthesiology.*—2008.— Vol.108.—P.216–224.
97. Respiratory effects of intravenous morphine infusions in neonates, infants, and children after cardiac surgery / AM. Lynn, MK. Nespeca, KE. Ophelm [et al.] // *Anesth. Analg.*—1993.— Vol.77.—P.695–701.
98. Fentanyl-induced ventilator depression: effects of age / RE. Hertzka, IS. Gauntlett, DM. Fisher [et al.] // *Anesthesiology.*—1989.— Vol.70.—P.213–218.
99. Dewhurst E. Chest wall rigidity in two infants after low-dose fentanyl administration / E. Dewhurst, A. Naguib, JD. Tobias // *Pediatr. Emerg. Care.*—2012.— Vol.28.—P.465–468.

**ФІЗІОЛОГІЯ ДИХАННЯ І РЕСПІРАТОРНА ПІДТРИМКА У НОВОНАРОДЖЕНИХ***В.І. Снісарь, Д.М. Сурков, А.А. Оболонський*ДУ «Дніпропетровська медична академія  
МОЗ України»Обласна дитяча клінічна лікарня  
м.Дніпропетровськ  
(м.Дніпропетровськ, Україна)

**Резюме.** Стаття присвячена фізіології дихання у новонароджених, проведення штучної вентиляції легенів і змінам з боку дихальної системи, викликаним анестезією і операцією. Розглядаються оптимальні методи респіраторної підтримки у недоношених і доношених новонароджених. Відзначається, що новонароджені мають високий ризик дихальних ускладнень під час анестезії, які можна пояснити особливістю їх фізіології дихання. Під час анестезії та хірургічного втручання може легко порушитися баланс між обсягом закриття та функціональною залишковою ємністю легенів, що відразу ж призведе до дихальних розладів. Тому стратегія вентиляційної терапії повинна включати методику «відкриття легенів», а також уникати високого дихального обсягу VT і зайвої концентрації кисню. При важкій дихальній недостатності часто використовується високочастотна осциляційна вентиляція (HFOV), хоча у недоношених дітей у порівнянні зі звичайною вентиляцією вона не має переваг у зниженні розвитку БЛД, летальних випадках, а також у частоті важких неврологічних ускладнень. Що стосується доношених новонароджених, то своєчасний початок HFOV може бути більш ефективним, ніж звичайна механічна вентиляція. Даний огляд стосується також таких питань, як застосування інгаляції оксиду азоту, використання ендотрахеальних трубок з манжетками або без, впливу анестетиків на легені у новонароджених, а також тих проблем з диханням, які можуть виникнути під час анестезії та операції.

**Ключові слова:** дихальна система, новонароджені, вентиляція.

**NEONATAL LUNG PHYSIOLOGY AND RESPIRATORY SUPPORT OF NEWBORNS***V.I. Snisar, D.N. Surkov, A.A. Obolonskij*SI «Dnepropetrovsk Medical Academy  
MH of Ukraine»Regional Children's Hospital  
(Dnepropetrovsk, Ukraine)

**Summary.** The article elucidates the neonatal lung physiology in newborns, methods of respiratory support, particularly positive pressure ventilation, and pulmonary changes caused by anesthesia and surgery. Optimal methods of respiratory support in preterm and full-term newborns are considered. It was noted that newborn infants have a high risk of respiratory complications during anesthesia which can be attributed to their respiratory physiology. The balance between volume of closing and functional residual capacity can be easily disrupted during anesthesia and surgery, which immediately leads to respiratory disorders. Therefore the strategy should include «open lung» ventilation conception and avoid high tidal volume and excessive oxygen inspiratory fraction. High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) often used in babies with severe respiratory failure does not have the advantages in reducing of the BPD development, other pulmonary fatalities, as well as severe neurological complications in preterm infants comparing with conventional ventilation. Regarding full-term newborns, the timely start of HFOV may be more effective than conventional mechanical ventilation. This review also applies to such issues as use of inhaled nitric oxide, using of cuffed endotracheal tubes, the influence of anesthetics on immature lungs and breathing problems that may occur during anesthesia and surgery.

**Keywords:** respiratory system, newborns, ventilation.

**ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ**

УДК: 616.91+616.33-002+616-08+613.95

**І.С. Лембрик, А.М.Пилип'юк,  
О.В. Кузенко, А.Ф. Воробець**Івано-Франківський національний медичний  
університет  
(м. Івано-Франківськ, Україна)**Н. PYLORI-АСОЦІЙОВАНА  
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ  
У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ:  
ВЛАСНІ КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ****Ключові слова:** гелікобактер-асоційована га-  
стродуоденопатія, ранній дитячий вік, профі-  
лактика.**Резюме.** У статті наведено дані літератури за останні 10  
років, присвячені проблемі інфікування гелікобактеріозом у  
дітей раннього віку. Також представлені результати влас-  
ного клінічного спостереження за двома немовлятами, хво-  
рих на гелікобактер-асоційовані гастродуоденопатії. Наве-  
дені можливості профілактики перинатальної трансмісії  
*Helicobacter pylori* та постнатального інфікування дітей  
першого року життя у порівнянні зі світовим досвідом.**Вступ**

Попри численні публікації, присвячені про-  
блемі гелікобактерної інфекції у розвитку низки  
захворювань травного каналу, вікові аспекти ін-  
фікування *Helicobacter pylori* залишаються не до-  
статньо вивченими та почасти суперечливими [1,  
2, 3]. Аналіз наукових даних за останні 10 років  
дозволив зробити попередній висновок про сімей-  
ний характер інфікування *Helicobacter pylori*, який  
спричиняє вертикальний шлях передачі її від мате-  
рі до немовляти та високу ймовірність інфекції у  
дитини раннього віку [6]. Зокрема, систематичний  
огляд Ulm Birth Cohort Study переконливо довів  
наявність *H. pylori* у немовлят, батьки і родичі яких  
були інфікованими [7]. Встановлено, що у країнах  
із низьким розповсюдженням гелікобактеріозу в  
популяції винятково інфікування матері становить  
небезпеку для новонародженого (ВР 13.0 95%, ДІ  
3.0-55.2) [7]. За даними ізраїльських вчених [6],  
більшість дітей інфікувались саме у ранньому віці,  
при цьому інфекція мала місце ще бодай у одно-  
го члена родини I або II-го ступенів спорідненості.  
У цей же час транзиторне носійство *Helicobacter*  
*pylori* у даній віковій групі не було помічене.

Серед провідних науковців світу досі точиться  
дискусія щодо основних положень Маастрихсько-  
го консенсусу IV (2005), яка зводиться до кількох  
принципових моментів: перше – повністю не до-  
ведено етіологічну роль збудника навіть у розви-  
тку виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої  
кишки, за відсутності двох компонентів класич-  
ної «тріади Коха»; друге – колонізація слизової  
оболонки травного тракту не лише представни-  
ками згаданого роду *Helicobacter*, але й іншою  
М-мікрофлорою; і, нарешті, третє – у 70,0% інфі-  
кованих осіб гастродуоденальна патологія взагалі  
не виникає, тобто має місце здорове безсимптом-  
не носійство [1, 2, 4]. Безумовно, ми не ставимо  
під сумнів принципівість положень міжнародних  
рекомендацій, створених на основі Маастрихсько-  
го Консенсусу, оскільки це безпосередньо не було

метою нашого дослідження. Понад те, існуючі на  
сьогодні дані свідчать про вищий відсоток раку  
шлунка у когорті людей, інфікованих *Helicobacter*  
*pylori* ще у ранньому дитинстві [1, 7].

Наші спостереження свідчать на користь ран-  
нього та адекватного початку етіотропної терапії  
у дітей раннього віку, а це дозволяє суттєво змен-  
шити ризики і сприяти ефективній профілактиці  
гастродуоденальної патології на фоні обтяженого  
сімейного анамнезу.

Метою та завданням дослідження було вивчен-  
ня перебігу гелікобактер-асоційованої гастроду-  
оденопатії у двох немовлят на основі власного  
клінічного спостереження та можливостей профі-  
лактики інфікування *H. pylori* дітей першого року  
життя у співставленні зі світовим досвідом.

**Матеріали та методи**

Проведено обстеження двох дітей, які перебу-  
вали на лікуванні в обласній дитячій клінічній лі-  
карні м. Івано-Франківська у 2013 - 2014 рр. Окрім  
збору анамнестичних даних, об'єктивного об-  
стеження, проведено ультразвукове дослідження  
органів черевної порожнини, детекцію гелікобак-  
теріозу за допомогою імуноферментного аналізу  
та полімеразної ланцюгової реакції (лабораторія  
Uni-Lab). З метою виключення гастродуоденальної  
патології немовлятам проведено фіброезофаго-  
гастродуоденоскопію під загальним знеболенням  
(апарат фірми Olympus, Japan). Для заперечення  
аномалії розвитку кишечника проведено іригогра-  
фію із контрастуванням (сульфат барію у віковій  
дозі). Опрацьовано літературні джерела у Інтер-  
нет-ресурсах, присвячені гелікобактеріозу в ран-  
ньому дитячому віці, за останні 10 років.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Під нашим спостереженням перебувало двоє  
немовлят Л. і В., віком від 1 до 2 місяців, які зна-  
ходились на стаціонарному лікуванні в ОДКЛ м.  
Івано-Франківська протягом 2013 і 2014 років.

Відмінностей за статтю також не виявлено: обидва пацієнти – хлопчики.

В обох випадках малюки народились від першої вагітності. Матері не належали до груп ризику за віковим параметром: 24 і 28 років. Звертає на себе увагу хіба що обтяжений анамнез в обох випадках - матері ще із підліткового віку страждають від хронічного гастродуоденіту. Окрім цього, мати пацієнта В. має на сьогодні клінічно і лабораторно підтверджений діагноз хронічного панкреатиту в стадії загострення. Анамнестичні дані також вказують на загострення хронічної патології шлунково-кишкового тракту під час вагітності, внаслідок чого вагітні отримували симптоматичне лікування, дієто- та фітотерапію. Пологи матері пацієнта Л. відбулись шляхом операції кесаревого розтину, пацієнт В., натомість, народився від фізіологічних пологів. Вага при народженні молодшої, на момент госпіталізації, дитини склала 4350 г, старшої – 2700 г відповідно.

В обох хлопчиків з моменту народження відмічались періодичні зригування. Також слід зазначити, що малюки надійшли на стаціонарне лікування через 7 і 9 днів після переведення на штучне годування адаптованими сумішами. На час госпіталізації загальний стан дітей був тяжким за рахунок проявів токсико-ексикозу та білково-енергетичної недостатності (дефіцит ваги склав 16 та 21% відповідно). Відмічались в'ялість, м'язова гіпотонія, гіподинамія та гіпорексія. При огляді спостерігалися виражена блідість шкіри із сірватим відтінком, загострення рис обличчя, а також зниження тургору шкіри і стоншення підшкірно-жирової клітковини. Язик був сухим і вкритим білим нальотом. Наявними були здуття живота та болючість при пальпації. В обох випадках відмічено подібну клінічну симптоматику: виражений неспокій через постійний больовий синдром, блювоту «фонтаном», а у пацієнта В. – до того ж рідкі випорожнення, переважно калової консистенції, однак із неперетравленими домішками їжі та слизу. Слід зазначити, що в процесі обстеження нами було виключено хірургічну патологію та спадкові недуги на кшталт целиакії та ексудативної ентеропатії. Щодо лактазної недостатності, то зібрані анамнестичні та клінічні дані не відповідали відомим критеріям захворювань, тому не підлягали подальшому обстеженню.

Нижче наводимо результати лабораторного обстеження немовлят:

Загальний аналіз крові пацієнта Л. – гемоглобін - 108 г/л, еритроцити -  $3,6 \times 10^9$  г/л, КП - 0,9, лейкоцити -  $14,4 \times 10^9$  г/л, еозинофілів - 0%, паличкоядерних - 22%, сегментоядерних - 43%, лімфоцитів - 30%, моноцитів - 3%, юних - 2%, гематокрит - 0,34.

Гемограма пацієнта В. гемоглобін – 82 г/л, еритроцити –  $2,9 \times 10^{12}$  г/л, КП – 0,85, лейкоцити -  $6,7 \times 10^9$  г/л, еозинофілів – 2%, паличкоядерних – 5%, сегментоядерних – 42%, лімфоцитів – 48%, моноцитів – 4%, юних – 0%, тромбоцитів – 216 г/л (90%).

З боку досліджуваних показників біохімічного

аналізу крові (зокрема, вмісту загального білка і білірубину сироватки, рівнів трансаміназ, електролітів, цукру крові, вмісту креатиніну, сечовини), а також показників коагулограми в обох немовлят відхилень від норми не виявлено. У посівах крові та калу патогенної флори не виявлено. Однак у дитини В. позитивною була реакція на приховану кров в калі, яка зазвичай не завжди буває інформативною і у більш старших дітей, навіть за умови дотримання правильного забору зразка.

За результатами гемограми у однієї дитини виявлено паличкоядерний лейкоцитоз, в іншій – нейтрофіліоз, а також анемія складного генезу середньо-важкого ступеня, більш виражена у дитини В. із геморагічним гастритом. Вочевидь, генез анемії у даному випадку є складним, а саме, інфекційно-постгеморагічним.

При УЗД дослідженні органів черевної порожнини виявлено метеоризм, що заважав візуалізації петель кишечника. На рентгенограмі органів черевної порожнини відмічено посилену пневматизацію кишечника. При цьому вільної рідини чи газів між петлями кишечника виявлено не було. Дане дослідження також не виявило й аномалії товстого кишечника, яка б пояснювала наявність схожих симптомів.

Наводимо результати ендоскопічного обстеження у обстежених нами малюків:

Результати фіб्रोезофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС) пацієнта Л.: Вхід в гирло стравоходу вільний. Стравохід прохідний, слизова стравоходу рожева. Кардія змикається. У шлунку незначна кількість шлункового вмісту з домішками слизу. Слизова шлунку рожева з посиленням судинним малюнком, антрум – застійний, складки відповідають анатомічним особливостям, вільно розправляються повітрям. Пілорус – еритематозний, набряклий, випинає у просвіт порожнини шлунку, під дією інсуфльованого повітря повільно відкривається. Зонд вдалось провести у просвіт дванадцятипалої кишки. Слизова останньої – застійна, відмічаються еритема, набряк фатерового сосочку. Пасаж жовчі у просвіт дванадцятипалої кишки не прослідковується. Висновок: Ознаки атрофічної гастродуоденопатії. Ознаки функціонального пілориту з явищами пілороспазму. Гострий папіліт з явищами біліарної дискінезії.

Результат ФЕГДС пацієнта В.: Стравохід прохідний, слизова в нормі, запальних змін не виявлено, кардіальний сфінктер змикається, порожнина шлунку вільно розправляється повітрям, у шлунку помірна кількість прозорого вмісту. Слизова шлунку – поверхнево еритематозна, у ділянці тіла шлунку відмічаються поодинокі дрібні геморагії, пілорус відкривається. Цибулина дванадцятипалої кишки і постбульбарні відділи без особливостей. Пасаж жовчі в просвіті ДПК не прослідковується. Кровопідтікання не виявлено ні в стравоході, ні в ДПК. Висновок: Ознаки геморагічного гастриту. Побічні ознаки біліарної дискінезії.

Поруч із цим, немовлятам проведено верифіка-

цію гелікобактеріозу за даними імуноферментного аналізу (норма Ig G < 10 од/л), а також полімеразної ланцюгової реакції, у приватній лабораторії Uni-Lab. Результати виявилися позитивними в обох випадках (77,6 од/л і 68,5 од/л відповідно). Матері обох малюків також проходили обстеження, наявність інфікування гелікобактеріозом було більш вираженим у матері пацієнта В.

Враховуючи клінічну симптоматику та результати лабораторно-інструментальних методів дослідження, обом дітям ми призначали антибактеріальні ліки (ампіцилін-сульбактам, метронідазол, ніфуросазид), регідраційну терапію із застосуванням розчинів глюкози та кристалодів, дозоване ентеральне харчування початковими адаптованими сумішами (Беллакт-1 у старшого хлопчика та Нутрілон-1 у молодшого), часткове парентеральне харчування з призначенням розчину кристалічних амінокислот на короткий час, а також гемостатичну терапію (пацієнтові В.), пробіотики, ферменти у віковій дозі.

З метою ліквідації проявів больового синдрому, впродовж 3-5-ти днів нами застосовувались парентеральна форма парацетамолу (інфулган) та но-шпа у вікових дозах. Всередину діти отримували фосфалюгель та розчин новокаїну. На тлі проведеного лікування стан дітей стабілізувався, намітилась позитивна динаміка набору ваги, нормалізувались показники гемограми. У задовільному стані пацієнти виписані додому. З метою контролю за ефективністю лікування, ФЕГДС вдруге не проводилась. Слід також відмітити, що матері обстежених також отримували ерадикаційну терапію, призначену гастроентерологом.

Отже, в обох випадках спостерігалася наявність хронічної гастродуоденальної та панкреатобіліарної патології у матерів обстежених дітей. Вже з перших днів життя у немовлят проявилися перші прояви недуги, зокрема абдомінальний біль та часті зригування, не пов'язані з віковими особливостями. При цьому, функціональну патологію травного тракту було виключено у відповідності з Римськими критеріями III (2006)

Таким чином, на підсумок вище зазначеного можемо констатувати наступне:

У висновку Європейської групи із вивчення *H. pylori* (EHSG, 2012), яка розробляє положення консенсусу вже протягом 27-ми років, неодноразово згадано про неефективність традиційної ерадикаційної терапії у дітей віком до 8-ми років, оскільки антитіла у цьому випадку не встигають синтезуватися, що не дозволяє попередити реінфікування. Ймовірно, мається на увазі прогностична неефективність ерадикаційної терапії. У нашому ж випадку антибактеріальна терапія призначалась із врахуванням важкості стану та віку пацієнтів. У такій ситуації, для попередження реінфікування дитини раннього віку, важливою складовою терапії є фармакологічна санація матері, а також обстеження і, за потреби, лікування інших членів родини.

На наш погляд, раннє інфікування та маніфестація гелікобактерної інфекції на першому році життя, викриває низку актуальних проблем, а саме – виявлення і своєчасне лікування гелікобактер-асоційованої патології у жінок фертильного віку. Тут слід відмітити, що дані літератури щодо необхідності та ефективності антигелікобактерної терапії з метою попередження вертикальної трансмісії та інфікування дітей раннього віку є вкрай суперечливими. Так, основні положення IV Маастрихського консенсусу щодо ерадикаційної терапії у вагітних засвідчують недоцільність її проведення [1,4]. На думку окремих вчених (Б.А. Ребров, Е.Б. Комарова, 2012) дане питання постає лише після пологів і завершення періоду грудного вигодовування.

Наступною проблемою, на нашу думку, є відсутність грудного вигодовування у матерів із груп ризику, а також ранній перехід на штучне вигодовування. Адже, не виключено, що саме грудне вигодовування має протективний ефект щодо розвитку зазначеної інфекції у дітей.

На сьогодні практично відсутні групи ризику немовлят щодо ранніх проявів гелікобактер-асоційованої патології травного тракту, у тому числі й гастродуоденопатій. Це зумовлює необхідність розробки ефективних алгоритмів діагностично-лікувальної тактики та превентивних заходів. Ми вважаємо, що до таких груп ризику слід віднести немовлят із симптомами диспепсії, які народились від матерів із гелікобактер-асоційованою патологією травного каналу.

#### Висновки

1. У дітей, народжених від матерів із хронічною гелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту клінічна симптоматика гастродуоденопатій спостерігається вже на першому році життя.

2. Маніфестація клінічної симптоматики гелікобактер-асоційованої гастродуоденопатії у дітей раннього віку може супроводжуватись розвитком токсико-екзикозу, білково-енергетичної недостатності, а також вираженим больовим абдомінальним синдромом.

3. Важливим для профілактики гелікобактеріозу є збереження та підтримка грудного вигодовування у матерів із хронічною гелікобактер-асоційованою патологією органів травлення, яке ймовірно володіє протективним ефектом щодо розвитку цієї інфекції у дітей раннього віку.

4. Для попередження інфікування немовлят *Helicobacter pylori* та з урахуванням сімейного характеру інфекції доцільним є створення здорового оточення шляхом своєчасної діагностики та лікування гелікобактерної інфекції у членів родини.

#### Перспектива подальших досліджень

Визначення груп ризику щодо інфікування гелікобактеріозом дітей першого року життя з метою створення диференційних алгоритмів надання допомоги та здійснення превентивних заходів.

**Література**

1. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (пятое Московское соглашение): XIII съезд НОГР, 12 марта 2013 г.: тези докл. – М., 2013.
2. Исаков В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. Pylori*. Русское издание / В.А. Исаков. – 2012. – С.4-23.
3. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев и [др.] // Медицинский Совет. – 2012. – №8. – С.10–19.
4. Циммерман Я.С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции / Я.С. Циммерман // Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. – М.:МЕДпресс-информ, 2013. – С.147-166.
5. The European *Helicobacter* Study Group (EHSG). Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O’Morain [et al.] // Gut. – 2012. – №61. – P.646-664.
6. Presence of *Helicobacter pylori* in a sibling is associated with a long-term increased risk of *H. pylori* infection in Israeli Arab children / K. Muhsen, A. Athamna, A. Bialik [et al.] // *Helicobacter*. – 2010. – №(2). – P.108-13 (doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00746).
7. Weyermann M. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings / M. Weyermann, D. Rothenbacher, H. Brenner // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – №104 (1). – P.182-9 (doi: 10.1038/ajg.2008.61).

**Н. PYLORY-АССОЦИИРОВАННАЯ  
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ  
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА:  
СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
НАБЛЮДЕНИЯ**

*И.С. Лембрик, А.М.Пилипчук, А.В. Кузенко, А.Ф. Воробец*

**Ивано-Франковский национальный  
медицинский университет  
(г. Ивано-Франковск, Украина)**

**Резюме.** В статье приведены данные литературы за последние 10 лет, посвященные проблеме инфицирования геликобактериозом у детей раннего возраста. Также представлены результаты собственного клинического наблюдения за двумя новорожденными, больными геликобактер-ассоциированными гастродуоденопатиями, показаны возможности профилактики перинатальной трансмиссии *Helicobacter pylori* и постнатального инфицирования детей на первом году жизни, с учетом мирового опыта.

**Ключевые слова:** геликобактер-ассоциированная гастродуоденопатия, ранний детский возраст, профилактика.

**H. PYLORI-ASSOCIATED GASTRODUODENAL  
PATHOLOGY IN EARLY  
AGE INFANTS:  
OWN CLINICAL  
OBSERVATION**

*Lembric I., Pilipuk A., Kuzenko A., Vorobetz A.*

**Ivano-Frankivsk national  
medical university  
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)**

**Summary.** The literature data concerning the problem of *Helicobacter pylori* infection in young children during last 10 years are presented in the article. Also results of own clinical observation of 2 children with *Helicobacter*-associated gastroduodenopathy were shown. Possible prophylactic measures of perinatal transmission of *Helicobacter pylori* and postnatal infection in infants accounting the world experience were described.

**Keywords:** *Helicobacter*-associated gastroduodenopathy, early infant’s age, prophylactic.

УДК: 616.24-007.63-031.83-053.1

ІНФАНТИЛЬНА ЛОБАРНА ЕМФІЗЕМА

**Ю.С.Коржинський, Д.І.Грицак,  
В.О.Чуйко, О.Я.Шадрін**

Львівський національний медичний  
університет ім Данила Галицького,  
Львівська міська дитяча клінічна лікарня  
(м.Львів, Україна)

**Ключові слова:** інфантильна лобарна емфізема, вроджена лобарна емфізема, ателектаз, лобектомія, консервативне лікування.

**Резюме.** Інфантильна лобарна емфізема – це достатньо рідкісне захворювання, яке може перебігати драматично, але й може мати хронічний непомітний перебіг. В літературі використовується також ряд інших, часто подібних термінів, які можна вважати синонімами чи майже синонімами. Найуживаніший з них – вроджена лобарна емфізема. Інфантильна лобарна емфізема (ЛЕ) характеризується перероздуттям ураженої частки легені, найчастіше лівої верхньої або правої середньої. У важких випадках спостерігається стиснення і, можливо, ателектаз решти легені на ураженій стороні, зміщення середостіння в протилежний бік, так що легеня на «здоровій» стороні також може стискатися. Ми спостерігали 2 випадки ЛЕ у недоношених новонароджених немовлят, успішно пролікованих консервативно. За даними огляду літератури, ЛЕ майже завжди захоплює одну частку, хоча може захоплюватися більше, ніж одна частка, особливо при набутих формах. У важких випадках лобектомія рятує життя. За більш легкого перебігу можливе консервативне лікування. Наші спостереження підтверджують можливість успішного консервативного лікування в неонатальному періоді. Консервативне лікування полягало перш за все у модифікації дихальної підтримки, спрямованій на уникнення захоплення повітря.

Інфантильна лобарна емфізема – це достатньо рідкісне захворювання, яке може перебігати драматично, але й може мати хронічний непомітний перебіг. Перший випадок успішно проліковано шляхом лобектомії Gross у 1945 р [1]. Robertson and James у 1951р [2] запропонували термін вроджена лобарна емфізема для означення лобарної емфіземи у немовлят, не зумовленої легеневою інфекцією або внутрішньобронхіальним стороннім тілом. Цей термін, правдоподібно, є

найбільш уживаним. L. L. Leare і L. A. Longino в 1964 р [3] застосували термін «інфантильна лобарна емфізема», який, на нашу думку, є більш універсальним, оскільки не завжди лобарна емфізема є вродженою, виділяють також набуті форми. У літературі використовується також ряд інших, часто подібних до себе, термінів, які можна вважати синонімами чи майже синонімами (табл. 1) [3]. Часом вони можуть означати дещо відмінні за патогенезом стани, що буде висвітлено нижче.

Таблиця 1

### Синоніми (чи майже синоніми) терміну «Інфантильна лобарна емфізема»

Вроджена лобарна емфізема (ВЛЕ)
Напружена емфізема немовлят
Локалізована гіпертрофічна емфізема немовлят
Прогресивна інфантильна емфізема
Вроджена локалізована емфізема
Локалізована легенева гіпертрофічна емфізема
Вроджена гіпертрофічна лобарна емфізема
Лобарна емфізема
Унілобарна обструктивна емфізема
Лобарна напружена емфізема немовлят
Лобарна обструктивна емфізема немовлят

З усіх перелічених, вроджена лобарна емфізема та інфантильна лобарна емфізема є найбільш

уживаними термінами. Інфантильна лобарна емфізема (ЛЕ), або вроджена лобарна емфізема



(ВЛЕ), характеризується перероздуттям ураженої долі легені, найчастіше лівої верхньої або правої середньої долі. У важких випадках спостерігається стиснення і, можливо, ателектаз решти легені на ураженій стороні, зміщення середостіння

в протилежний бік, так що легеня на «здоровій» стороні також може стискатися.

Етіологія ІЛЕ достатньо різноманітна, виділяють три групи факторів, які спричиняють розвиток емфіземи [3, 4] (табл. 2).

Таблиця 2

### Етіологія інфантильної лобарної емфіземи

<p><b>A. Зовнішня бронхіальна обструкція</b></p> <p>1. Кардіоваскулярна</p> <p>(a) Відкрита артеріальна протока (ВАП)</p> <p>(b) аненвризматична бронхіальна вена</p> <p>(c) аберантна судина</p> <p>(d) збільшене серце</p> <p>2. Відсутність середостіння</p> <p>3. Збільшення лімфатичних вузлів</p>
<p><b>B. Внутрішня бронхіальна обструкція</b></p> <p>1. Недостатність бронхіальних хрящів</p> <p>2. Бронхіальний стеноз</p> <p>3. Вибухаюча бронхіальна слизова</p>
<p><b>C. Необструктивна емфізема</b></p> <p>1. Альвеолярний фіброз</p>

Найважливішою і найбільш розповсюдженою причиною серед перелічених вище вважають недостатність бронхіальних хрящів, детально описану R. Robertson та E. S. James [2]. Описано випадок лобарної емфіземи у 1-місячного хлопчика з тетрадою Фалло, яка була викликана стисненням верхнього правого бронха відкритою артеріальною протокою [5]. Виділяють «набуту» лобарну емфізему як ускладнення РДС у недоношених немовлят [6]. Також «набути» лобарна емфізема може бути пов'язана з пневмонією, викликаною респіраторно-синцитіальним вірусом (РСВ) [7].

Що стосується локалізації ВЛЕ, то вона майже завжди захоплює одну частку, найчастіше ліву верхню. За даними L. L. Leare & L. A. Longino [3], спостерігалася наступна частота емфіземи різних часток серед усіх випадків лобарної емфіземи:

- Ліва верхня - 41%
- Права середня - 41%
- Права верхня - 14%
- Ліва нижня – 3%

Про дещо іншу частоту типової локалізації ВЛЕ говорять пізніші спостереження В.Р.Вуд [8].

- Ліва верхня - 41%
- Права середня - 34%
- Права верхня - 21%

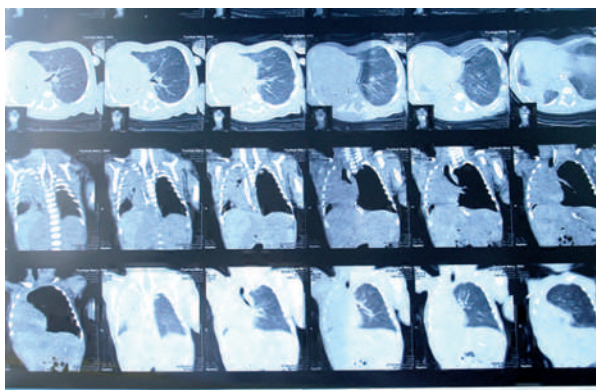
Однак, може спостерігатися емфізема більш, ніж однієї частки [4], а також білатеральна ВЛЕ [9]. В.Р.Вуд [8], до речі, виділяє 2 форми ВЛЕ: гіпоальвеолярну, із зниженою кількістю альвеол, і поліальвеолярну, із збільшеною кількістю альвеол. Дещо інша локалізація емфіземи спостерігається у випадках розвитку лобарної емфіземи на фоні бронхолегеневої дисплазії (БЛД). Типо-

вим для цього стану є розвиток ателектазу правої верхньої частки разом з емфіземою правої нижньої частки. Так, в одному дослідженні [10] у 37 дітей з БЛД у 17 спостерігалися лобарні емфіземи, у всіх 17 емфізема правої нижньої частки поряд з ателектазом правої верхньої частки. У 7 з цих 17 немовлят, разом з цим, мали місце емфізема лівої нижньої частки поряд з ателектазом лівої верхньої частки. В цих випадках емфізема не вважається вродженою, скоріше, набутою на фоні РДС і БЛД.

Опис випадку 1. Пацієнт 1 з терміном гестації 32 тиж. поступив у відділення інтенсивної терапії новонароджених Міської комунальної дитячої клінічної лікарні м. Львова 05.09.2013р. на 1-у добу життя. Діагностовано РДС (легкого ступеня), недоношеність. Вимагав оксигенотерапії. 07.09 розвинулися апное, брадикардія, з приводу чого застосовано ШВЛ. На рентгенограмі спостерігалася порушення пневматизації правої легені. 08.09 черговим лікарем збільшено  $Ti$  через зниження  $SO_2$ , покращилася пневматизація правої легені. 09.09 дитину екстубовано, застосовувалася оксигенотерапія. 10.09 – з'явилися ретракції податливих ділянок грудної клітки. З 10.09 до 12.09 немовля отримувало дихальну підтримку у вигляді CPAP. 11.09 на рентгенограмі органів грудної клітки виявлено ателектаз верхньої частки правої легені, можна зауважити перші ознаки лобарної емфіземи (ЛЕ). 12.09 – діагностовано ІЛЕ (рис. 1, 2), знято з CPAP і переведено в атмосферу, збагачену  $O_2$  (кисневий намет). Після цього дихальна функція та рентгенограма легень поступово покращилися (рис.3), дитину виписано додому в задовільному стані, контрольна Ro-гр без особливостей.



**Рис.1.** Рентгенологічні ознаки лобарної емфіземи: напружена емфізема верхньої частки лівої легені розширення міжреберних проміжків зліва, герніація емфізематозної частки на праву сторону грудної порожнини через передне середостіння, зміщення середостіння вправо, стиснення правої легені з ателектазом її верхньої частки



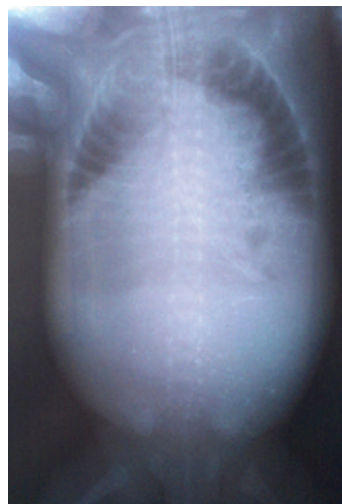
**Рис.2.** Комп'ютерна томограма органів грудної клітки пацієнта 1. Добре проглядається герніація емфізематозної частки через передне середостіння на контралатеральну половину грудної порожнини.



**Рис.3.** Покращення рентгенологічної картини пацієнта 1 18.09.2013

Опис випадку 2. Пацієнт 2 поступив на 1-у добу життя у ВІТН Львівської МДКЛ 04.09.2013 р. Діагноз при поступленні: 2-а з двійні, дискордантність, РДС, ЗВУР, недоношеність 29 тиж. гестації (маса і зріст < 5-го перцентилу), під час перебування у відділенні діагностовано БЛД. При поступленні стан дуже важкий, ШВЛ, FiO2 95%, застосовано інтра-трахеально сурфактант. З 10.09 – неінвазивна вен-

тиляція, FiO2 – 30-21%. 01.10 – ЕхоКГ: «симптоматична» ВАП. У зв'язку з труднощами відмінити СРАР проведено курс ібупрофену. 02.10 з 22-30 – ШВЛ. З 22.10 – неінвазивна ШВЛ (Infant flow). 4.10 діагностовано БЛД. 3.10 на рентгенограмі ОГК виявлено емфізему верхньої частки лівої легені, ателектаз нижньої частки лівої легені, емфізему середньої частки правої легені, ателектаз верхньої та нижньої часток правої легені (рис.4).



**Рис.4.** Рентгенограма пацієнта 2. Емфізема лівої верхньої частки, ателектаз лівої нижньої частки. Емфізема правої середньої частки, ателектаз правих верхньої та нижньої часток. Герніація лівої верхньої частки через передне середостіння

Діагностовано інфантильну (правдоподібно, набуто на фоні РДС, БЛД) лобарну емфізему. Прийнято рішення змінити параметри ШВЛ, а саме, скоротити Ti, підвищити частоту вентиляції, знизити PiP і РЕЕР, підвищити FiO2. На рентгенограмі від 17.10. 2013 р. спостерігається покращення (рис.5). З 22.10.2013р. стан дитини суттєво покращився, її було переведено на неінвазивну вентиляцію.



**Рис.5.** Покращення рентгенологічної картини пацієнта 2 17.10. 2013 після зміни параметрів дихальної підтримки

Дискусія. Діагноз лобарної емфіземи як первинної ланки у розвитку порушення розподілу повітря всередині легеневої тканини, на відміну від компенсаторної емфіземи на фоні первинного ателектазу, у значній мірі ґрунтується на візуалізації органів грудної клітки, а саме, рентгенологічного дослідження та комп'ютерної томографії. Для інфантильної лобарної емфіземи характерні зміни на фронтальній та латеральній рентгенограмах ОГК, такі як експансія частки, зумовлена тиском,

яка спричиняє компресію сусідніх часток. Може бути знижений судинний рисунок емфізематозної частки. Характерним є розширення міжреберних проміжків та зміщення донизу діафрагми на ураженій стороні. Середостіння може зміщуватися на контралатеральну від емфіземи половину грудної клітки, і туди ж може герніювати перероздута частка [8, 11]. Детальнішу інформацію щодо дистрибуції емфіземи та ателектазів може забезпечити комп'ютерна томографія легень [8]. Етіологію та патогенез можна докладніше визначити у випадку летального закінчення і автопсії або оперативного лікування і візуальної та гістологічної оцінки частки легені та легеневої тканини разом з бронхіальною системою. Оскільки в описаних нами випадках біопсію не проводили, ми віддали перевагу терміну ІЛЕ перед ВЛЕ. Ми вважаємо, що в першому випадку, найімовірніше, мала місце ВЛЕ, тоді як у другому випадку можливий розвиток ЛЕ на фоні РДС і БЛД, що можна розглядати як «набуту» ІЛЕ, на користь чого говорить також розподіл емфіземи та ателектазів в обох легенях.

Перебіг ІЛЕ може бути різним: від важкого до безсимптомного, в останньому випадку ІЛЕ виявляється випадково, іноді навіть у підлітковому або дорослому віці, при обстеженні з приводу інших захворювань. Клінічні прояви ІЛЕ можуть з'являтися як в ранньому неонатальному періоді, викликаючи дихальні розлади і вимагаючи невідкладного втручання, так і пізніше, у дошкільному і навіть шкільному віці. Загалом, чим у більш

ранньому віці проявляється захворювання, тим важчий його перебіг [11, 12]. Myers [13] описав 3 варіанти перебігу ВЛЕ: 1) ВЛЕ у немовлят, 2) ВЛЕ у старших дітей і 3) асимптоматичний перебіг.

Лікування ІЛЕ у великій мірі залежить від важкості клінічних симптомів. У випадку розвитку важкої дихальної недостатності, загрозованої для життя, перевагу звичайно віддають лобектомії [11]. Лобектомія, без сумніву, може рятувати життя дитини, вона швидко і драматично покращує стан хворого. Впритул до 80-х років минулого століття єдиним виправданим методом лікування вважалося оперативне лікування, зокрема, лобектомія [12]; спроби консервативного лікування вважалися марною тратою часу, хоча ще в 1954 р. Korngold H.W., Baker J.M [14] писали про його можливість. Однак, останнім часом все частіше згадується про можливість успішного консервативного лікування ІЛЕ у випадках легкого або середньої важкості перебігу захворювання [11, 15-18].

Описані нами 2 випадки інфантильної лобарної емфіземи у новонароджених дітей, перший з яких, з найбільшою імовірністю, можна вважати вродженою лобарною емфіземою, а другий – набутою інфантильною лобарною емфіземою на фоні БЛД, підтверджують можливість ефективного консервативного лікування ІЛЕ, у тому числі, випадків з проявами дихальних розладів у періоді новонародженості. Стратегія лікування в обох описаних випадках полягала у модифікації дихальної підтримки, спрямованій на зменшення інтраальвеолярного об'єму газу.

### Література

1. Gross R.E. Defect of anterior mediastinum. Successful surgical repair / R.E.Gross, J.E.Lewis, Jr. // Surg. Gynecol. Obstet.– 1945.– Vol. 80.– P. 549-554.
2. Robertson IL. Congenital lobar emphysema / IL. Robertson, E.S. James // Pediatrics.–1951.– Vol.8.– P.795-804.
3. Leape L.L. Infantile lobar emphysema / L.L. Leape, L.A. Longino // Pediatrics.–1964.–P. 246-255.
4. Stovin P.G.I. Congenital lobar emphysema / P.G.I.Stovin // Thorax, 1959.– 14.– P. 254-262.
5. Lobar emphysema due to ductus arteriosus compressing right upper bronchus in an infant with congenital heart disease / T. Hishitani, K. Ogawa, K. Hoshino [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery.–2013.–Vol. 75, №4.– P.1308–1310.
6. Cooney DR. “Acquired” lobar emphysema: A complication of respiratory distress in premature infants / DR. Cooney, J.A. Menke, J.E. Allen // Journal of Pediatric Surgery.–1977.–Vol.12, №6.–P.897–904.
7. Newman B. Lobar emphysema associated with respiratory syncytial virus pneumonia / B. Newman, E. Yunis // Pediatric Radiology. –1995.–Vol.25.–P.646-648.
8. Wood B.P. Imaging in Congenital Lobar Emphysema [Електронний ресурс] / B.P. Wood. – Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/407635-overview#a20>.
9. Bilateral congenital lobar emphysema: how should we proceed? / S. Maiya, J.R. Clarke, B.More [et al.] // Pediatric Surgery International.– 2005.– Vol. 21, №8.– P.659-661.
10. Moyland F.M.B. Preferential Distribution of Lobar Emphysema and Atelectasis in Bronchopulmonary Dysplasia / F.M.B.Moyland, D.C.Shannon // Pediatrics.– 1979.– Vol 63.– P.130-134.
11. Congenital lobar emphysema: problems in diagnosis and management / D. W. K. Man, M. H. Hamdy, G. M. A. Hendry [et al.] // Archives of Disease in Childhood.–1983.– Vol.58.–709-712.
12. Y. Al-Salem Adu-Gyamfi Congenital lobar emphysema / A.H. Al-Salem Y. Adu-Gyamfi, C.S. Grant // Canadian Journal of Anesthesiology.–1990.– Vol.37, №3.–P. 377-379.
13. Myers N.A. Congenital lobar emphysema / N.A. Myers // Australian and New Zealand Journal of Surgery.–1969.– Vol. 30.–P.32-35.
14. Korngold H.W.Nonsurgical treatment of unilobar obstructive emphysema of the newborn / H.W.Korngold, J.M.Baker // Pediatrics.– 1954.– Vol.14.– P.296.
15. Al-Salem A.H. Congenital lobar emphysema / A.H. Al-Salem // Saudi Med. J.– 2002.– Vol. 23, №3.– P. 335-337.
16. Eigen H. Congenital lobar emphysema: long-term evaluation of surgically and conservatively treated children / H. Eigen, R.J. Lemen, W.W. Waring // The American Review of Respiratory Disease.–1976.–Vol.113, №6.– P. 823-831.
17. Mei-Zahav M. Is congenital lobar emphysema a surgical disease? / M. Mei-Zahav, O. Konen, D. Manson // Journal of Pediatric Surgery.– 2006.– Vol.41, №6.– P. 1058-1061.
18. Two further cases supporting nonsurgical management in congenital lobar emphysema / A. Kovacevic, KG. Schmidt, T. Nicolai // Klin. Padiatr.–2009.–Vol.221, №4.–P.232-236.

## ИНФАНТИЛЬНАЯ ЛОБАРНАЯ ЭМФИЗЕМА

*Ю.С.Коржинский, Д.И.Грицак,  
В.О.Чуйко, О.Я.Шадрин*

Львовский национальный медицинский  
университет им. Данила Галицкого,  
Львовская городская детская  
клиническая больница  
(г.Львов, Украина)

**Резюме.** Инфантильная лобарная эмфизема – достаточно редкое заболевание, которое может протекать драматически, однако возможно и хроническое незаметное течение. В литературе используется также ряд других похожих терминов, которые можно считать синонимами или почти синонимами. Наиболее используемым из них является термин врожденная лобарная эмфизема. Инфантильная лобарная эмфизема (ИЛЭ), характеризуется чрезмерным раздутием пораженной доли легкого, чаще всего левой верхней или правой средней. В тяжелых случаях может наблюдаться ателектаз остальной части легкого на пораженной стороне, смещение средостения в противоположную сторону. Легкое на «здоровой» стороне также может сжиматься. Нами наблюдались 2 случая ИЛЭ у недоношенных новорожденных, успешно леченные консервативно. Согласно данным обзора литературы, ИЛЭ почти всегда захватывает одну долю, хотя в процесс может вовлекаться и более одной доли, в частности, в случае приобретенных форм. В тяжелых случаях лобэктомия может спасти жизнь. В случае более легкого течения возможно консервативное лечение. Наши наблюдения подтверждают возможность успешного консервативного лечения в периоде новорожденности. Консервативное лечение базировалось прежде всего на модификации дыхательной поддержки, направленной на предотвращение захвата воздуха.

**Ключевые слова:** инфантильная лобарная эмфизема, врожденная лобарная эмфизема, ателектаз, лобэктомия, консервативное лечение.

## INFANTILE LOBAR EMPHYSEMA

*Yu.S.Korzhynskyy, D.I.Hrytsak,  
V.A.Chuyko, O.Ya.Shadrin*

Danila Halutsky national  
medical university  
Lviv City  
Children's Hospital  
(Lviv, Ukraine)

**Summary.** Infantile lobar emphysema (ILE) is a rare disease which may have dramatic course however in some cases its course may be mild and chronic. There are different synonyms of the term ILE in the literature, the most known of which is congenital lobar emphysema. In the case of ILE the involved lobe becomes over distended. At the same time there may develop compression and atelectasis of the remaining part of the same lung, mediastinum shifts to the opposite side so that the contralateral lung may become compressed. We watched 2 cases of ILE in newborn premature infants which were successfully treated conservatively. It is known from the literature that in most cases one lobe is affected. In some cases more than one lobe is involved particularly in the acquired cases. In fulminate course lobectomy can be lifesaving. In the case of milder course conservative approach may be helpful. Our observations demonstrated the possibility of successful conservative treatment of ILE in the neonatal period. The main stem of the treatment was modification of the respiratory support directed towards the avoidance of air trapping in the lungs.

**Keywords:** infantile lobar emphysema, congenital lobar emphysema, atelectasis, lobectomy, conservative treatment.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ

УДК: 615.356:577.161.2]:616.2-022.7-084-053.2

ЕФЕКТИВНІСТЬ СЕЗОННОГО  
ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ D У ДІТЕЙ  
РАНЬОГО ВІКУ З МЕТОЮ  
ПРОФІЛАКТИКИ РЕСПІРАТОРНИХ  
ІНФЕКЦІЙ*Т.К.Знаменська, О.О.Лошак,  
Т.В. Куріліна, І.І.Новик*ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
та гінекології НАМН України»  
(м. Київ, Україна)**Ключові слова:** вітамін D, діти, респіраторні  
інфекції.**Резюме.** У статті наведені результати досліджень, які  
відмічають ефективність застосування вітаміну D у дітей  
раннього віку для профілактики респіраторних інфекцій.**Вступ**

Загальноприйнята характеристика вітаміну D3 як гормонорегулятора мінерального обміну останнім часом доповнилась новими даними, які дозволили суттєво переглянути фізіологічне значення цього вітаміну [1].

Сучасні дослідження розглядають зниження концентрації вітаміну D3 як потенційно значимий фактор ризику розвитку онкопатології, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, гіпертензії, автоімунних розладів, порушення обміну речовин, інфекційних захворювань та деяких психоневрологічних станів [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

На основі аналізу даних III Національного дослідження здоров'я та харчування населення США, Європейської та Північноамериканської асоціацій з дитячої гастроентерології, гематології та нутриціології був встановлений зворотньо пропорційний зв'язок між концентрацією 25(OH)D3 (25гидрооксіхолекальциферолу) в сироватці крові та рівнем захворюваності гострими респіраторними та кишковими інфекціями. Епідеміологічні дослідження свідчать, що дефіцит вітаміну D збільшує ризик захворювання на грип та інші гострі інфекції дихальних шляхів [1].

Існують дані, які свідчать про те, що вітамін D бере участь у противірусній відповіді, особливо стосовно оболонкових вірусів. Найшвидше, віруліцидна активність вітаміну D пов'язана з його здатністю індукувати експресію антимікробних пептидів – HBD2 та кателіцидину (LL37) [10].

Вітамін D являє собою групу жиророзчинних молекул та є одним з поживних мікроелементів, необхідних для забезпечення здоров'я. Невелика його кількість потрапляє до організму з продуктами харчування [12]. Вітамін D3 у значній кількості міститься тільки в такій жирній рибі, як лосось, тунець, сардина або в риб'ячому жирі. Більша частина вітаміну D3 синтезується в шкірі під дією ультрафіолетових сонячних променів. У той же час, злаки, сир і молоко є також важливим джерелом вітаміну D для дітей багатьох країн, проте ці продукти містять лише незначну кількість вітаміну D [13]. Запаси вітаміну D у дорослих визначається продуктами харчування лише на

10–20%, в той час як у дітей цей показник може бути ще меншим [14].

Продукція вітаміну D шкірою є сезонно-обумовленою. Взимку синтез його обмежений внаслідок природних причин – короткий за тривалістю світловий день, кут падіння сонячного світла та обмежена площа шкірних покривів, які доступні ультрафіолетовим променям. Саме в цей період дорослі та діти частіше хворіють на гострі інфекції нижніх дихальних шляхів. Вважається, що вітамін D відіграє важливу роль у регульованні роботи імунної системи та здатен захищати від інфекцій, онкологічних, серцево-судинних захворювань, автоімунних порушень. Прийом вітаміну D знижує частоту та полегшує клінічні прояви вказаних та інших захворювань [15].

Про важливу функціональну роль вітаміну D3 в імунній відповіді організму свідчить наявність рецепторів до його гормональних форм в імункомпетентних клітинах, а також той факт, що деякі з цих клітин здатні самі синтезувати активні метаболіти вітаміну D3. Через різноманітні механізми 1,25(OH)2D3 регулює специфічний та неспецифічний імунітет.

Вітамін D має вплив практично на всі механізми неспецифічного захисту та на імунну систему організму в цілому. Кальцитріол безпосередньо модулює проліферацію T-лімфоцитів, пригнічує розвиток Th17клітин, сповільнює матурацію дендритних клітин, диференціювання B-клітин попередників у плазматичні клітини, інгібує продукцію Th1асоційованих цитокінів та коstimулюючих молекул (CD40, CD80, CD86), стимулює продукцію Th2асоційованих цитокінів тощо [1].

Дедалі частіше проводяться дослідження частоти дефіциту та недостатності вітаміну D у різних країнах світу і його ролі у розвитку патології деяких соматичних захворювань [11]. Так, за результатами досліджень EURONUT-SENEGA (The European Action on Nutrition and Health-Survey), середній рівень 25(OH)D у сироватці крові мешканців Південної Європи коливався від 20 до 30 нмоль/л, а у жителів Північної Європи – від 40-50 нмоль/л, встановлений тісний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці

крові та географічною широтою. Вищі показники вітаміну D серед населення Північної Європи можна пояснити тим, що мешканці цих країн вживають велику кількість риби та риб'ячий жир, що багатий на вітамін D та, маючи біліший колір шкіри, більше часу віддають інсоляції, тоді як жителі Південної Європи менше часу проводять на сонці та мають більш пігментовану шкіру, у якій синтез вітаміну D є повільнішим [11].

Подібні дослідження проводились також і в Україні проф. В.В. Поворознюком та співробіт-

никами відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова» НАМН України. За результатами цих досліджень, частота дефіциту вітаміну D у дітей становила 88,5 %, недостатність — 8,9 %, при тому, що нормальний рівень 25(OH)D у сироватці крові реєструвався лише у 2,6 % обстежених. Необхідно зазначити, що тяжка форма дефіциту вітаміну D зустрічалась у 43,8 % осіб, а в 11,2 % його рівень знаходився нижче роздільної здатності приладу (рис. 1) [11].

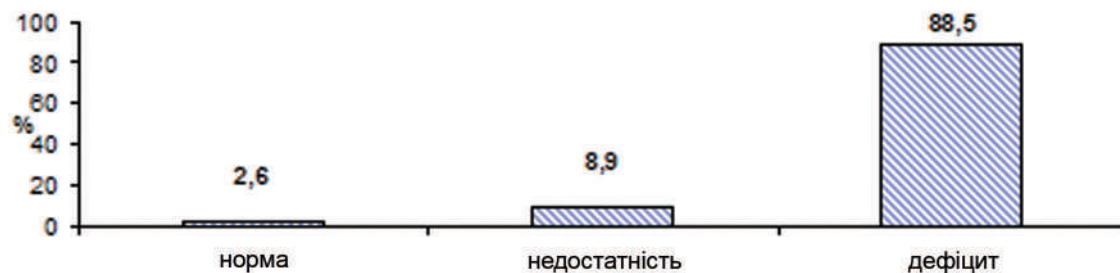


Рис.1. Частота дефіциту та недостатності вітаміну D серед дитячого населення [11]

Відповідно до сучасних рекомендацій, призначення вітаміну D новонародженим повинно починатися з другого місяця життя у дозі 500 МО/д протягом 3-х років (згідно з Протоколом лікування та профілактики рахіту у дітей, затвердженим наказом МОЗ України від 10.01.05 №9). Дітям та підліткам (1-18 років) рекомендовано призначення вітаміну D у дозі 600-1000 МО/д у залежності від маси тіла з вересня до квітня [16].

Перевагу слід надавати олійним формам вітаміну D3, оскільки аналогічні природним вітамінам ліпофільні конформації вітаміну D мають не тільки кращу спорідненість з рецепторним апаратом, а і не мають дестабілізуючого ефекту на структуру білків [17, 18].

#### Мета дослідження

Метою наших досліджень було вивчення впливу використання олійної форми вітаміну D3 в рекомендованих дозах у дітей раннього віку на частоту гострих респіраторних захворювань в осінньо-зимовий період.

#### Матеріали і методи дослідження

У дослідження були включені 168 дітей віком від 1 до 3 років, які знаходилися на катанестичному спостереженні в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України». Критеріями включення були вік від 12 міс. до 3 років, відсутність прийому лікарських засобів, що могли б впливати на всмоктування вітаміну D. Критерії виключення – вроджені вади розвитку травного тракту, синдром мальабсорбції, прийом харчових добавок, які містять вітамін D, мультивітамінів та риб'ячого жиру.

Всі досліджувані були рандомізовані на осно-

вну групу (n=84), членам якої з вересня по квітень призначався вітамін D у дозі 500 МО/д у вигляді препарату Вігантол (холекальциферол, масляний розчин) та контрольну групу (n=84), двтям якої не призначався вітамін D.

Проводився аналіз частоти захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції, визначався рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей на початку та наприкінці дослідження (застосовувалась автоматизована система Roche Diagnostics).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми (Excel Microsoft Office). У роботі був прийнятий метод достовірності  $p < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

За результатами дослідження рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей у вересні не відрізнявся в обох досліджуваних групах. Так, дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові нижче 50 нмоль/л) мав місце у 28 (33%) малюків основної групи та у 27 (32%) дітей контрольної групи, недостатність вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові 50-75 нмоль/л) спостерігалась у 33 (39%) та 35 (42%) відповідно. У решти пацієнтів даний показник знаходився в межах норми (рівень 25(OH)D у сироватці крові 75-125 нмоль/л).

При визначенні рівня 25(OH)D у сироватці крові малюків у квітні нами спостерігалась значна різниця в показниках у залежності від прийому вітаміну D (рис. 2).

Так дефіцит вітаміну D у основній групі спостерігався лише в 1,0 % випадків, проти 22,0% у пацієнтів контрольної групи, значно відрізнялись і частки недостатності вітаміну D (26,0% проти 49,0% відповідно).

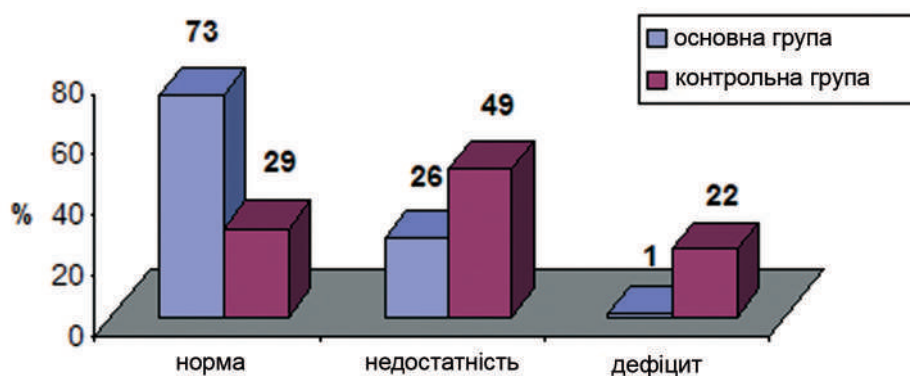


Рис.2. Частота дефіциту та недостатності вітаміну D в досліджуваних групах у квітні.

Протягом періоду проведення досліджень нами реєструвались всі випадки гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) у дітей. У малюків основної групи мали місце 33 випадки гострих респіраторних інфекцій, проти 64 у групі контролю, слід зазначити, що в основній групі повторно захворіло 3 дитини за час дослідження, проти 8 малюків контрольної групи. Значно відрізнялась і важкість перебігу захворювань - потребували госпіталізації 6,0% хворих основної групи та 12,5% пацієнтів з ГРЗ контрольної групи. Пневмонію було діагностовано у 3,0% дітей основної групи та у 9,0% контрольної групи. Показання до антибіотикотерапії були у 9,0% пацієнтів з ГРЗ у основній групі, проти 18,0% у контрольній групі. Відрізнялась і середня тривалість лікування: відпо-

відно  $5,11 \pm 1,21$  днів проти  $9,97 \pm 1,36$  днів.

Протягом всього періоду прийому препарату Вігантол побічних реакцій у пацієнтів обох груп не спостерігалось.

#### Висновки

1. Результати дослідження засвідчили, що низький рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей раннього віку сприяє частим захворюванням на респіраторні інфекції.

2. Призначення вітаміну D (холекальциферолу) дітям від 1 до 3 років у дозі 500 МО/д у період з вересня по квітень знижує ризик розвитку гострих респіраторних інфекцій, зменшує частоту ускладнень та скорочує терміни лікування.

#### Література

1. Квашнина Л.В. Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей / Л.В. Квашнина // Здоровье ребенка – 2013. – №7 (50). – С.34-38.
2. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention / C.F. Garland, C.B. French, L.L. Baggerly [et al.] // Anticancer Res. – 2011. – Vol.31. – P.617–622.
3. For the Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group: Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population / J.L. Anderson, H.T. May, B.D. Horne [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol.106. – P. 963–968.
4. Mitri J. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review / J. Mitri, M.D. Muraru, A.G. Pittas // Eur. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol.65. – P.1005–1015.
5. Scragg R. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell // Am. J. Hypertens. – 2007. – Vol.20. – P.713–719.
6. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis / A. Burgaz, N. Orsini, S.C. Larsson [et al.] // J. Hypertens. – 2011. – Vol.29. – P.636–645.
7. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease / H.M. Pappa, C.M. Gordon, T.M. Saslow [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol.118. – P.1950–1961.
8. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? / M. Hewison // Scand. J. Clin. Lab. Invest. (Suppl.). – 2012. – Vol.243. – P.92–102.
9. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons / D.J. Llewellyn, I.A. Lang, K.M. Langa [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol.170. – P.1135–1141.
10. Beard J.A. Vitamin D and the antiviral state // J.A. Beard, A. Bearden, R. Striker // J. Clin. Virol. – 2011. – Vol. 50, № 3. – P. 194–200.
11. Поворознюк В.В. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування; під ред. В.В. Поворознюк, П. Плутовські. – Донецьк: Видавель Заславський О.Ю., 2014. – 262 с.
12. Walker VP. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function / VP. Walker, R.L. Modlin // Pediatric Research. – 2009. – Vol.65. – P.106R–113R.
13. Chesney RW. Vitamin D and the magic mountain: the anti-infectious role of the vitamin / RW. Chesney // Journal of Pediatrics. – 2010. – Vol.156(5). – P.698–703.
14. Sichert-Hellert W. Vitamin intakes from supplements and fortified food in German children and adolescents: result from the DONALD study / W. Sichert-Hellert, G. Wenz, M. Kersting // Journal of Nutrition. – 2006. – Vol.136. – P.1329–1333.
15. Linday LA. Cod liver oil, the ratio of vitamins A and D, frequent respiratory tract infections, and vitamin D deficiency in young children in the United States / L.A. Linday // Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology. – 2010. – Vol.119(1). – P.64–70.
16. Плутовски П. Методические рекомендации по лечению и профилактике дефицита витамина D у населения стран Центральной Европы: рекомендованные дозы препаратов витамина D для здоровой популяции и групп риска / П.Плутовски, В.В. Поворознюк. – 2013.
17. Громова О.А. Место витамина D в лечении рахита у детей. / О.А.Громова, Е.М.Гупало, А.Н.Галустян // Педиатрия. – 2008. – Т.87, №5. – С. 127-134.
18. Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D / S.A. Abrams // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol.85 (2). – С. 604–607.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕЗОННОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНА D  
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА  
С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ  
РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

*Т.К.Знаменская, О.А.Лошак,  
Т.В. Курилина, И.И.Новик*

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

**Резюме.** В статье представлены результаты исследований, которые отмечают эффективность применения витамина D у детей раннего возраста для профилактики респираторных инфекций.

**Ключевые слова:** витамин D, дети, респираторные инфекции.

**THE EFFECTIVENESS OF THE SEASONAL  
USAGE OF VITAMIN  
D IN EARLY AGE CHILDREN FOR  
PROPHYLACTIC OF RESPIRATORY  
INFECTIONS**

*T.K. Znamenskaya, O.O. Loshak,  
T.V. Kurilina, I.I. Novik*

**SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and  
Gynecology NAMS of Ukraine»  
(Kiev, Ukraine)**

**Summary.** Results of studies that have noted the effectiveness of vitamin D in infants for prophylactic of respiratory infections were presented in the article.

**Keywords:** vitamin D, children, respiratory infections.



УДК: 616.155.194.8-07-085-053.32:546.723

Т.К. Знаменська, О.О. Лошак,  
О.І. Жданович, І.І. НовикДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології НАМН України»  
(м. Київ, Україна)ЕФЕКТИВНІСТЬ РАНЬОГО  
ЗАСТОСУВАННЯ ТРИВАЛЕНТНОГО  
ЗАЛІЗА З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ  
АНЕМІЇ У НЕДОНОШЕНИХ  
НОВОНАРОДЖЕНИХ.  
ОГЛЯД МІЖНАРОДНОГО ДОСВІДУ**Ключові слова:** анемія, недоношений новонаро-  
джений, профілактика.**Резюме.** Проведено дослідження ефективності раннього  
використання для профілактики анемії у недоношених гід-  
роксид-полімальтозного комплексу тривалентного заліза  
(ГПК Fe3+). Запропонована профілактика сприяє більш  
швидкій стабілізації гематологічних показників і знижує  
потребу у гемотрансфузіях.**Вступ**

Однією з найбільш актуальних проблем виходжування недоношених новонароджених є профілактика та лікування анемії. Найбільш поширений її прояв – це рання анемія недоношених, що розвивається у віці 4-6 тижнів у більшості дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні.

Приблизно 80% заліза у новонароджених накопичується протягом третього триместру вагітності, тому діти, народжені передчасно, можуть мати дефіцит заліза. Несприятливі материнські фактори, такі як анемія, прееклампсія, цукровий діабет, здатні призводити до низьких запасів заліза у плода [1].

Частота розвитку та тяжкість клінічного перебігу ранньої анемії новонароджених зворотно пропорційна терміну гестації та масі тіла при народженні. Зі збільшенням кількості виживання недоношених немовлят зростає й клінічна значимість даної патології [2, 3].

Уважається, що основними ланками в патогенезі ранньої анемії новонароджених є дефіцит гемопоетичних факторів (заліза, фолієвої кислоти, білка), недостатність гуморального чинника – еритропоетину, відповідального за еритропоез в організмі, підвищений гемоліз еритроцитів, особливість типів гемоглобіну, фізіологічна гемодилуція, лабораторні втрати та інші фактори [4, 5].

Донедавна основну роль у лікуванні анемії недоношених відводили замісній терапії (трансфузії еритроцитарної маси). Однак, показання до гемотрансфузії повинні бути чітко вираженими, оскільки будь-яке переливання препаратів крові поєднане з низькою ускладнень: інфекційний ризик, імуносупресія, пригнічення власного еритропоезу, волемічне навантаження, метаболічні розлади [6, 7, 8]. Тому подальший пошук ефективних, альтернативних гемотрансфузіям, методів профілактики та лікування ранньої анемії недоношених є актуальним для практичної охорони здоров'я.

Враховуючи, що залізодефіцитна анемія у дітей раннього віку чинить безпосередній несприятливий вплив на когнітивний і поведінковий розвиток, саме питання профілактики нестачі заліза в організмі виступає на перший план у виходжуванні передчасно народжених немовлят. Проте

досі ведуться дискусії стосовно термінів і методів попередження анемії недоношених, а також щодо використання з цією метою добавок заліза.

Препарати заліза, які призначають недоношеним немовлятам, повинні відповідати певним вимогам: висока біодоступність і добра розчинність; достатня безпека й точність дозування; перевагу слід надавати пероральним лікарським формам (краплі, сироп), які добре впливають на темпи приросту Hb, рідко спричиняють серйозні побічні ефекти, не призводять до розвитку гемосидерозу; можливість тривалого призначення; мінімальне подразнення шлунково-кишкового тракту, добре засвоєння; клінічна ефективність; можливість використання в різних схемах лікування; застосування у всіх вікових групах, включаючи новонароджених.

Однією з проблем раннього (з 2-тижневого віку) початку застосування препаратів заліза є продукція вільних радикалів. Вони можуть збільшити оксидативний стрес, особливо в недоношених дитини, яка має обмежені можливості щодо асиміляції вільного заліза та деградації вільних радикалів кисню. ГПК Fe3+ є стабільним водорозчинним макромолекулярним комплексом гідроксиду заліза, який не вивільняє іонів заліза у фізіологічних умовах; його ефективність доведена в клінічних умовах, а отже він підходить для лікування недоношених дітей [1].

У межах міжнародної співпраці Асоціації неонатологів України ми хотіли б представити доповідь колег із Ізраїля (відділення неонатології, біохімічна лабораторія, медичний центр «Меїр», м. Кфар-Саба, Ізраїль; Медичний факультет імені Саклера Тель-Авівського університету, м. Тель-Авів, Ізраїль; Відділення неонатології, лікарня Ланіадо, м. Нетанія, Ізраїль; Медичний факультет Раппапорта, Ізраїльський технологічний інститут (Техніон), м. Хайфа, Ізраїль), які вивчали ефективність і безпеку раннього застосування добавок заліза у вигляді ГПК Fe3+.

**Мета дослідження**

Метою досліджень була оцінка ефективності раннього застосування добавок заліза (ГПК Fe3+)

у недоношених немовлят віком 2 тижні, у порівнянні з призначенням таких добавок у 4-тижневу віці, для профілактики залізодефіцитної анемії.

#### Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне рандомізоване міжгрупове клінічне дослідження ефективності раннього призначення ГПК Fe<sup>3+</sup> недоношеним новонародженим у дозі 5 мг/кг/добу, починаючи з 2-тижневого віку, в порівнянні з більш пізнім початком профілактики (з 4-тижневого віку). Дослідження проводили одночасно у двох дослідницьких центрах: у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) медичного центру «Меір», м. Кфар-Саба та в лікарні «Ланіадо», м. Нетанія (Ізраїль), у період від червня 2004 року до вересня 2005 року.

На участь у дослідженні мали право всі діти з гестаційним віком <32 тижнів, яких вигодували материнським молоком і збагаченими сумішами у кількості 100 мл/кг/день. У кожному дослідницькому центрі немовлят було рандомізовано на групи по 10 дітей для однієї з двох стратегій лікування (початок застосування ГПК Fe<sup>3+</sup> з 2-тижневого або 4-тижневого віку). Критерії виключення: немовлята, які перебували на штучному вигодуванні сумішшю, збагаченою залізом у кількості 12,2 мг/л заліза (збагачена залізом суміш Similac; Abbott Laboratories, м. Чикаго, штат Іллінойс, США), та діти зі значними вадами розвитку, гемолітичною хворобою, фето-фетальним трансфузійним синдромом або важкими станами, що призводили до вимушеного припинення застосування препаратів заліза на більше, ніж 4 дні. Дослідження було схвалено Комісією з біомедичної етики обох медичних закладів, інформовану згоду батьків було отримано.

Усім дітям призначили по 5 мг/кг/добу ГПК Fe<sup>3+</sup> [Препарат Мальтофер у формі крапель, виробництва компанії «Віфор», м. Санкт-Галлен, Швейцарія]. Залізо вводили разом із грудним молоком. Дієтичний режим новонароджених додатково до грудного молока включав суміш із добавкою заліза у кількості 3,5 мг/л (Ross Laboratories, Abbott Park, штат Іллінойс, США), споживання білка у кількості від 3,5 до 4 г/кг/добу та споживання енергії – від 121 до 145 ккал/добу. У віці від 2-х до 4-х тижнів в обох групах додатково застосовували (згідно з регіональним протоколом) 25 мг вітаміну Е перорально. Дотримувались обмежувальних рекомендацій щодо переливання еритроцитарної маси без введення еритропоєтину. Для кожного учасника дослідження реєструвалися щоденні втрати крові, пов'язані з флеботомією.

В обох групах рівні заліза, феритину, розчинного рецептора трансферину (sTfR), кількість ретикулоцитів у крові та рівень гемоглобіну (Hb) визначали на 2-му, 4-му та 8-му тижнях після народження. Лаборантів, які проводили аналізи, не було проінформовано щодо призначеного в групах лікування. Зразки крові центрифугували протягом

2 годин після відбору проб. Рівні заліза, феритину та sTfR визначали зі зразків сироватки. Рівень заліза встановлювали шляхом колориметричного аналізу (Tina-Quant Assay; Roche Diagnostics, м. Базель, Швейцарія), межа виявлення становила 0,5 µг/дл. Рівень феритину вимірювали за допомогою ферментного імуофлюоресцентного аналізу (L2KFE6; Diagnostic Products Corp., м. Лос-Анджелес, штат Каліфорнія, США), межа виявлення становила 2,5 µг/л. Рівень sTfR визначали за допомогою нефелометрії (Tina-Quant Assay; Roche Diagnostics), межа виявлення становила 0,068 мг/л. Загальний аналіз крові проводили з використанням лічильника формених елементів крові (Abbott CD3500; Abbott, м. Вісбаден, Німеччина), а кількість ретикулоцитів незалежно підраховували вручну два лаборанти.

Розрахунок розміру вибірки ґрунтувався на очікуваній різниці натурального логарифму концентрації феритину у 4-тижневу та 8-тижневу віці, що становила 0,5, та оцінюваному стандартному відхиленні (СВ) – 0,95. Таким чином, при очікуваній різниці у 20%, потужності 0,8, значенні  $\alpha$  – 0,05 для кожної досліджуваної групи необхідно було обстежити 31 немовля. Безперервні значення порівнювали за допомогою U тесту Манна-Уїтні. Дихотомічні критерії оцінки аналізували з використанням точного критерію Фішера. Результати лабораторних досліджень було представлено у вигляді середнього значення  $\pm$  СВ або медіани, з діапазонами в дужках. Двохвибіркове значення  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим. Кількість немовлят, які потребували лікування, визначалася як кількість дітей, у яких необхідно було запобігти одному ПЕМ, і розраховувалася як одиниця, поділена на показник зниження абсолютного ризику (різниця між числом подій у контрольній групі [яку називали 4-тижневою групою] та числом подій у досліджуваній групі [яку називали 2-тижневою групою]).

#### Результати та їх обговорення

Із 217 новонароджених, яких було відібрано для участі в дослідженні, 105 були рандомізовані для однієї зі стратегій лікування. За період спостереження 4 немовлят померли, 16 були виписані до закінчення дослідження, а 6 – переведені до інших лікувальних закладів, котрі не брали участі в клінічному дослідженні. Із 79 немовлят, що залишилися, 11 потребували проведення ПЕМ протягом досліджуваного періоду (1 із 2-тижневої групи та 10 із 4-тижневої групи), тому їх не було включено до аналізу. 68 дітей (32 з 2-тижневої групи та 36 із 4-тижневої групи) відповідали всім вимогам і сформували популяцію дослідження. Учасники 2-тижневої та 4-тижневої груп були відповідним чином підібрані щодо гестаційного віку, маси тіла при народженні, статі та кількості ПЕМ, здійснених до 2-тижневого віку (табл. 1).

Жодних статистичних відмінностей між групами щодо всіх категорій дітей не було виявлено.

Таблиця 1

## Характеристика пацієнтів

Показники	2-тижнева група (n = 32)	4-тижнева група (n = 36)
Гестаційний вік (тижнів)	30 (27–32)	29 (27–32)
Маса тіла при народженні (г)	1 248 (859–1 960)	1072 (830–2 173)
Кількість (%) переливань крові до включення в дослідження	5 (16)	7 (19)
Втрати крові при флеботомії (мл/кг) протягом періоду дослідження	12 ± 9	15 ± 7

**Статус заліза**

Поступове зниження рівня заліза спостерігалось у пацієнтів обох груп. Однак, у віці 4 тижнів у 2-тижневій групі (n = 32) спостерігалися значно вищі показники рівня Hb (p < 0,001) і нижчі рівні sTfR (p < 0,01), ніж у 4-тижневій групі (n = 36); концентрації заліза та феритину були вищими,

але дані не досягли статистичної значущості (p = 0,076 і p = 0,073, відповідно). Кількість ретикулоцитів не відрізнялася між групами у цьому віці. На 8-му тижні життя у новонароджених спостерігалися більш високі рівні сироваткового заліза, феритину, гемоглобіну, кількості ретикулоцитів, а також нижчий рівень sTfR (табл. 2).

Таблиця 2

## Статус заліза протягом періоду дослідження

Параметр	2-тижнева група (n = 32)			4-тижнева група (n = 36)		
	2 тиж. (n = 33)	4 тиж. (n = 33)	8 тиж. (n = 32)	2 тиж. (n = 46)	4 тиж. (n = 45)	8 тиж. (n = 36)
Hb (г/дл)	12,5 ± 0,9	10,6 ± 0,5*	9,0 ± 1*	11,9 ± 1,3	9,7 ± 0,2	7,4 ± 0,7
Кількість ретикулоцитів (x109/л)	83 ± 24	98 ± 32	285 ± 48**	106 ± 27	124 ± 56	175 ± 29
Залізо (мг/дл)	108 ± 28	74 ± 22	59 ± 20**	109 ± 32	65 ± 20	42 ± 18
Феритин (мг/л)	94 ± 27	65 ± 27	46 ± 20**	90 ± 21	54 ± 23	30 ± 12
sTfR (мг/л)	3,3 ± 0,4	3,7 ± 0,4**	4,2 ± 0,5**	3,5 ± 0,9	4,1 ± 0,4	4,9 ± 0,5

**Примітка:** Дані виражені як середнє ± СВ. \* p < 0,001 між групами. \*\* p < 0,05 між групами.

Hb – гемоглобін; СВ – стандартне відхилення; sTfR – розчинний рецептор трансферину.

**Захворюваність, пов'язана з недоношеністю**

У пацієнтів обох досліджуваних груп спостерігалася схожа частота виникнення ретинопатії недоношених (один випадок (3%) на кожну групу); некротичного ентероколіту стадії 2А, 2В (один (3%) проти двох випадків (5%), відповідно); некротичного ентероколіту стадії 3А, 3В (жодного в порівнянні з одним випадком (3%), відповідно); сепсису (сім випадків (22%) проти дев'яти (25%), відповідно); перивентрикулярної лейкомаляції (два випадки (6%) проти одного (3%), відповідно); бронхолегеневої дисплазії (п'ять випадків (16%) проти восьми (22%), відповідно; p > 0,05 для всіх порівнянь).

**Переливання еритроцитарної маси**

Слід зазначити, що протягом проведення дослідження декільком новонародженим здійснювали переливання еритроцитарної маси, проте в групі дітей із раннім застосуванням препаратів заліза гемотрансфузію проводили значно рідше (1 випадок із 33 у 2-тижневій групі (2,8%) проти 10 випадків із 46 у 4-тижневій групі (21,3%); p = 0,045). Так, 5 немовлятам із 4-тижневої групи показанням до переливання еритроцитарної маси був рівень гематокриту, нижчий за 0,21, при відсутності клінічних симптомів анемії в середньому у віці 41 дня, а чотирьом – падіння рівня гематокриту нижче 0,30 та наявність клінічних ознак анемії в середньому

у віці 38 днів. Кількість дітей, які потребували лікування за допомогою раннього застосування ГПК Fe3+ з метою запобігання одного переливання еритроцитарної маси, дорівнювала 5 (одиниця, поділена на абсолютний фактор ризику – 18,5%).

Проведені дослідження продемонстрували, що немовлята, яким розпочали раннє застосування неіонних форм заліза (5 мг/кг/добу ГПК Fe3+ ) у віці 2 тижнів життя, мали кращий рівень заліза в організмі та меншу потребу в проведенні гемотрансфузій, аніж діти, яким розпочали таке саме лікування з 4-тижневого віку. Ця перевага спостерігалася вже через 2 тижні після початку лікування (тобто у 4-тижневому віці) й була дедалі більш вираженою у віці восьми тижнів.

Концентрація sTfR відображає функціональний статус заліза та активність еритропоєтину. Рівень цього показника не змінюється при запальних станах і перевищує рівні феритину в сироватці, особливо у недоношених дітей, в яких могли бути інфекції, хронічні захворювання легень або НЕК. Показник sTfR виступав у дослідженні раннім і надійним індикатором покращення стану залізодефіциту.

**Висновки**

1. Дослідження довело, що початок застосування неіонних препаратів заліза у вигляді ГПК Fe3+ у дозі 5 мг/кг/добу у недоношених немовлят

віком 2 тижні, яких вигодовували збагаченим грудним молоком, був більш ефективним, аніж початок аналогічного лікування в 4-тижневому віці, що відображається у покращеному статусі заліза та зниженні потре-

би у проведенні переливання еритроцитарної маси.

2. Запропоноване раннє призначення ГПК Fe3+ було безпечним і не асоціювалося з підвищенням захворюваності, пов'язаної з недоношеністю.

### Література

1. Эффективность и безопасность раннего применения железа полимальтозного комплекса у недоношенных детей / А. Шмуэль, Я. Шифф, Х. Регев [и др.] // Американский журнал перинатологии. – 2007. – Т.24, №2. – С. 95-101.
2. Організація медичної допомоги новонародженим у Полтавській області в умовах реформування галузі охорони здоров'я / О.М. Ковальова, В.І. Похилько, Н.В. Кінаш [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, №2(4). – С.12-13.
3. Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2000 Update // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 37. – P. 182-238.
4. Пясецкая Н.М. Постнатальное изменение уровня эритропоэтина у недоношенных новорожденных. Иммуноферментный метод его определения в сыворотке крови / Н.М. Пясецкая, А.П. Соломко // Лаб. Диагностика. – 1999. – № 3. – С. 34–37.
5. Шевченко Ю.Ю. Патогенетичне обґрунтування оптимізації профілактики і лікування ранньої анемії у недоношених немовлят: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 “Педіатрія” / Ю.Ю. Шевченко. – К., 2009. – 23 с.
6. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / А.В. Дмитриев, Е.Ф. Морщакова, В.Г. Демихов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 38-43.
7. Казюкова Т.В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии: автореф. дис. на соискание ученой степени докт. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия” / Т.В. Казюкова. – М., 2009. – 52 с.
8. Аряев Н.Л. Реалии и перспективы выхаживания детей с экстремально малой массой тела при рождении в мире и в Украине / Н.Л. Аряев, Н.В. Котова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т.1., №1. – С. 101-107.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА С ЦЕЛЮ ПРОФИЛАКТИКИ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ. ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА

*Т.К. Знаменская, О.А. Лошак,  
А.И. Жданович, И.И. Новик*

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

**Резюме.** Проведены исследования эффективности раннего использования для профилактики анемии недоношенных трехвалентного железа в виде гидроксид-полимальтозного комплекса железа (III) (ГПК Fe3+). Предложенная профилактика способствует более быстрой стабилизации гематологических показателей и снижает необходимость в гемотрансфузиях.

**Ключевые слова:** анемия, недоношенный новорожденный, профилактика.

### THE EFFICACY OF TRIVALENT FERRUM EARLY APPLICATION FOR PREVENTION OF ANAEMIA IN PRETERM INFANTS. INTERNATIONAL EXPERIENCE REVIEW

*T.K. Znamenska, O.O. Loshak,  
O.I. Zhdanovich, I.I. Novyk*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and  
Gynecology NAMS of Ukraine»  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** Studies have been performed to determine the efficacy of early application of trivalent ferrum in the form of iron(III)-hydroxide polymaltose complex (IPC Fe3+) for anaemia prophylaxis in preterm infants. The proposed prophylaxis contributes to more rapid stabilization of haematological parameters, and reduces the need for blood transfusions.

**Keywords:** anemia, premature infants, prophylaxis.

УДК: 616.61-001.8-085.32-053.31:618.5

**Ю.Д. Годованець, А.Г. Бабінцева**Буковинський державний медичний  
університет МОЗ України  
(м. Чернівці, Україна)**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ  
АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ  
У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ  
НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНИМ  
ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК****Ключові слова:** новонароджена дитина, гіпоксичне пошкодження нирок, ферментурія, вільнорадикальне окиснення ліпідів та білків, антиоксидантна система захисту організму, препарат «Цитофлавін».**Резюме.** У статті наведено патогенетичне обґрунтування використання препарату «Цитофлавін» у комплексі лікування новонароджених, які розвивалися за умов тяжкої перинатальної патології та мали клініко-параклінічні прояви гіпоксичного пошкодження нирок у ранньому неонатальному періоді. Показано позитивні ефекти препарату на перебіг постнатальної адаптації та становлення функціонування сечовивідної системи, що пояснюється його впливом на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів/білків та стан системи антиоксидантного захисту організму.**Вступ**

Функціональні та органічні ураження нирок у новонароджених дітей виникають внаслідок дії патологічних факторів, у першу чергу гіпоксичних, як в антенатальному періоді, так і після народження [6,9,12]. Киснева недостатність викликає нейроендокринні зміни у вигляді підвищення секреції альдостерону, реніну, антидіуретичного гормону, що призводить до ренальної вазоконстрикції та порушення перфузії нирок [3,7]. Негативний вплив гіпоксії спричиняє пошкодження гломерулярного фільтру внаслідок порушення цілісності стінки клубочкових капілярів активними формами кисню та протеолітичними ферментами за умов патологічного оксидативного стресу (ОС) [8,11]. Це призводить до порушення бар'єрних властивостей клубочків по відношенню до розмірів частин, втрати здатності диференціювати білки стосовно заряду внаслідок пошкодження ніжок відростків подоцитів. Дані зміни поєднуються із внутрішньонирковим шунтуванням області коркової речовини, що викликає пошкодження проксимальних каналців більшості нефронів. При глибокій ішемії виникає ниркова аферентна вазоконстрикція з перерозподілом ренального кровоплину та значним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, ішемічним некрозом епітелію звивистих каналців та формуванням термінальної стадії гострого пошкодження нирок – олігоуричного типу гострої ниркової недостатності [8,9].

З урахуванням вище зазначеного, одним з напрямків профілактики та лікування гіпоксичного пошкодження нирок у новонароджених при тяжких формах перинатальної патології за умов пологового стресу є активація клітинного дихання і енергоутворення, покращення процесів утилізації кисню тканинами, відновлення активності ферментів антиоксидантного захисту, що сприяє стабілізації клітин гломерулярної мембрани та каналцевого нефротелію, покращенню функцій фільтрації, реабсорбції та секреції [10]. Вище зазначеному, на нашу думку, відповідає механізм

дії препарату «Цитофлавін», до складу 1 мл якого входять компоненти: янтарна кислота (100 мг), нікотинамід (10 мг), рибоксин/інозин (20 мг) та рибофлавіну мононуклеотид/рибофлавін (2 мг). За механізмом дії янтарна кислота є ендogenousним внутрішньоклітинним метаболітом циклу Кребса, який виконує в клітинах організму універсальну енергосинтезуючу функцію. За участю кофериенту флавінаденіндинуклеотиду (ФАД) та мітохондріального ферменту сукцинатдегідрогенази (СДГ) янтарна кислота швидко трансформується у фумарову кислоту та інші метаболіти циклу трикарбонових кислот. Це призводить до стимуляції аеробного гліколізу та синтезу АТФ у клітинах. Крім того, янтарна кислота покращує процеси тканинного дихання за рахунок активації транспорту електронів у мітохондріях. Рибофлавін (вітамін В2) є флавіновим кофериентом, який активує СДГ та інші окисно-відновні реакції циклу Кребса. Нікотинамід (вітамін РР) – амід ніотинової кислоти, який шляхом каскаду біохімічних реакцій трансформується у форму нікотинамідаденіннуклеотиду (НАД) та його фосфату НАДФ, активуючи нікотинамід-залежні ферменти циклу Кребса, які необхідні для клітинного дихання та стимуляції синтезу АТФ. Рибоксин (інозин) – похідний пурину, який є попередником АТФ та має властивість активувати ферменти циклу Кребса, стимулюючи синтез ключових ферментів-нуклеотидів: ФАД та НАД [1,5].

Препарат «Цитофлавін», згідно інструкції для медичного застосування (Наказ МОЗ України №2 від 03.01.2012 р., реєстраційне посвідчення № UA/5449/01/01), може призначатися новонародженим у комплексній терапії церебральної ішемії [5]. Враховуючи універсальність ланок гіпоксичного впливу на організм, механізм дії препарату, призначення «Цитофлавіну» для профілактики та лікування порушень функціонального стану нирок у комплексі лікування новонароджених з клінічними проявами перинатальної патології за умов пологового стресу, на наш погляд, є доцільним.

**Мета дослідження**

Вивчити ефективність використання препарату «Цитофлавін» у комплексі лікування новонароджених, які мають ознаки порушень функціонального стану нирок при тяжкій перинатальній патології за умов пологового стресу.

**Матеріали та методи дослідження**

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 50 дітей, які розвивалися за несприятливого перебігу гестаційного періоду та мали клінічні прояви тяжких форм перинатальної патології в ранньому неонатальному періоді. Основну групу обстеження (ІА групу) склали 25 новонароджених, яким у складі корегуючої терапії був призначений препарат «Цитофлавін». Групу порівняння (ІБ групу) склали 25 дітей, які отримували загальноприйнятий комплекс лікування. Контрольну групу (ІІ групу) для проведення оцінки параклінічних показників склали 15 здорових дітей. Всі діти народилися при фізіологічному терміні гестації, групи обстеження достовірно не відрізнялися за масою, довжиною тіла та гендерними ознаками.

У ході дослідження проведено аналіз обмінних карт вагітних (Ф№113/о) та історій пологів (Ф№096/о) з метою вивчення соматичної та акушерської патології матерів дітей груп обстеження, а також особливостей перебігу гестаційного та інтранатального періодів.

Клінічні методи обстеження включали оцінку загального стану дітей при народженні за шкалою Апгар та впродовж раннього неонатального періоду з використанням удосконаленої шкали гострої фізіології новонароджених – Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAPPE), а також медикаментозного навантаження – Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS).

Параклінічні методи обстеження включали визначення рівня креатиніну у сироватці крові з математичним розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за Шварцем, а також активність реноспецифічних ферментів (аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ), холінестерази (ХЕ)) у сечі з використанням стандартних наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпропетровськ, Україна). Активність ферментів у сечі перераховували на рівень креатиніну, який визначали у тій самій порції біологічного матеріалу.

Дослідження показників вільно радикального окиснення (ВРО) включали: визначення рівня малонового альдегіду (МА) в еритроцитах та сечі за методикою І.Ф.Мещишена (2002) та вмісту продуктів окисної модифікації білків (ОМБ). Визначення показників АОСЗ включали: вміст НS-груп у крові за методикою І.Ф.Мещишена, Н.Г. Григор'євої (2002); рівень церулоплазміну (ЦП) за методикою В.Г.Колб, В.С.Камишнікова (1982); активність каталази (КТ) за методикою М.А. Королюк та співавт. (1988); активність глутатіон-S-трансферази (GST); активність глюкозо-6-

фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) – за методом Корнберга і Хорекера в модифікації Захар'їна (1967); активність глутатіон-редуктази (ГР) – у гемолізатах крові (1:20) по зменшенню кількості НАДФН; активність  $\gamma$ -глутамілтрансферази (ГГТ) за реакцією з L- $\gamma$ -глутаміл-п-нітроанілідом. Біохімічні дослідження проводилися на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету.

Забір периферичної крові у дітей основної групи та групи порівняння проводився о 9.00 ранку з ліктьової вени, у дітей групи контролю – з вени пуповини при народженні. Забір сечі проводився з 6.00 до 9.00 ранку у пластикові сечоприймачі.

Новонароджені основної групи отримували у комплексі лікування препарат «Цитофлавін», добова доза якого становила 2 мл/кг. Розраховану добову дозу вводили внутрішньовенно краплинно після попереднього розведення у співвідношенні 1:5 з 10% розчином глюкози за допомогою інфузійного насосу зі швидкістю 1-4 мл/год., забезпечуючи рівномірне введення препарату протягом доби. Час першого введення – перші 2-12 годин життя. Курс лікування складав 5 дб.

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.), з письмової згоди батьків дитини.

Статистична обробка математичних даних проведена з використанням програми Statistica 7.0 (StatSoft Inc., USA) з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проводили з використанням t-критерію Ст'юдента. Для визначення вірогідності відмінностей враховувалася загальноприйнята величина ймовірності (p) –  $p < 0,05$ . Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначалася за методом кутового перетворення Фішера «Ф».

**Результати та їх обговорення**

Аналіз даних обмінних карт вагітних та історій пологів показав, що діти, які мали тяжкі порушення процесів постнатальної адаптації з клінічними проявами перинатальної патології, розвивалися за умов несприятливого перебігу гестаційного періоду під час вагітності у матері. А саме, від першої вагітності та пологів народилося 13 дітей (52,0%) ІА групи, 14 дітей (56,0%) ІБ групи та 6 дітей (24,0%) ІІ групи при  $p$  ІА-ІІ  $< 0,05$ ;  $p$  ІБ-ІІ  $< 0,05$ . Слід зауважити, що в основній групі та групі порівняння, на відміну від групи контролю, спостерігалися жінки, що народжували вперше у віковій категорії старше 35 років (відповідно 3 та 4 жінок (12,0 та 16,0 %),  $p > 0,05$ ). Акушерський анамнез був обтяжений самовільними викиднями,

штучним перериванням вагітності та передчасним народженням попередніх дітей у 18 вагітних (72,0%) ІА групи, у 17 жінок (68,0%) ІБ групи та у 4 жінок (16,0%) ІІ групи спостереження,  $p_{IA-II} < 0,05$ ,  $p_{IB-II} < 0,05$ . Перебіг даної вагітності був ускладнений загрозою самовільного переривання у ранніх термінах гестації та передчасного народження дитини у 16 жінок (64,0%) ІА групи, у 15 жінок (60,0%) ІБ групи та у 4 жінок (16,0%) ІІ групи обстеження при  $p_{IA-II} < 0,05$ ,  $p_{IB-II} < 0,05$ . Патологія сечовидільної системи у вигляді інфекційно-запальних захворювань (хронічний та гестаційний пієлонефрит, цистит, безсимптомна бактеріурія) спостерігалася у 20 вагітних (80,0%) ІА групи, у 17 жінок (68,0%) ІБ групи та у 3 осіб (12,0%) ІІ групи обстеження при  $p_{IA-II} < 0,05$ ,  $p_{IB-II} < 0,05$ .

Шляхом кесарського розтину у зв'язку з дискоординованою пологовою діяльністю, вторинною слабкістю пологової діяльності, яка не піддається консервативному лікуванню, та дистресом плода, що загрожує життю, були проведені 48,0% випадків пологів ІА групи та 44,0% випадків пологів ІБ групи обстеження,  $p > 0,05$ . У 60,0% випадків пологів ІА та ІБ груп відмічалися меконіальні навколоплідні води. Пологопідсилення та/або пологозбудження було використано при проведенні пологів у 6 жінок (24,0%) ІА групи та у 8 жінок (32,0%) ІБ групи,  $p > 0,05$ . Інтранатальний період у дітей групи контролю перебігав без ускладнень.

Оцінка антропометричних показників новонароджених показала, що групи дослідження є співставними. Так, середня маса тіла при народженні у дітей, які додатково отримували «Цитофлавін», складала  $3261,6 > 143,30$  г; у дітей, яким було призначено традиційне лікування, –  $3365,0 > 158,30$  г; у здорових дітей –  $3445,4 \pm 161,40$  г, при  $p > 0,05$ . Середня довжина тіла дітей груп обстеження складала відповідно:  $54,3 \pm 2,71$  см,  $55,4 \pm 2,77$  см та  $54,8 \pm 3,10$  см при  $p > 0,05$ .

Оцінка загального клінічного стану новонароджених груп обстеження показала суттєві порушення процесів гострої адаптації дітей ІА та ІБ груп. Так, на 1-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар 0-3 бали була відмічена у 48,0% випадків (12 дітей) у групі немовлят, які отримували «Цитофлавін», та у 52,0% випадків (13 дітей) у групі новонароджених, яким було призначено традиційне лікування,  $p_{IA-IB} > 0,05$ . На 1-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар 4-6 балів відмічена відповідно у 32,0 % випадків (8 дітей) та у 28,0% випадків (7 дітей),  $p_{IA-IB} > 0,05$ . Слід відмітити, що по 5 дітей (20,0%) ІА групи та ІБ групи народилися із задовільною оцінкою гострої адаптації, але стан погіршився впродовж першої доби життя за рахунок поглиблення соматичної та/або неврологічної симптоматики. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині у здорових дітей складала 7-10 балів.

У структурі патологічних станів, які зумовили порушення процесів ранньої неонатальної адаптації у дітей ІА та ІБ груп, основне місце належало асфіксії тяжкого (відповідно 40,0 та 48,0%

випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ) та помірного (відповідно 24,0 та 28,0% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ) ступеня тяжкості при народженні, синдрому аспірації меконія (відповідно 16,0 та 12,0% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ), вторинним ателектазам легенів (відповідно 20,0% та 12,0% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ). У всіх дітей основної групи та групи порівняння перебіг основного захворювання був ускладнений формуванням синдрому поліорганної недостатності (ПОН) з розвитком дихальної та серцево-судинної невідповідності, гастро-інтестинальними розладами, порушеннями функціонування центральної та периферичної нервової системи, розладами гемостазу. Слід відмітити, що клінічна діагностика пошкодження ниркових функцій у новонароджених утруднена у зв'язку з «маскуванням» специфічних ренальних симптомів, тяжкістю порушень загального стану та наявністю значного медикаментозного навантаження. Але прояви термінальної стадії ниркових пошкоджень – гострої ниркової недостатності – було діагностовано лише в 1 дитини (4,0% випадків) ІА групи та у 3 дітей (12,0% випадків) ІІА групи,  $p_{IA-IB} > 0,05$ .

Новонароджені ІА та ІБ груп отримували комплекс традиційних лікувальних заходів, які включали: забезпечення охоронного режиму виходження, ентеральне вигодовування зціденим материнським молоком, вентиляційну підтримку, інфузійну терапію з покриттям фізіологічним потреб та патологічних втрат рідини, парентеральне живлення, корекцію порушень іонного гомеостазу, антибіотикотерапію. Діти ІА групи у комплексній терапії отримували препарат антигіпоксичної та антиоксидантної дії «Цитофлавін» згідно рекомендованій дозі 2 мл/кг/добу протягом 5 діб. Розраховану добову дозу вводили внутрішньовенно краплинно після попереднього розведення у співвідношенні 1:5 з 10% розчином глюкози за допомогою інфузійного насосу зі швидкістю 1-4 мл/годину. Дітям ІБ групи було призначено традиційний комплекс медикаментозної корекції на першому тижні життя. Слід зауважити, що за частотою, дозою та тривалістю призначення препаратів, які мають потенційно нефротоксичний ефект, групи достовірно не відрізнялися.

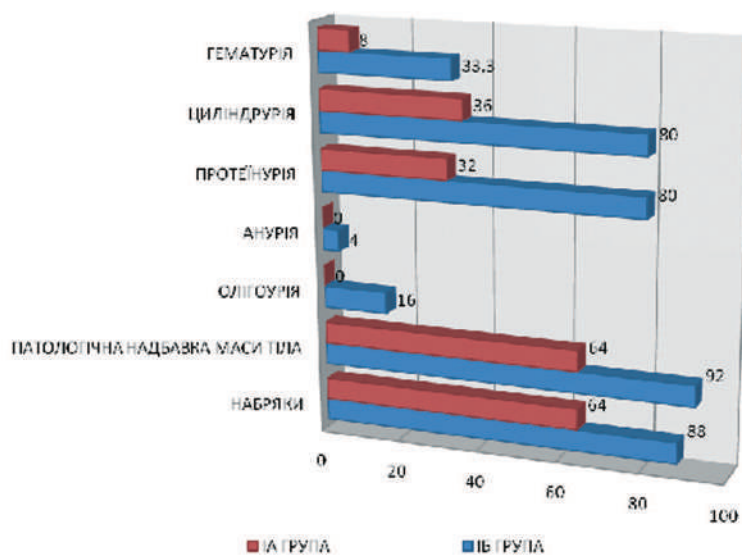
Перебіг ранньої неонатальної адаптації у дітей ІІ групи (контрольна група спостереження) був задовільним. Новонароджені знаходилися у палатах сумісного перебування з матерями, отримували виключно грудне вигодовування.

Оцінка клінічної ефективності препарату «Цитофлавін» показала позитивний вплив даного комплексу на перебіг раннього неонатального періоду дітей, які мали тяжкі порушення процесів адаптації. При використанні «Цитофлавіну» у новонароджених ІА групи, порівняно з новонародженими ІБ групи, спостерігалася достовірно збільшення частоти відновлення свідомості (відповідно у 84,0 та 52,0% випадків,  $p_{IA-IB} < 0,05$ ) та покращення м'язового тонуусу й рефлекторної діяльності (у 80,0 та 52,0% випадків,  $p_{IA-IB} < 0,05$ ),

виражені тенденції до стабілізації гемодинаміки (у 72,0 та 48,0% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ), відновлення толерантності до їжі (у 68,0% та 48,0% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ). Слід відмітити, що терміни відновлення свідомості у дітей, які отримували у комплексі метаболічної корекції «Цитофлавін», порівняно з дітьми, яким була призначена загальноприйнята терапія, був більш коротким (відповідно  $3,1 \pm 0,15$  та  $6,3 \pm 0,31$  діб,  $p_{IA-IB} < 0,05$ ); терміни стабілізації гемодинамічного статусу мали також вірогідні відмінності (відповідно  $4,2 \pm 0,2$  та  $7,0 \pm 0,31$  діб,  $p_{IA-IB} < 0,05$ ).

У ході дослідження було вивчено вплив препарату «Цитофлавін» на функціональний стан сечовивідної системи у новонароджених. З ураху-

ванням механізмів дії, позитивні ефекти даного препарату на ренальні функції при тяжкій перинатальній патології можуть бути пов'язані як зі стабілізацією центральних механізмів регуляції ниркового кровоплину, так і безпосереднім впливом на стан гломерулярного апарату та каналцевого нефротелію. Оцінка клінічних та параклінічних показників ниркових функцій наприкінці раннього неонатального періоду у дітей групи IA, порівняно з немовлятами групи IB, показала позитивні тенденції щодо зменшення частоти набрякового синдрому та патологічної прибавки маси тіла, частоти розвитку оліго- та анурії, патологічної протеїнурії, гематурії та циліндрурії. Результати дослідження представлено на рис.1.



**Рис.1.** Клініко-параклінічні ознаки ренальної патології у дітей IA та IB груп обстеження на шосту добу життя.

Додаткові методи обстеження показали також більш позитивні зміни біохімічних реноспецифічних показників у сироватці крові дітей, які мали порушення постнатальної адаптації тяжкого ступеня та отримували додатково препарат «Цитофлавін», порівняно з новонародженими, яким було призначено традиційне лікування.

При тому слід відмітити, що при народженні у дітей IA та IB груп, порівняно з групою контролю, спостерігалася відсутність достовірної різниці рівнів креатиніну у сироватці крові та ШКФ за креатиніном. Так, на першій добі життя рівень креатиніну у дітей IA групи склав  $46,3 > 2,61$  мкмоль/л, у дітей IB групи –  $47,5 > 1,9$  мкмоль/л, у дітей II групи –  $43,4 \pm 2,21$  мкмоль/л при  $p_{IA-II} > 0,05$ ,  $p_{IB-II} > 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ; ШКФ – відповідно  $49,7 \pm 2,44$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>,  $42,1 > 2,1$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> та  $49,3 \pm 2,67$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> при  $p_{IA-II} > 0,05$ ,  $p_{IB-II} > 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ .

У динаміці спостереження у новонароджених, які мали порушення адаптації тяжкого ступеня та отримували комплекс традиційного лікування, порівняно з першою добою життя, нами відмічено достовірне збільшення рівня креатиніну у сироватці крові ( $84,4 > 4,62$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) та тенденцію до зменшення ШКФ ( $35,6 \pm 1,6$  мл/

хв/1,73м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ). У дітей з тяжкими порушеннями постнатальної адаптації, які отримували у комплексі лікування «Цитофлавін», також діагностовано достовірне підвищення рівня креатиніну у сироватці крові ( $61,3 \pm 3,52$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) та тенденцію до зниження ШКФ ( $42,4 > 2,51$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ). Але необхідно зауважити, що наприкінці першого тижня життя у дітей IA групи, які у комплексі лікування отримували препарат «Цитофлавін», підвищення рівня креатиніну у сироватці крові та зниження ШКФ було менш вираженими порівняно з показниками в немовлят IA групи. Так, якщо рівень креатиніну у сироватці крові дітей IA групи склав  $61,3 \pm 3,52$  мкмоль/л, то у немовлят IA групи –  $84,4 > 4,62$  мкмоль/л,  $p_{IA-IB} < 0,05$ ; ШКФ відповідно  $42,4 > 2,51$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> та  $35,6 \pm 1,6$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> при  $p_{IA-IB} < 0,05$ . З урахуванням отриманих клініко-параклінічних даних, на нашу думку, можна стверджувати про позитивний вплив препарату «Цитофлавін» на становлення та відновлення ниркових функцій, зокрема функції гломерулярної фільтрації, у новонароджених за умов тяжкої перинатальної патології.

Одним зі специфічних методів діагностики пошкодження нирок будь-якої етіології у новонароджених є визначення рівня реноспецифічних



ферментів у сечі, що надає змогу оцінити ступінь пошкодження структурно-функціональних елементів нирок, а також встановити локалізацію патологічного процесу. Так, ЛФ щільно фіксована на матриксі мембран «щіткової» облямівки нефротелію, АсАТ знаходиться у мітохондріях, АлАТ – у цитозолі клітин. Збільшення екскреції даних ферментів з сечею вказує на пошкодження клітин каналцевого нефротелію. Єдиним ферментом, який віддзеркалює пошкодження клубочкового апарату, є ХЕ [2,4].

Результати проведених досліджень сечі новонароджених наприкінці першої доби життя показали тенденцію до підвищення активності ферментів у дітей, які розвивалися за умов тяжкої перинатальної патології та мали значні порушення процесів постнатальної адаптації, порівняно зі здоровими новонародженими. Так, активність АсАТ у дітей ІА групи складала  $0,49 > 0,02$  мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну, у дітей ІБ групи –  $0,48 \pm 0,02$  мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну, у дітей ІІ групи –  $0,45 \pm 0,05$  мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну при  $p_{IA-II} > 0,05$ ,  $p_{IB-II} > 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ; активність АлАТ – відповідно  $0,36 \pm 0,02$

мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну,  $0,39 \pm 0,02$  мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну та  $0,32 \pm 0,02$  мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну при  $p_{IA-II} > 0,05$ ,  $p_{IB-II} > 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ; активність ЛФ – відповідно  $216,6 \pm 10,94$  нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну,  $219,4 \pm 10,97$  нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну та  $193,7 \pm 9,68$  нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну при  $p_{IA-II} > 0,05$ ,  $p_{IB-II} > 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ; активність ХЕ –  $4,53 \pm 0,22$  нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну,  $4,43 \pm 0,23$  нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну та  $3,25 \pm 0,16$  нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну при  $p_{IA-II} > 0,05$ ,  $p_{IB-II} > 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ . При проведенні комплексу традиційної терапії у новонароджених з тяжкою перинатальною патологією відмічено посилення екскреції ферментів із сечею, що мабуть свідчить за поглиблення патологічних змін каналцевого нефротелію. При використанні у комплексі лікування новонароджених препарату «Цитофлавін» нами відмічено навпаки достовірне зменшення активності ферментів у динаміці спостереження, що мало вірогідні відмінності порівняно з групою дітей, які отримували загальноприйняте лікування (табл.1).

Таблиця 1

**Показники біохімічного спектру сечі дітей груп обстеження у динаміці спостереження,  $M \pm m$**

Показники	ІА група (n=25)		ІБ група (n=25)	
	1 доба	6 доба	1 доба	6 доба
АсАТ (мкмоль/мл•год на 1 ммоль креатиніну)	$0,49 \pm 0,02$	$(0,26 \pm 0,01)^2$	$0,48 \pm 0,02$	$(0,51 \pm 0,03)^1$
АлАТ (мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну)	$0,36 \pm 0,02$	$(0,21 \pm 0,01)^2$	$0,39 \pm 0,02$	$(0,54 \pm 0,02)^{1,3}$
ЛФ (нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну)	$216,6 \pm 10,94$	$183,1 \pm 9,71$	$219,4 \pm 10,97$	$(324,55 \pm 11,44)^{1,3}$
ХЕ (нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну)	$4,53 \pm 0,22$	$(2,8 \pm 0,14)^2$	$4,43 \pm 0,23$	$(4,1 \pm 0,21)^1$

**Примітки:** <sup>1</sup> – вірогідна відмінність показників на 6 добу життя між ІА та ІБ групами,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> – вірогідна відмінність показників ІА групи на 1 та 6 добу життя,  $p < 0,05$ ;

<sup>3</sup> – вірогідна відмінність показників ІБ групи на 1 та 6 добу життя,  $p < 0,05$

Враховуючи важливу роль патологічного ОС у формуванні гіпоксичного ураження організму новонароджених, у тому числі сечовидільної системи, нами було вивчено інтенсивність реакцій ВРО ліпідів та білків, а також певних компонентів АОСЗ організму обстежених новонароджених у динаміці спостереження. Необхідно зауважити, що у дітей за умов тяжкої перинатальної патології, порівняно зі здоровими немовлятами, вже при народженні встановлено достовірне збільшення рівня МА в еритроцитах та інтенсивності ОМБ. Так, рівень МА у новонароджених ІА групи становив  $28,56 \pm 1,43$  мкмоль/мл, у дітей ІБ групи –  $27,16 \pm 1,56$  мкмоль/мл, у немовлят ІІ

групи –  $20,37 \pm 1,12$  мкмоль/мл при  $p_{IA-II} < 0,05$ ,  $p_{IB-II} < 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ; інтенсивність ОМБ – відповідно  $1,25 \pm 0,06$  о.о.г./мл,  $1,29 \pm 0,06$  о.о.г./мл та  $0,94 \pm 0,04$  при  $p_{IA-II} < 0,05$ ,  $p_{IB-II} < 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ . У новонароджених, яким було призначено традиційний комплекс лікування, у динаміці спостереження визначені тенденції до зменшення інтенсивності вільнорадикальних процесів ліпідів та білків, але які не мали достовірної різниці. У динаміці лікування при додатковому застосуванні препарату «Цитофлавін» у дітей відмічено достовірне зменшення рівня МА в еритроцитах та інтенсивності ОМБ, що свідчить про нормалізацію процесів ВРО ліпідів та білків у новонароджених (табл.2).

Таблиця 2

**Показники ВРО ліпідів та білків у дітей груп обстеження у динаміці спостереження,  $M \pm m$**

Показники	ІА група (n=25)		ІБ група (n=25)	
	1 доба	6 доба	1 доба	6 доба
МА (мкмоль/мл)	$28,56 \pm 1,43$	$(15,67 \pm 0,81)^2$	$27,16 \pm 1,56$	$(24,19 \pm 1,21)^1$
ОМБ (о.о.г./мл)	$1,25 \pm 0,06$	$(0,8 \pm 0,04)^2$	$1,29 \pm 0,06$	$(1,18 \pm 0,06)^1$

**Примітки:** <sup>1</sup> – вірогідна відмінність показників на 6 добу життя між ІА та ІБ групами,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> – вірогідна відмінність показників ІА групи на 1 та 6 добу життя,  $p < 0,05$ .

Враховуючи основні механізми дії препарату «Цитофлавін», у ході дослідження було також вивчено його вплив на стан показників АОСЗ, результати якого представлено у табл.3. У новонароджених, які мають клінічні прояви тяжкої соматичної патології, порівняно зі здоровими дітьми, на першій добі життя відмічено різноспрямовані зміни певних компонентів АОСЗ, у тому числі, тенденцію до більш високого рівня ЦП та активності ГлСТ у плазмі поряд з меншою активністю ГГТ у плазмі, Г6ФДГ та ГР в еритроцитах. Так, рівень ЦП у дітей ІА групи склав  $214,14 \pm 10,71$  мг/л, у дітей ІБ групи –  $241,8 \pm 12,1$  мг/л, у дітей ІІ групи –

$193,65 \pm 11,1$  мг/л при  $p_{IA-II} > 0,05$ ,  $p_{IB-II} > 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ; активність ГГТ – відповідно  $109,58 \pm 5,51$  Од/л,  $112,64 \pm 5,63$  Од/л та  $132,68 \pm 6,62$  Од/л при  $p_{IA-II} > 0,05$ ,  $p_{IB-II} > 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ; активність ГлСТ –  $6,02 \pm 0,3$  мкмоль/хв•мг білка,  $6,12 \pm 0,36$  мкмоль/хв•мг білка та  $5,3 \pm 0,24$  мкмоль/хв•мг білка при  $p_{IA-II} > 0,05$ ,  $p_{IB-II} > 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ; активність Г6ФДГ – відповідно  $1,36 \pm 0,07$  мкмоль/хв•Нв,  $1,41 \pm 0,07$  мкмоль/хв•Нв та  $1,53 \pm 0,05$  мкмоль/хв•Нв при  $p_{IA-II} > 0,05$ ,  $p_{IB-II} > 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ; активність ГР –  $1,73 \pm 0,09$  мкмоль/хв•Нв,  $1,89 \pm 0,09$  мкмоль/хв•Нв та  $3,25 \pm 0,16$  мкмоль/хв•Нв при  $p_{IA-II} > 0,05$ ,  $p_{IB-II} > 0,05$ ,  $p_{IA-IB} > 0,05$ .

Таблиця 3

Показники АОСЗ організму дітей груп обстеження у динаміці спостереження,  $M \pm m$ 

Показники	ІА група (n=25)		ІБ група (n=25)	
	1 доба	6 доба	1 доба	6 доба
ЦП плазми ( мг/л)	$214,14 \pm 10,71$	$(267,75 \pm 13,4)^2$	$241,8 \pm 12,1$	$270,32 \pm 13,5$
Г6ФДГ еритроцитів (мкмоль/хв•Нв)	$1,36 \pm 0,07$	$(3,1 \pm 0,15)^2$	$1,41 \pm 0,07$	$(2,01 \pm 0,10)^1$
ГСТ плазми (мкмоль/хв•мг білка)	$6,02 \pm 0,3$	$(11,89 \pm 0,59)^2$	$6,12 \pm 0,36$	$(8,24 \pm 0,41)^1$
ГР еритроцитів (мкмоль/хв•Нв)	$1,73 \pm 0,09$	$(3,13 \pm 0,16)^2$	$1,89 \pm 0,09$	$(2,12 \pm 0,11)^1$
ГГТ плазми крові (Од/л)	$109,58 \pm 5,51$	$(177,84 \pm 8,89)^2$	$112,64 \pm 5,63$	$(146,14 \pm 7,31)^3$

**Примітки:** <sup>1</sup> – вірогідна відмінність показників на 6 добу життя між ІА та ІБ групами,  $p < 0,05$ ;

<sup>2</sup> – вірогідна відмінність показників ІА групи на 1 та 6 добу життя,  $p < 0,05$ ;

<sup>3</sup> – вірогідна відмінність показників ІБ групи на 1 та 6 добу життя,  $p < 0,05$ .

Результати дослідження показали, що динаміка показників АОСЗ мала певні відмінності з урахуванням призначеного комплексу лікування. При додатковому призначенні препарату «Цитофлавін» у доношених новонароджених наприкінці раннього неонатального періоду відмічався достовірно більший рівень ЦП та компонентів антиоксидантної системи глутатіон-глутатіонзалежних ферментів (Г6ФДГ, ГСТ, ГР), які мали також вірогідно більші значення, ніж показники у дітей контрольної групи. На нашу думку, активація ланок системи АОСЗ в організмі, поряд зі зниженням інтенсивності ВРО ліпідів та білків, сприяє попередженню подальшого розвитку патологічних ефектів пологового ОС у новонароджених, яким у комплексі лікування додатково було призначено препарат «Цитофлавін». Враховуючи механізми дії препарату, це пояснюється стабілізацією клітинних мембран, у тому числі, гломерулярного фільтру та каналцевого нефроепітелію, що сприяє покращенню функцій нирок у новонароджених за умов перинатальної патології.

Слід зазначити, що призначення «Цитофлавіну» сприяє також позитивному ренопротекторному ефекту за рахунок зменшення загального фармакологічного навантаження на організм дитини, а також тривалості лікувальних заходів, спрямованих на покращення гемодинамічних процесів у нирках. У дітей, які отримували у комплексі лікування препарат «Цитофлавін», порівняно з дітьми, яким була призначена традиційна терапія, виявлено тенденцію до скорочення тривалості ШВЛ (відповідно 3,1 доби та 5,6 доби), кисневої терапії (відповідно 3,6 доби та

7,2 доби), застосування інотропної підтримки (відповідно 3,2 доби та 4,8 доби). У новонароджених ІА групи, порівняно з дітьми ІБ групи, спостерігалось достовірне зменшення частоти показань до призначення сечогінних препаратів (відповідно 5,8 та 35,3% випадків,  $p < 0,05$ ), а також відмічено тенденцію до зменшення частоти застосування таких препаратів, як сібазон та ГОМК (відповідно 46,7 та 64,7% випадків,  $p > 0,05$ ), а також, сульфат магнію (відповідно 33,3 та 47,1% випадків,  $p > 0,05$ ).

Таким чином, результати проведеного дослідження показали позитивний вплив препарату «Цитофлавін» на становлення функцій сечовидільної системи у новонароджених, які мають тяжкі порушення адаптації за умов перинатальної патології. З урахуванням механізмів дії, ренопротекторний ефект препарату зумовлений покращенням енергетичного забезпечення клітин, нормалізацією системи ВРО/АОСЗ організму, що сприяє стабілізації мембранного потенціалу, відновленню цілісності гломерулярного фільтру та каналцевого нефроепітелію, а також, нормалізації нейро-ендокринної регуляції ниркової діяльності.

## Висновки

1. Препарат «Цитофлавін» засвідчив свою ефективність у дітей, які розвивалися за умов екстрагенітальної та акушерської патології під час гестаційного періоду та мали тяжкі порушення постнатальної адаптації за умов перинатальної патології на першому тижні життя.

2. Комплекс речовин, які входять до складу пре-

парату «Цитофлавін», а саме, кислота янтарна, нікотинамід, рибоксин (інозин) та рибофлавіну мононуклеотид (рибофлавін), надає змогу покращити енергетичне забезпечення клітинних потреб, зменшити утворення вільних радикалів та збільшити активність ферментів антиоксидантного захисту, що сприяє покращенню формування процесів постнатальної адаптації.

3. Застосування препарату «Цитофлавін» у комплексі лікування сприяє стабілізації нейро-ендокринної регуляції ниркової діяльності, відновленню цілісності гломерулярного фільтру та каналцевого нефроепітелію, що попереджує розвиток значних порушень ренальних функцій.

4. Рекомендована добова доза препарату «Ци-

тофлавін» для доношених новонароджених дітей складає 2 мл/кг, вводиться при попередньому розведенні у співвідношенні 1:5 з 10% розчином глюкози та забезпеченні рівномірного введення препарату у кровотік протягом доби за допомогою інфузійного насосу зі швидкістю 1-4 мл/год. Рекомендований термін першого введення – 2-12 год. життя після народження дитини. Курс лікування – 5 діб.

**Перспективи подальших досліджень** спрямовані на пошук нових патогенетично обґрунтованих методів лікування новонароджених, постнатальна адаптація яких проходить за умов пологового стресу з клінічними проявами тяжкої перинатальної патології, з урахування необхідності ренопротекторної дії препаратів.

#### Література

1. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии / Афанасьев В.В. – С.Пб., 2005. – 35с.
2. Диагностическое значение ферментемии и ферментурии у реципиентов с хронической дисфункцией почечного аллотрансплантата / М.В. Плетень, А.В. Траилин, Н.В. Ефименко [и др.] // Экспериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – №2. – С.90-95.
3. Папаян А.В. Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей / А.В.Папаян, Н.Д. Савенкова. – СПб.: Левша. – 2008. – 600 с.
4. Фоміна С.П. Прогнозування несприятливого перебігу гломерулонефриту з нефротичним синдромом у дітей: ензимуричні маркери // С.П. Фоміна, І.В. Багдасарова, Л.Я. Мигаль // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – №4 (40). – С.14-19.
5. Цитофлавин. Инструкция к применению [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://compendium.com.ua/info/170273компанија-farmmarketinga-zdravo-/tsitoflavin-sup-sup->
6. Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia / S.Kaur, S.Jain, A. Saha [et al.] // Ann. Trop. Paediatr. – 2011. – Vol. 31. – P.129–34.
7. Durkan AM. Acute kidney injury post neonatal asphyxia / AM. Durkan, RT. Alexander // J. Pediatr. – 2011. – Vol.158. – P.e29–33.
8. Jetton J.G. Update on acute kidney injury in the neonate / J.G. Jetton, D.J. Askenazi // Curr. Opin. Pediatr. – 2012. – №24. – P.191–196
9. Liborio A.B. Acute Kidney Injury in Neonates: From Urine Output to New Biomarkers / A.B. Liborio, C. Branco, C.B. Torres de Melo // Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. – 2014. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/601568>
10. Lipid and Protein Oxidation in Newborn Infants after Lutein Administration / S. Perrone, M. Tei, M. Longini [et al.] // Hindawi Publishing Corporation. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2014. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/781454>.
11. Oxidative Stress-Mediated Aging during the Fetal and Perinatal Periods / L.Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti [et al.] // Hindawi Publishing Corporation. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2014. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/358375>.
12. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates / K. Sarafidis, E. Tsepkenzi, E. Agakidou [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2012. – Vol. 27. – P.1575–82.

#### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

*Ю.Д.Годованец, А.Г. Бабинцева*

**Буковинский государственный медицинский университет МОЗ Украины (г.Черновцы, Украина)**

**Резюме.** В статье представлено патогенетическое обоснование использования препарата «Цитофлавин» в комплексе лечения новорожденных детей, которые развивались в условиях тяжелой перинатальной патологии и имели клинико-параклинические проявления гипоксического повреждения почек в раннем неонатальном периоде. Показаны позитивные эффекты препарата на течение постнатальной адаптации и становления функций мочевыделительной системы, что связано с его влиянием на процессы свободнорадикального окисления липидов/белков и состояние системы антиоксидантной защиты организма.

**Ключевые слова:** новорожденный ребёнок, гипоксическое повреждение почек, ферментурия, свободнорадикальное окисление липидов и белков, система антиоксидантной защиты организма, препарат «Цитофлавин».

#### THE EXPERIENCE OF ANTIOXIDANT THERAPY USAGE IN TREATMENT COMPLEX OF NEWBORNS WITH HYPOXIC RENAL INJURY

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

**Bukovinian State Medical University HM of Ukraine (Chernivtsi, Ukraine)**

**Summary.** The article deals with pathogenetic substantiation of «Cytoflavin» usage in the treatment complex for newborns which developed under conditions of severe perinatal pathology and had clinical-paraclinical signs of hypoxic renal injury in early neonatal period. Positive effects of the medicine on the course of postnatal adaptation and formation of functioning of the urinary system were indicated that establish linkage with its influence on processes of free radical lipid/protein oxidation and condition of the antioxidant defense system of the organism.

**Keywords:** newborn, hypoxic renal injury, fermenturia, free radical lipid and protein oxidation, antioxidant defense system of the organism, medicine «Cytoflavin».

**Т.К. Знаменська, О.О.Лошак,  
А.О. Писарєв, І.І.Новик**

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

**Ключові слова:** недоношений новонароджений,  
пробіотик, некротичний ентероколіт.

**Резюме.** В статті представлені результати дослідження ефективності призначення пробіотика Лактомун<sup>™</sup> Еколоджик ПАНДА недоношеним новонародженим від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями для профілактики некротичного ентероколіту.

## Вступ

Некротичний ентероколіт у новонародженого (НЕК) – одне з найбільш небезпечних захворювань неонатального періоду. Захворюваність на НЕК у немовлят, за даними різних авторів, коливається в межах 0,3 – 3,0 на 1000 дітей, у недоношених ця патологія зустрічається в 10-25% випадків та є зворотно пропорційною до маси тіла при народженні та гестаційного віку. Найбільший ризик для дітей, народжених в терміні <30 тижнів та з масою <1000 г [1,2,3].

Загальна смертність у пацієнтів з НЕК коливається від 10 до 50%, але наближається до 100% у немовлят з швидко прогресуючим захворюванням. Крім того, діти, які перенесли НЕК, зазвичай вимагають тривалої госпіталізації через пов'язані з ним ускладнення, такі як кишкова непрохідність, синдром «короткого кишечника» і печінкова недостатність внаслідок повного парентерального харчування. На даний час не існує доказів, які підтверджують, що рання діагностика і втручання у пацієнтів з НЕК можуть змінити результати захворювання [3,4].

НЕК та спонтанна перфорація кишечника у дітей із надзвичайно малою масою тіла (НММТ) часто має зв'язок із грибковою інфекцією та сепсисом, зумовленим коагулазонегативними стафілококами. За даними Corinne J. Ragouilliaux et al., частота спонтанної перфорації кишечника у дітей із НММТ становить 4,6% [4].

Факторами ризику перфорації кишечника є тривалий безводний період, інфекція матері під час пологів, антибактеріальна терапія у пологах із застосуванням ампіциліну або пеніциліну з метою профілактики стрептокової інфекції, хоріоамніоніт, плацентит, грибкова інфекція у матері та новонародженого, пізній початок ентерального харчування, нестабільність гемодинаміки, метаболічний ацидоз, сепсис, зумовлений коагулазонегативним стафілококом, тривале перебування у стаціонарі. Для своєчасного встановлення інфекції плаценти та внутрішньоутробної інфекції у дитини з ризиком НЕК доцільно проводити гістологічне та мікробіологічне дослідження плаценти. Головними чинниками НЕК є ішемія та гіпоксія, внутрішньоутробна та нозокоміальна інфекції [5].

Досягнення допологової та неонатальної допомоги призвели до збільшення виживання вкрай недоношених новонароджених. Проте, зростає й ризик розвитку НЕКу, що вимагає нових пошуків щодо стратегії ефективної профілактики даної патології.

Сучасні рекомендації передбачають використання грудного молока, ранній початок трофічного годування у недоношених немовлят. Останні перспективні дані показують, що профілактичне застосування пробіотиків може відігравати певну роль у запобіганні початку НЕКу, однак є необхідність у проведенні подальших досліджень [6, 7, 8].

## Мета дослідження

Оцінка ефективності та безпечності використання пробіотику Лактомун<sup>™</sup> Еколоджик ПАНДА для попередження розвитку важких форм НЕК у недоношених дітей від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями.

## Матеріали та методи дослідження

У рамках дослідження рандомізовано 148 недоношених дітей, які народились з гестаційним віком менше 34 тижнів від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями та перебували у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

Методом сліпої вибірки немовлята були розподілені на дві групи: 1 група (n=74) – недоношені новонароджені, які окрім інтенсивної терапії, отримували Лактомун<sup>™</sup> Еколоджик ПАНДА; 2 група (n=74) (група порівняння) – пацієнти, яким пробіотик з профілактичною метою не призначався.

Аналізувався перебіг пологів та післяпологового періоду, щоденно оцінювався стан новонароджених, проводилось зважування, відмічався день припинення парентерального харчування. Всі діти ретельно обстежувались двічі на день на предмет виявлення симптомів регургітації, блювання, метеоризму та патологічних змін калу.

Проводився моніторинг результатів лабораторних, бактеріологічних та додаткових методів дослідження відповідно до протоколів надання допомоги новонароджених, затверджених наказами МОЗ України.

Ефективність лікування оцінювали на основі клініко-бактеріологічного та імунологічного обстеження.

Матеріалом для імунологічного дослідження була периферійна кров недоношених новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями, у якій визначали абсолютну кількість лімфоцитів та їх популяцій (CD3+, CD3+4+, CD4+/CD8+). Субпопуляції лімфоцитів визначали методом проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл. Для визначення поверхневого фенотипу клітин використовували

ли моноклональні антитіла (Becton Dickinson, США), помічені флюоресцеїн-ізотіоціанатом (FITC) та фікоеритрином (PE). Досліджували стан лімфоцитарних субпопуляцій, а саме Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів/індукторів (CD3+4+) в периферійній крові новонароджених, розраховували співвідношення Т-хелперів/індукторів до Т-супресорів/цитокінів (CD4+/CD8+).

Визначення фагоцитарної активності нейтрофілів крові базувалось на здатності фагоцитуючих нейтрофілів крові поглинати частки латексу *in vitro*.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми (Excel Microsoft Office). У роботі був прийнятий метод достовірності  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

З використанням всіх перерахованих методик обстежено 74 новонароджених 1 групи та 74 дітей 2 групи. Пацієнтам 1 групи з перших днів крім загальноприйнятого лікування призначався Лактомун™ Еко-лоджик ПАНДА по 0,5 саше 1 раз на добу, тривалість терапії складала 14 днів, немовлята 2 групи отримували

ли лише стандартну терапію.

Гестаційний вік, маса тіла при народженні, зріст, наявність основної та супутньої патології, об'єм терапії у двох групах майже не відрізнялись.

Так 31 пацієнт (42%) 1 групи та 28 (39,0%) 2 групи потребували ендотрахеального введення екзогенного сурфактанту, інвазивна штучна вентиляція легень (ШВЛ) проводилась у 21 (28,0%) новонародженого 1 групи та у 19 (26%) 2 групи, неінвазивна ШВЛ у 15 (20,0%) та 18 (24,0%) немовлят відповідно.

При ультразвуковому дослідженні на 2-3 добу життя діагностувались перинтравентрикулярні крововиливи (ПВК) різного ступеню важкості: ПВК I ст. мав місце у 28 (38,0%) дітей 1 групи та у 25 (34,0%) немовлят 2 групи; ПВК II ст. – 16 (22,0%) та 10 (14%); ПВК III ст. – 4 (5,0%) та 4 (5,0%); ПВК IV ст. – 3 (4,0%) та 2 (3,0%) новонароджених відповідно.

Всім немовлятам з перших днів після стабілізації стану розпочиналось мінімальне ентеральне харчування зцідженим грудним молоком.

У віці 7 діб усім дітям були проведені бактеріологічні дослідження стільця (рис. 1).

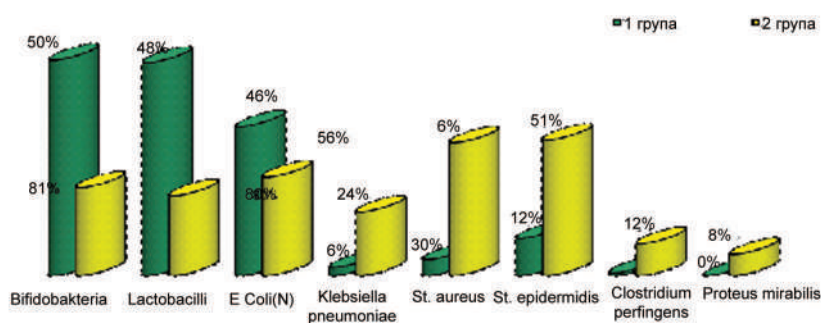


Рис.1. Склад мікробіоти у недоношених новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною мікс-інфекцією на 7 добу життя

В результаті цих досліджень було встановлено, що частота виявлення біфідобактерій у кількості більше 107 КОЕ/г становила 81% у дітей 1 групи та 33% у малюків 2 групи. Аналогічно й нормальна кількість лактобацил (більше 107 КОЕ/г) та повноцінної у ферментативному відношенні кишкової палички спостерігалась частіше у групі дітей, які отримували пробіотик. У новонароджених 2 гру-

пи мікрофлора кишківнику містила *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium perfringens*, *Proteus mirabilis*.

На фоні призначення пробіотика у дітей 1 групи показники клітинного імунітету були вищими, ніж у пацієнтів 2 групи, що свідчить про покращення імунобіологічної реактивності організму (табл. 1).

Таблиця 1

#### Показники клітинного імунітету новонароджених (%)

Групи новонароджених	Лімфоцити	CD3+	CD3+4+	CD4+/CD8+
1 група, n=74	(48,1±1,1)*	(63,3±1,3)*	(38,1±1,9)*	(1,8±0,21)*
2 група, n=74	42,1±2,1	52,1±1,2	31,3±1,8	1,2±0,21

Примітка: \* - вірогідність різниці відносно показників 2 групи ( $p < 0,05$ ).

Згідно з нашими дослідженнями, застосування пробіотику, разом із стандартним лікуванням, у недоношених новонароджених призводить до вірогідних

змін у системі неспецифічної резистентності організму. Про це свідчить тенденція до нормалізації показників фагоцитарної функції (табл. 2).

Таблиця 2

#### Фагоцитарна активність у крові новонароджених на 14 добу життя (M±m)

Група обстежених	Показники	
	Активність фагоцитозу, %	Інтенсивність фагоцитозу, %
1 група (n=74)	39,79±1,64*	3,98±0,35*
2 група (n=74)	34,04±1,74	5,19±0,37

Примітка: \* – достовірна відмінність з показниками у дітей 2 групи;  $p < 0,05$ .



**Рис.2.** Рентгенограма черевної порожнини у недоношеного новонародженого на 9 добу життя, некротичний ентероколіт

При появі клінічних ознак, характерних для НЕК пацієнтам проводились рентгенологічні, ультразвукові та лабораторні обстеження (рис.2).

За результатами наших досліджень у немовлят 2 групи розвиток НЕК спостерігався значно частіше та у більш важкій формі, ніж у дітей 1 групи (рис. 3).

Слід також зазначити, що серед пацієнтів 1 групи не зафіксовано випадків летальності від НЕК проти 2 випадків серед дітей 2 групи. Протягом проведення дослідження побічних дій пробіотику Лактомун™ Еколоджик ПАНДА у новонароджених не відмічалось.

#### Література

1. Воробьева О.В. Современные аспекты патогенеза некротизирующего энтероколита / О.В. Воробьева // Здоровье ребенка. – 2008. – №4 (13). – С. 83-86.
2. Yee W.H. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants / W.H. Yee // Pediatrics. – 2012. – Vol.129. – P. e298-304.
3. Neu J. Necrotizing enterocolitis / J. Neu, W.A. Walker // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P.255-264.
4. Corinne J. Ragouilliaux Maternal factor in extremely low birth weight infants who develop spontaneous intestinal perforation / Corinne J. Ragouilliaux // Pediatrics. – 2007. – Vol.120 (b). – P.e1458-e1464.
5. Шунько С.С. Сучасні підходи до антибактеріальної терапії у новонароджених / С.С.Шунько, Ю.Ю. Краснова, Л.В. Омельченко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – №5(2). – С.33-36.
6. Fitzgibbons S.C. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories / S.C. Fitzgibbons // J. Pediatr. Surg. – 2009. – Vol.44. – P.1072-1075..
7. Lin P.W. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention / P.W. Lin, T.R. Nasr, B.J. Stoll // Semin. Perinatol. – 2008. – Vol.32. – P.70-82.
8. McElroy S.J. Paneth Cells and Necrotizing Enterocolitis: A Novel Hypothesis for Disease Pathogenesis / S.J. McElroy, M.A. Underwood, M.P. Sherman // Neonatology. – 2012. – Vol.103. – P.10-20.

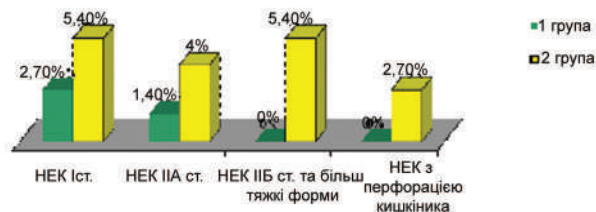
#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫМИ МИКСТ-ИНФЕКЦИЯМИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА

*Т.К. Знаменская, О.А. Лошак, А.А. Писарев, И.И. Новик*

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

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования эффективности применения пробиотика Лактомун™ Эколоджик ПАНДА недоношенным новорожденным от матерей с бактериально-вирусными микст-инфекциями для профилактики некротического энтероколита.

**Ключевые слова:** недоношенный новорожденный, пробиотик, некротический энтероколит.



**Рис.3.** Частота розвитку НЕК у обстежених новонароджених

#### Висновки

1. Пробиотик Лактомун™ Еколоджик ПАНДА добре переноситься та безпечний при застосуванні у недоношених дітей.

2. Призначення пробіотику Лактомун™ з перших днів життя недоношеним новонародженим сприяє швидкому становленню нормальної мікробіоти кишечника та покращенню імунобіологічної резистентності організму.

3. Профілактичне призначення пробіотиків недоношеним дітям призводить до зниження частоти розвитку НЕК та асоційованих з ним захворювань шляхом попередження бактеріальної транслокації через слизову оболонку кишечника, конкурентного інгібування патогенних бактерій та підвищення імунної реактивності організму.

#### THE EFFICACY OF PROBIOTIC USAGE IN PRETERM NEWBORNS FROM MOTHERS WITH BACTERIAL-VIRAL MIX-INFECTIONS FOR THE PROPHYLACTIC OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS

*T. K. Znamenskaya, O. O. Loshak, A. A. Pysariev, I. I. Novik*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine»  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** Results of investigation of efficacy of probiotic Lactomun™ Ecologic PANDA usage in preterm newborns from mothers with bacterial-viral mix-infections for the prophylactic of necrotizing enterocolitis were presented in the article.

**Keywords:** premature infants, probiotic, necrotizing enterocolitis.

## НОВИНИ НАУКОВОГО ЖИТТЯ

### МІЖНАРОДНА КОНФЕРЕНЦІЯ «THE GERRY SCHWARTZ AND HEATHER REISMAN 4<sup>th</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE ON PEDIATRIC CHRONIC DISEASES, DISABILITY AND HUMAN DEVELOPMENT»

(м. Єрусалим, Ізраїль, 20-23 січня 2015 року)

З 20 по 23 січня 2015 року у м. Єрусалим (Ізраїль) відбулася міжнародна конференція «The Gerry Schwartz and Heather Reisman 4<sup>th</sup> International Conference on Pediatric Chronic Diseases, Disability and Human Development», у роботі якої за сприянням Асоціації неонатологів України прийняла участь група українських лікарів з різних регіонів країни: проф. Похилько В., проф. Ковальова О. (м. Полтава), проф. Рига О., Пеньков А. (м. Харків), д.м.н. Куріліна Т., д.м.н. Шевченко Л., Зброжик Є., к.м.н. Писарев А. (м. Київ). Конференція була присвячена організації та створенню єдиних стандартів догляду за дітьми з хронічними захворюваннями та інвалідністю, системам їх лікування, реабілітації, паліативної допомоги та забезпечення прав.

Спектр питань, які обговорювалися на конференції, був дуже широкий: від висвітлення ефективності і проблем різних державних систем обслуговування дітей з хронічними захворюваннями та інвалідністю від 0 до 18 років, розгляду особливостей супроводу дітей з окремими станами (синдромом Дауна, БЛД, аутизм) до обговорення концепції паліативної допомоги.

Конференція була відкрита доповіддю професора Eitan Kegev з департаменту педіатрії Центру для дітей з хронічними захворюваннями (Hadassah Hebrew University hospital, Jerusalem), яка мала назву «Співчуваючий підхід до дітей з хронічними захворюваннями та інвалідністю». У доповіді було наведено визначення хронічної хвороби як проблеми здоров'я тривалістю більше 3 місяців з наступним: обмеження функції, активності, соціальної ролі; залежність від медикаментів, спеціальних дієт, медичних технологій, допоміжного устаткування, допомоги персоналу. Автором зауважено, що такі діти та їх родини надзвичайно потребують психологічної підтримки, відповідного навчання, соціального забезпечення. У Ізраїлі у 2007 році було зареєстровано 290 000 дітей зі специфічними потребами, 175 000 отримували регулярного лікування, більше 15 000 родин забезпечувалися державою через надважку хронічну захворюваність дитини. Однак відмічено, що останніми роками виникають нові стани, які драматично змінюють число дітей з хронічною захворюваністю та інвалідністю. Це пов'язано із поширенням ВІЛ-інфекції, збільшенням виживання глибоко та екстремально недоношених новонароджених, а також дітей з кістофіброзом, вродженими вадами серця, лейкемією. Доповідач наголосив на необхідності вивчення нової епідеміології

хронічної захворюваності та інвалідності.

Дослідженням встановлено, що добробут родини прямо пов'язаний з якістю допомоги дітям, що включає медичне партнерство та задоволеність сервісом, можливість отримувати лікування вдома, адекватне страхування, рання та постійна корекція стану, суспільний сервіс, супровід переходу у доросле життя. Автором наголошено на необхідності переходу з підходів, орієнтованих на хворобу, на підходи, орієнтовані на сім'ю.

Професор Sholmo Mor-Yosef, директор генерального національного інституту страхування Ізраїлю, висвітлив зобов'язання суспільства перед дітьми з хронічними хворобами або інвалідністю. У сфері страхування у країні більше 4000 штатних працівників, 73 регіональні та малі офісні центри, 20 видів послуг для 2,9 млн. споживачів. За минулий рік було зібрано та виплачено родинам таких дітей більше 100 мільйонів шекелів (27 мільйонів доларів США). Пільгові тарифи розповсюджуються на воду, електрику, телефонний зв'язок.

Проблемам якості педіатричної служби була присвячена доповідь професора Maria Britto, директора Центру по інноваціям в області хронічних хвороб. За статистичними даними, 53,4 % респондентів свідчили про недоліки в амбулаторній службі для дітей з інвалідністю, 56,0 % - про недостатність координації догляду, 64,6 % - про відсутність сімейно-орієнтованого догляду, менше 30,0 % дітей отримали вакцинацію проти грипу. Покращання ситуації автор вбачає у продуктивній інтерактивності, що базується на інформованій та уповноваженій на рішення родині і підготовленій проактивній практичній команді. При цьому продуктивна інтерактивність розглядається як гарантія доказового клінічного та поведінкового догляду, систематична оцінка власних навичок та знань, сумісне визначення і рішення проблем, адаптація клінічного ведення дитини до протоколів та преференціям сім'ї, активне неперервне спостереження.

Доповідь Mauri Buri, лікаря реабілітаційного центру ALYN, «It takes a village OR who cares?» висвітлила ієрархію потреб Maslow, яка базується на фізіологічних потребах (їжа, тепло, вода) і за принципом піраміди переходить у потребу безпеки, любові-причетності (друзі, родина, подружжя), самоповагу (досягнення майстерності, умінь), самореалізації (розкриття внутрішніх талантів, відчуття творіння). Доповідачем наголошено на необхідності впровадження та стандартного застосування Міжнародної класифікації

функцій, здоров'я та інвалідності (2001). Визначено принципи педіатричної реабілітації:

- відповідні віку функціональні цілі,
- відповідні віку засоби,
- інтегрована мультидисциплінарна програма,
- залучення батьків,
- культурна сприйнятливість.

У доповіді розглянуто організаційні принципи створення "поселень" – пацієнт-орієнтованих медичних реабілітаційних установ, основною метою яких є функціональна участь дітей, як есенціальні компоненти допомоги.

Проблемам регуляції стресу та розумовому розвитку передчасно народжених дітей була присвячена доповідь професора Ruth Grunap (дослідницький інститут дитини та сім'ї, відділ нейрофізіологічного розвитку та здоров'я дитини, Ванкувер, Канада).

Лікарка-неонатолог Kyla Marks (Soroka University Medical Center, Beersheva) у своїй доповіді висвітлила довгочасні наслідки у глибоко недоношених новонароджених. Зауважено на ефективності та позитивному психологічному ефекті впровадження у практику роботи неонатальних відділень інтенсивної терапії центрованого на родину догляду із застосуванням системи NIDCAP і/або методу мати-кенгуру. Наголошено, що використання оцінки психоневрологічних наслідків за шкалою Бейлі та Міжнародною класифікацією функцій, інвалідності та здоров'я допомагає говорити на одному язиці з колегами зі всіх куточків світу. У роботі наведено вплив перенесеного сепсису та некротизуючого ентероколіту на наслідки у екстремально та глибоко недоношених немовлят, зауважено на порушенні соціальної компоненти у дошкільному віці (19,4 % - поведінкові проблеми, 28,2 % - слабка емоційна регуляція, 23,8 % - розлади соціальної взаємодії). Запропоновано обов'язкову оцінку якості життя пацієнтів з хронічними хворобами або інвалідністю (дослідженням встановлено кращу адаптацію родини до стану дитини, ніж очікують лікарі).

Також автором відмічено важливу роль ізраїльської неонатальної загальнодержавної мережі, яка дозволяє на всіх етапах мати повну інформацію про анамнез родини, дитини, скоординувати реабілітаційно-лікувальні заходи, оцінити захворюваність, частоту та причини госпіталізації протягом першого року життя та раннього дитинства.

Особливий інтерес викликала доповідь лікарів Smadar Eventou-Friedman та Benjamin Bar-Oz (відділення неонатології Hadassah Hebrew University hospital, Jerusalem), які розповіли про коротко- та довгострокові ускладнення серед дітей з пізньою недоношеністю. Зауважено, що 34-36+6/7 тижнів також є критичним періодом розвитку плода. У США такі діти становлять 75 % всіх народжених передчасно та 9 % від всіх народжень. У Ізраїлі у 2013 році передчасно народилося 7 % дітей, з них у 34-36 тижнів – 81 %, з масою тіла менше 2500 г – 7,7 %. Захворюваність серед таких дітей ста-

новить 7,7 на 1000 народжених живими проти 2,5 серед доношених, в основному за рахунок ЗВУР та ВВР).

Метаболічні наслідки через температурну нестабільність, гіпоглікемію, порушення харчування, дегідратацію, жовтяницю та збільшену втрату маси тіла спостерігаються частіше у 2,5 рази. У цієї когорти дітей відмічено вищу частоту ураження легень.

Економічне навантаження (середня вартість): 34 тиж. – 7 200 \$, 35 тиж. – 4 200 \$, 36 тиж. – 2600 \$. Зростання гестаційного віку з 34 до 35 тижнів зменшує вартість виходжування на 42 %.

Доступ до національної неонатальної мережі (з 1995 р.) дозволяє отримати інформацію зі всіх 27 відділень інтенсивної терапії новонароджених Ізраїлю та скоординувати моніторинг сімейних лікарів або педіатрів на оцінку ДН, проведення контрольних ЕхоКТ, спостереження та корекцію темпів росту, профілактику РСВ-інфекції, надання профілактики проти ГРВІ (профілактика грипу проводиться призначенням Таміфлю).

Наказом МОЗ Ізраїлю з 2015 року через загальну неонатальну мережу буде впроваджено систему оцінки розвитку дитини та проведення катамнестичного медичного та психологічного спостереження за дітьми з груп ризику для всіх лікарів, які спостерігають дитину за місцем проживання.

Протягом трьох днів конференції доповідачами обговорювалися питання відносно порушень харчування у дітей різного віку, необхідності спостереження мультидисциплінарною командою, наводилися підсумки національних програм для дітей із синдромом Дауна (Ізраїль, Бразилія, Велика Британія). Ряд доповідей було присвячено оцінці розвитку дітей, особливо червоним прапорцям з фокусуванням на функції. Широко висвітлювалися питання безпеки та якості надання допомоги і організації паліативного догляду. Дуже цікавим є впровадження у реабілітаційні відділення принципу "лікар мрії" – лікаря, який є членом клінічної команди, але грає роль клоуна або іншого персонажу, близького для сприйняття дітей.

До фінансової оцінки реабілітації дітей з хронічними захворюваннями та інвалідністю зверталися як доповідачі, так і учасники конференції. Основним посиленням було: чи є ліміт того, що ми можемо зробити для таких дітей? Зауважено, що "гібридне" втручання (фізіо-трудо-лінгво-терапія, психологічний та медичний супровід, соціальне забезпечення, увага всіх галузей обслуговування дітей) дає найбільш вражаючі результати.

Протягом роботи конференції працював відділ постерних доповідей, серед яких був і постер української команди "Follow-up of high risk neonate and Ukrainian National Project "New life: New quality of maternity and childhood protection".

Для учасників конференції було організовано екскурсію до національного реабілітаційного центру з Shalva, девізом роботи якого є "Покращуючи життя дітей змінювати обличчя ізраїль-



ського суспільства". Також було організовано відвідування лікарні ALYN, яка є одним з провідних реабілітаційних центрів Ізраїлю. Центр пропонує високу якість лікування та реабілітації дітей, що

страждають від вроджених та набутих обмежень фізичних та психічних можливостей, та допомагає їм розкрити свій потенціал для інтеграції та повернення у родину та до суспільного життя.



Група українських лікарів перед початком конференції



Лікарня ALYN, заняття у групі дітей



Лікарня ALYN, заняття у групі дітей



Заняття у басейні

**ДО УВАГИ АВТОРІВ!****ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛІ  
«НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»****Розділи журналу:**

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково – дослідних робіт:
  - Неонатологія
  - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених
  - Неонатальна хірургія
  - Перинатальна медицина
  - 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 лікарів.
- 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 – 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:**

- офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою;
- висновок з біоетичної експертизи,
- дані про авторів: ПІБ, наукова ступінь, вчене звання, місце роботи, посада, контактний телефон, E-mail та адреса для листування.

**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 рекомендується вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names) (<http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація). Важливо, щоби була зазначена офіційно прийнята назва організації/ий, де виконана робота.

2. Резюме: обсягом до 20-25 рядків (кожне) українською, російською та англійською мовами (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка характеристика мети, методів та результатів дослідження, поданих у рукописі).

Тексти резюме повинні бути автентичними.

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 зверху справа; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СИ). 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 вказуються в тексті у квадратних дужках, номер публікації - згідно списку літератури. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Кількість цитованої літератури в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 джерел, в оглядових – не більше 60 літературних джерел, у лекціях та інших матеріалах – не більше 15. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються.

Список літератури подається згідно вимог державного стандарту відповідно до прикладів оформлення бібліографічного опису в списку джерел (Бюлетень ВАК України, №2, 2007). Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

**Для внесення статті до системи OJS та електронної бази Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН» (українська, англійська, російська версії) додатково до вище зазначеного переліку авторам необхідно подати трьома мовами наступні дані окремим файлом:**

1. Відомості про кожного автора:

1.1. Прізвище, ім'я, по-батькові – так, як вказувалися у попередніх публікаціях англійською мовою або в паспортній транслітерації (<http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>), паспортна транслітерація,

1.2. e-mail.

1.3. Офіційно прийнята назва організації/ий, де виконана робота.

1.4. Поштова адреса організації для контактів з авторами статті (можна один на всіх авторів).

2. Електронне фото автора/авторів статті для розміщення в електронній базі.

3. Повний (автентичний) або скорочений варіант статті (розширене резюме) англійською та російською/українською мовами (відповідно до основної мови статті) не менше 1 друкованої сторінки (шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище), який містить назву статті, ініціали та прізвища авторів, назву закладу, місто, країну та включає наступні розділи: вступ, мету, матеріали і методи, результати дослідження, висновки).

**Важливо!** Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Опубліковане резюме буде доступно на сайті OJS та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміло суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

**4. Список бібліографічних джерел:**

Список бібліографічних джерел складаються з урахуванням «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Правильний опис джерел в списках літератури, які використані, є запорукою того, що цитована публікація буде врахована при оцінці наукової діяльності її авторів та організацій, де вони працюють.

В оригінальних статтях допускається цитувати не більше 30 джерел, в оглядах літератури - не більше 60, в лекціях та інших матеріалах - до 15. Бібліографія повинна містити крім основних робіт, публікації за останні 5 років.

У списку літератури всі роботи перераховуються у порядку їх цитування. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках.

Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність бібліографічних даних.

Джерела латиницею подаються відповідно до вимог Національної медичної бібліотеки США ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

**Приклади подання бібліографічних джерел:**

- Бібліографічний опис книги (після її назви): місто (де видана); після двокрапки назва видавництва; після крапки з комою рік видання. Якщо посилання дається на главу книги: (автори); назву глави; після точки ставиться «В кн.:» або «In:» та прізвище (а) автора (ів) або редактора (ів), потім назва книги і вихідні дані.

- Бібліографічний опис статті з журналу: автор (и); назва статті; назва журналу; рік; том, у дужках номер

журналу, після двокрапки цифри першої та останньої сторінок.

При авторському колективі до 6 осіб включно згадуються всі, при великих авторських колективах 6 перших авторів «та ін.», в іноземних «et al.»); якщо в якості авторів книг виступають редактори, після прізвища слід ставити «ред.», в іноземних «ed.»

**За новими правилами, враховуючи вимоги таких міжнародних систем цитування як Web of Science і Scopus, бібліографічні списки (References) входять в англomовний блок статті і, відповідно, повинні бути представлені не тільки на мові оригіналу, але й в латиниці (романським алфавітом)**

Список літератури (References) у романському алфавіті для Scopus та інших міжнародних баз даних подається, повторюючи в ньому всі джерела літератури, незалежно від того, чи є серед них іноземні. Якщо в списку є посилання на іноземні публікації, вони повністю повторюються в списку, що готується в романському алфавіті.

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел потрібно наступна структура бібліографічного посилання: автор (и) (транслітерація), переклад назви книги або статті на англійську мову, 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, за собою іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої. Джерела кирилицею в транслітерованому вигляді можна здійснити автоматично на сайті: (<http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>);

**Технологія підготовки посилань з використанням системи автоматичної транслітерації й перекладача з української мови: на сайті <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php> можна безкоштовно скористатися програмою транслітерації українського тексту в латиницю**

1. Вхідимо до програми [www.slovnyk.ua](http://www.slovnyk.ua). У віконці «Виберіть транслітерацію» вибираємо «географічна транслітерація». Вставляємо в спеціальне поле весь текст бібліографії, крім назви книги або статті, українською/російською мовою і натискаємо кнопку «транслітерувати».

2. Копіюємо транслітерований текст у список References, що готується.

3. Переводимо за допомогою перекладача Google опис джерела (назва книги, статті, постанови і т.д.) на англійську мову, переносимо його до тексту джерела. Переклад, безумовно, вимагає редагування, тому дану частину необхідно готувати людині, яка розуміє англійську мову.

4. Об'єднуємо опис у трансліті і перекладене, оформлюючи відповідно до діючих правил. При цьому, необхідно розкрити місце видання (Kyiv) і, можливо, внести деякі технічні поправки.

5. Наприкінці посилання в круглих дужках вказується (in Ukrainian). Посилання готове.

**Технологія підготовки посилань з використанням системи автоматичної транслітерації й перекладача з російської мови: На сайті <http://www.translit.ru> можна безкоштовно скористатися програмою транслітерації російського тексту в латиницю**

1. Вхідимо до програми [Translit.ru](http://www.translit.ru). У віконці «варіанти» вибираємо системутранслітерації BGN (Board of Geographic Names). Вставляємо в спеціальне поле весь текст бібліографії, крім назви книги або статті, російською мовою і натискаємо кнопку «в трансліт».

2. Копіюємо транслітерований текст у список References, що готується.

3. Переводимо за допомогою перекладача Google опис джерела (назва книги, статті, постанови і т.д.) на англійську мову, переносимо його до тексту джерела. Переклад, безумовно, вимагає редагування, тому дану частину необхідно готувати людині, яка розуміє англійську мову.

4. Об'єднуємо опис у трансліті і перекладене, оформляючи відповідно до діючих правил. При цьому, необхідно розкрити місце видання (Moscow) і, можливо, внести деякі технічні поправки.

5. Наприкінці посилання в круглих дужках вказується (in Russian). Посилання готове.

*Приклади транслітерації україномовних/російськомовних джерел літератури:*

**Стаття з журналу**

1. Znamens'ka T.K. Treatment of herpes infections (cytomegalovirus, neonatal herpes) in infants with application of Flavozid. *Zdorov'e zhenschyny*. 2009; 4 (40): 204-205 (in Ukrainian).

2. Belushkina N.N., Khomyakova T.N., Khomyakov Yu.N. Diseases associated with dysregulation of programmed cell death. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012; 2: 3 – 10 (in Russian).

**Стаття з електронного журналу**

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P. Browsers or buyers in cyberspace? An investigation of electronic factors influencing electronic exchange. *Journal of Computer-Mediated Communication*. 1999, 5 (2). Available at: <http://www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2/> (Accessed 28 April 2011).

**Книга (монографія, збірник):**

Kanevskaya R.D. Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development. Izhevsk; 2002 (in Russian).

**Матеріали конференції**

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. Features of the design of field development with the use of hydraulic fracturing. In: *New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact: Proc. 6th Int. Symp. Moscow, 2007; 267-72 (in Russian).*

**Інтернет-ресурс:**

APA Style (2011). Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

**Автореферат дисертації:**

Semenov V.I. Mathematical modeling of the plasma in the compact torus. Dr. phys. and math. sci. diss. Moscow; 2003 (in Russian).

**Опис ГОСТа:**

State Standard 8.586.5–2005. Method of measurement. Measurement of flow rate and volume of liquids and gases by means of orifice devices. Moscow: Standartinform Publ., 2007.

**Опис патенту:**

Palkin M.V. et al. The way to orient on the roll of aircraft with optical homing head.

1.Hodovanets Yu.D., Babintseva A.H. The method of differential diagnosis of renal damage levels in newborns with perinatal pathology. Patent na korysnu model' Ukraina? N93676; 2014 (in Ukrainian).

2.Patent RF, N 2280590; 2006 (in Russian).

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 змінює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, із 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.

Неприпустимо надсилати до редакції роботи, які були вже надруковані або направлені для публікації в інші видання.

Редакція журналу пропонує редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту OJS з мови оригіналу на англійську та російську мову англомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

**Оплата за редагування/переклад та публікацію статті проводиться автором за загальним підрахунком вартості згідно отриманої квитанції**

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом безкоштовно.

**Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний сайт журналу**

**<http://journals.uran.ua/index.php/2226-1230/user> та e-mail: [godovanets.yul@yandex.ru](mailto:godovanets.yul@yandex.ru)**

**Контактний телефон відповідального редактора сайту: +38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович**

**Листування з питань видавничої діяльності:**

**Поштова адреса:**

Д.м.н., професору Годованець Юлії Дмитрівні.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Буковинський державний медичний університет

Театральна площа, 2; м.Чернівці, 58002. Україна

**E-mail:** [godovanets.yul@yandex.ru](mailto:godovanets.yul@yandex.ru); [neonatology@bsmu.edu.ua](mailto:neonatology@bsmu.edu.ua)

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

**Листування з питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:**

**Редакція журналу:** ТОВ «РА «Дольче Віта», директор Шейко Ірина Петрівна.

**Адреса:** вул. Інститутська 24/7, оф.11, м. Київ, 01021, Україна.

код ЄДРПОУ 37905676,

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ІПН 379056726511

Контактний телефон: 044-3313822

**E-mail:** [d\\_vita@list.ru](mailto:d_vita@list.ru)

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

**Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.**

**Передплата на 2015 рік проводиться через редакційний відділу журналу.**

Зразок анкети передплати представлено на сайті Асоціації неонатологів України

(<http://neonatology.com.ua>). Заповнену анкету надсилати на e-mail: [d\\_vita@list.ru](mailto:d_vita@list.ru)

---

---

Відповідальний редактор – О.С. Годованець  
Технічний редактор випуску – А.Г. Бабінцева  
Коректор – Т.С. Стахова  
Редагування англійського тексту – Т.В. Куріліна  
Дизайн та комп'ютерна верстка – Н.П. Кудін  
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу  
правовласників  
На фото: Олійник Дем'ян Сергійович  
Фотограф: Абрамов Дмитро  
[www.pixelphoto.com.ua](http://www.pixelphoto.com.ua)

Підписано до друку \_\_\_\_\_. Формат \_\_\_\_\_. Папір офсетний  
Гарнітура TIMES NEW ROMAN. Друк офсетний.

Обл.-вид. арк. \_\_\_\_\_. Ум-друк. арк. \_\_\_\_\_  
Тираж \_\_\_\_\_ пр. Зам \_\_\_\_\_  
Віддруковано \_\_\_\_\_. Реєстр \_\_\_\_\_.

---

Видавництво «КЖД «Софія»  
Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.